



Kekkaku

結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 98 No.5 July-August 2023

- 原 著** 133…… 新型コロナウイルス感染症によって、塗抹陽性肺結核の罹患リスクが高まる
 ■康 史朗他
- 139…… 肺結核の診断時排菌数と関連する背景因子についての後方視的検討 ■尾下豪人他
- 症例報告** 145…… 関節リウマチに対するトシリズマブ治療中に発症した肺結核および二次性の器質化肺炎の1例 ■伊藤昂哉他
- 151…… 誤嚥性肺炎として初期対応され、非結核性抗酸菌症の検査・診断が遅れた1例
 ■谷江智輝他
- 155…… カナマイシン筋注製剤による皮疹の既往がありアミカシン硫酸塩吸入用製剤でも皮疹をきたした肺 *Mycobacterium avium* complex 症の1例 ■石田有莉子他
- 活動報告** 159…… 潜在性結核感染症の外国人留学生に対する服薬支援
 — 専門学校における結核集団感染事例 ■永石真知子他
- 165…… 外国生まれの小児を発端とした結核集団感染事例 ■森本哲生他
- 総 説** 169…… 肺非結核性抗酸菌症治療におけるキノロンの意義 ■藤田昌樹
- 委員会報告** 173…… 多剤耐性結核治療の短期化、結核医療の基準に18カ月未満の治療を含める方向について
 ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会, 抗酸菌検査法検討委員会
- 177…… 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 — 2023年改訂
 ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会 / 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会
- 会 報** 189…… 定例理事会議事録 (2023年度第1回)

日本結核・非結核性抗酸菌症学会誌

新型コロナウイルス感染症によって、塗抹陽性肺結核の罹患リスクが高まる

¹康 史朗 ¹小向 潤 ¹植田 英也 ¹津田 侑子
¹井村 元気 ¹橋本 美穂 ¹森本 哲生 ¹浅野 瑞穂
²中山 浩二 ³吉田 英樹

要旨：〔目的〕新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が罹患後の肺結核発病や重症度に与える影響について評価する。〔方法〕2020年1月から2021年6月までに大阪市でCOVID-19（n=46747）および菌陽性肺結核（n=583）として届出された患者を調査した。〔結果〕計7例のCOVID-19罹患後肺結核患者を認めた。年齢の中央値は73歳（範囲：53～89歳）、全例が塗抹陽性であった。COVID-19患者の肺結核罹患率は人口10万対38で大阪市の2020年塗抹陽性肺結核（人口10万対8.5）に対し罹患率比4.4（95%信頼区間：2.1～9.4）であった。COVID-19罹患後肺結核患者（n=7）はCOVID-19非罹患肺結核（n=576）と比べ塗抹菌量が多かった（P<0.01）。追跡期間中央値は535日で、結核届出から180日での生存率は42%対73%であった（P=0.23）。〔結論〕COVID-19罹患後の肺結核罹患率は高く、全例塗抹陽性であった。COVID-19罹患後は長引く咳等の症状に注意し結核の早期発見につとめるべきである。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、結核の発病、肺結核、罹患率、塗抹検査

緒 言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行に伴い、受診控えや健診の受診率低下のため、様々な感染症や非感染性疾患で診断の遅れによる死亡の増加が懸念されている¹⁾²⁾。実際、世界保健機関（WHO）は、2020年の結核発見数が減少する一方で死亡数が増加したことから、特に低中所得国においてCOVID-19の影響で結核の発見が遅れ重症化している可能性を指摘している³⁾。2020年以降、COVID-19罹患後の結核発症例や共感染の事例が複数報告され、両疾患の合併によって死亡率が高くなることが懸念されている⁴⁾。また、低中所得国においてCOVID-19後の患者は一般人口と比べて活動性肺結核の発病リスクが高いことが報告された⁵⁾。本邦においてもCOVID-19と結核の共感染の事例が報告されているが⁶⁾⁷⁾、COVID-19罹患が肺結核の発病や重症化に与える影響について検討した報告はない。われわれはこの点を明らか

にすることを目的として、政令指定都市の中で最も人口密度が高く、結核・COVID-19患者が多い大阪市のデータを用いてCOVID-19が後の結核に与える影響について調査することとした。

方 法

〔患者の抽出〕

2020年1月から2021年6月までの期間に大阪市でCOVID-19および菌陽性肺結核として届出のあった患者を調査した。いずれのデータベースにも届出のあった患者のうち、COVID-19診断後に菌陽性肺結核と診断された患者をCOVID-19罹患後肺結核と定義した。

〔COVID-19患者における、菌陽性肺結核の罹患率〕

罹患率はCOVID-19届出日から結核届出日または2021年6月末までの期間で補正した値を、10万人当たりの人年法によって記載し、2020年の大阪市の罹患率と比較した罹患率比を算出した。COVID-19患者における菌陽性

¹大阪市健康局大阪市保健所感染症対策課、²大阪市健康局大阪市保健所、³大阪市健康局

連絡先：康 史朗、大阪市保健所感染症対策課、〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11階 (E-mail: s.koh1982@gmail.com)

(Received 22 Mar. 2023/Accepted 8 Apr. 2023)

肺結核合併のリスク因子として、年齢、性別およびCOVID-19による入院歴を評価した。

〔菌陽性肺結核における、COVID-19の影響〕

菌陽性肺結核のうち、COVID-19罹患後肺結核患者とCOVID-19の既往のない群（コントロール群）との2群比較を行った。評価項目は患者の性別、年齢、症状、喀痰塗抹菌量、画像所見、糖尿病、ステロイド使用の有無および治療成績とした。有症状受診者について、結核発病から初診までの日数、初診から診断までの日数、発病から診断までの日数を評価し、それぞれ60日、30日、90日を上回る場合を受診の遅れ（Patient's delay）・診断の遅れ（Doctor's delay）・発見の遅れ（Total delay）と定義した。

〔統計手法〕

連続変数および順位のある変数、カテゴリー変数の比較はそれぞれMann-Whitney U検定、Fisherの正確検定を用いて行った。生存期間は結核届出から死亡または治療成績評価日までの期間で計算し、2群比較はLog-rank検定で行った。統計解析はR ver 4.2.2で行い、有意水準は両側5%とした。

〔倫理的事項〕

本研究は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づき、「第3次大阪市結核対策基本指針」における施策として実施した。

結 果

〔COVID-19患者における、菌陽性肺結核の罹患率〕

2020年1月から2021年6月までの間に大阪市において583例の菌陽性肺結核患者、46,747例のCOVID-19の届出があり、COVID-19罹患後肺結核患者は7例の届出があった。COVID-19罹患後肺結核7例の患者は全例塗抹陽性であり、年齢の中央値は73歳（範囲：53～89歳）、男性5名、女性2名であった（Table 1）。COVID-19罹

患後肺結核患者は7例中6例にCOVID-19に対しての入院歴があり、そのうち3例はCOVID-19に対して副腎皮質ホルモンを使用された。一方で、COVID-19後に肺結核に罹患しなかった患者46,740例は年齢の中央値が38歳（範囲：0～107歳）で、男性24,514人（52%）、女性22,224人（48%）、性別不明2人（0%）、COVID-19に対する入院歴があったのは8,409人（18%）であった。COVID-19罹患後肺結核患者において、COVID-19診断から結核診断までの日数の中央値は26日（範囲：0～136日）であり、2名はCOVID-19と結核の届出が同日になされた。COVID-19罹患後の喀痰塗抹陽性肺結核罹患率は10万人対38であり、2020年大阪市の喀痰塗抹陽性肺結核罹患率8.5に対して罹患率比4.4（95%信頼区間：2.1-9.4）であった。結核合併の有意なリスク因子として、単変量解析では年齢・COVID-19による入院歴を認めた（ $P<0.01$, $P<0.01$ ）。

〔菌陽性肺結核患者における、COVID-19の影響〕

2020年1月から2021年6月までに届出のあった菌陽性肺結核患者の1.2%（583例中7例）がCOVID-19罹患後肺結核であった（Table 2）。COVID-19罹患後肺結核はコントロール群と比べ塗抹検査の菌量が多く（ $P<0.01$ ）、また、日本結核病学会病型分類の拡がりが大きく（ $P<0.01$ ）、いずれも有意差を認めた。有症状受診者において、発病から診断、発病から初診、初診から診断までの日数には有意差はなかった（ $P=0.23$, $P=0.25$, $P=0.48$ ）。また、受診・診断・発見の遅れについて有意差はなかった（ $P=0.36$, $P=0.60$, $P=0.43$ ）。COVID-19罹患後肺結核はコントロール群と比べて、糖尿病患者（71% vs 13%, $P<0.01$ ）、副腎皮質ホルモン使用者（43% vs 6%, $P<0.01$ ）の割合が高く、有意差を認めた。追跡期間の中央値は535日で、180日時点の生存割合はCOVID-19罹患後肺結核患者で42%、コントロール群73%で有意差はなかった（ $P=0.23$ ）。

Table 1 Characteristics of patients with laboratory-confirmed pulmonary TB after COVID-19

No.	Age	Sex	Job	Hospitalization for COVID-19	Days between COVID-19 and TB diagnosis	Days from onset to diagnosis	GAKKAI Classification	Sputum Smear	Complications	Use of corticosteroid	Outcome
1	70	Male	Jobless	Yes	136	25	I/III 2	2+	DM	Yes	Alive
2	73	Male	Jobless	Yes	80	64	b II 3	3+	DM, LC	Yes	Dead (Day27)
3	53	Female	Nursing aid	No	39	39	b III 2	2+	Asthma	No	Alive
4	58	Male	Jobless	Yes	26	34	b III 3	1+	DM	Yes	Alive
5	86	Male	Jobless	Yes	13	59	b II 3	2+	Hashimoto's thyroiditis	No	Dead (Day123)
6	83	Female	Jobless	Yes	0	0	b III 3	1+	DM, LC	No	Alive
7	89	Male	Jobless	Yes	0	2	b II 3	2+	DM, asthma, lung cancer	No	Dead (Day63)

Abbreviation: TB: tuberculosis, COVID-19: coronavirus disease 2019, DM: diabetes mellitus, LC: liver cirrhosis

考 察

われわれの検討では、COVID-19罹患後の肺結核の罹患率は同時期の大阪市の一般人口と比べ約4倍高いと推定された。Kumwiharらはタイの国民健康保険データベースを用いたコホート研究で、COVID-19感染や入院によって活動性肺結核のリスクが一般人口と比べ6~10倍上がることを報告している⁵⁾。われわれの結果よりもCOVID-19罹患が肺結核発病に与えるリスクが高く見積もられているが、これは大阪市とタイにおける罹患率の

違いが影響しているかもしれない。COVID-19罹患後に肺結核が多い理由としては、COVID-19感染によるサイトカインストームやCOVID-19に対して使用する副腎皮質ホルモンが、結核への抵抗力を低下させ活動性結核の発病を促進させるという可能性が議論されている⁴⁾⁵⁾。本研究において、高齢者やCOVID-19による入院歴のある患者がCOVID-19罹患後に肺結核を発病するリスクが高かったこと、COVID-19罹患後肺結核患者で糖尿病合併の割合やCOVID-19に対する副腎皮質ホルモン使用が多かったことから、より重症のCOVID-19患者や糖尿病

Table 2 Comparison of patients with laboratory-confirmed pulmonary TB according to past history of COVID-19

	PTB without past history of COVID-19 (n=576)	PTB after COVID-19 (n=7)	P value
Age	72.5 [0-98]	73.0 [53-89]	0.58
Sex			
Male	398 (69)	5 (71)	1.00
Female	178 (31)	2 (29)	1.00
Foreign birth	49 (9)	0 (0)	
Symptoms			
Cough	262 (46)	5 (71)	0.26
Sputum	189 (33)	4 (57)	0.23
Dyspnea	82 (14)	2 (29)	0.27
Fever	211 (37)	5 (71)	0.11
Night sweat	14 (2)	0 (0)	1.00
Fatigue	113 (20)	1 (14)	1.00
Body weight loss	82 (14)	0 (0)	0.60
Cavity with chest X-ray			
No	411 (71)	4 (57)	0.39
Yes	146 (25)	3 (43)	
Unknown	19 (3)	0 (0)	
Extent with chest X-ray			
1	93 (16)	0 (0)	<0.01
2	373 (65)	3 (43)	
3	89 (16)	4 (57)	
Unknown	21 (4)	0 (0)	
Degree of smear positivity			
Negative	169 (29)	0 (0)	<0.01
1+	171 (30)	2 (29)	
2+	137 (24)	2 (29)	
3+	97 (17)	3 (43)	
Unknown	2 (0)	0 (0)	
DM	76 (13)	5 (71)	<0.01
Use of corticosteroid	32 (6)	3 (43)	<0.01
Patients with symptoms	451 (78)	7 (100)	
Days from onset to diagnosis	40 [0-1166]	34 [0-64]	0.23
Days from onset to first visit	9 [0-306]	0 [0-56]	0.25
Days from first visit to diagnosis	13 [0-1166]	11 [0-39]	0.48
Total delay	105 (23)	0 (0)	0.36
Patient's delay	72 (16)	0 (0)	0.60
Doctor's delay	149 (33)	1 (14)	0.43

Abbreviation: PTB: pulmonary TB

Data are presented as n (%) or median [range]. Total, patient's and doctor's delays were defined as more than 90 days from onset to diagnosis, more than 60 days from onset to first visit and more than 30 days from first visit to diagnosis, respectively. Continuous and ordinal variables were compared with Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared with Fisher's exact test.

等の基礎疾患のある患者で結核の発病リスクが高くなったことが推察される。これまで我が国において結核の罹患率は年々減少していたが、COVID-19既感染者が多くなった現状において、COVID-19そのもので肺結核の罹患率が上昇するとすれば、肺結核患者数が今後増加することに注意を払う必要がある。

COVID-19罹患後肺結核の症状は咳、痰、発熱などの症状が中心であった。長引く咳は結核を疑う重要な症状であるが、COVID-19回復者はいわゆる罹患後症状として咳嗽などの呼吸器症状が持続することがあるので、認知バイアスによる見落としに注意が必要である。横山らは中等症以上のため入院したCOVID-19患者1003人の追跡調査で、12カ月時点でも13.6%の患者で呼吸器症状（呼吸困難感、咳、痰）を含めた何らかの罹患後症状が残っていたと報告している⁸⁾。われわれの調査におけるCOVID-19罹患後肺結核患者の症状は、これらのCOVID-19罹患後症状に類似しているため、症状だけでは鑑別は難しい。また、COVID-19罹患後肺結核患者の日本結核病学会病型分類の拡がりが大きかったが、横山は上記の調査において12カ月時点で6.3%の患者に胸部CTの異常所見が残存していたと報告しており⁸⁾、学会分類の拡がりが大きかったことはCOVID-19の陰影が残っている影響があるかもしれない。したがって肺結核の見落としを防ぐためには、遷延する咳・痰・発熱などの症状があった場合、原則に立ち返って胸部X線や喀痰検査によって結核を鑑別することが必須であるが、画像が非典型的であっても結核を念頭に置く必要があると考えられる。

今回、COVID-19罹患後肺結核は全例、感染性が高いと考えられる塗抹陽性の状態で発見され、コントロール群と比べて有意に喀痰塗抹の菌量が多かった。松本らは大阪市における2008年からの6年間の集団感染事例を分析し、集団感染事例では初発患者の年齢層が低く活動性が高い患者が多いと考えられることや、菌量が多く受診や発見の遅れがあることを報告している⁹⁾。今回の分析において、COVID-19罹患後肺結核患者の受診や発見の遅れが多い傾向はなかったが、COVID-19罹患後症状と肺結核の症状が似通っていることと、後方視的な聞き取り調査によるため、厳密な発症時期の推定は困難であった。したがって、本研究でCOVID-19と結核が同時に診断された2例以外でも、より早期に既に肺結核を発病していた可能性は否定できない。一方で、COVID-19罹患後の患者においては結核への細胞性免疫が低下する⁴⁾⁵⁾ことで、喀痰塗抹陽性になるまでの期間が一般的な結核より早い可能性もありえる。今後、感染性が高いと考えられる喀痰塗抹陽性のCOVID-19罹患後肺結核患者からの二次患者の広がりが必要であると考えられる。

本研究の限界として、結核合併例の症例数が少ないこ

と、追跡調査の期間が限られていることが挙げられる。したがって、罹患率の推定値やリスクについては慎重に解釈する必要がある。また、サンプル数による検出力不足のため、結核の重症化・死亡率に与える影響を十分評価できなかった。重症化率の高かった初期のCOVID-19患者を対象としているので、現在は傾向に変化があるかもしれない。大阪市というもともと結核の多い偏った集団が対象であるため、全国のCOVID-19罹患後患者に当てはまるか、つまり外的妥当性については評価が難しい。しかしながら、限られた期間かつ少ない症例数の解析とはいえCOVID-19罹患後肺結核患者全例が塗抹陽性であったことから、今後の結核対策に注意喚起を促す意義があると考えられる。より長期間の追跡調査によって、デルタ株、オミクロン株を含めたCOVID-19の結核への影響を今後評価する必要がある。

結 語

COVID-19が後の肺結核の発病および喀痰塗抹の菌量に影響する可能性が示唆された。COVID-19罹患後の長引く咳・痰症状に対しては積極的な喀痰検査の提出や画像診断による早期診断が望ましいと考えられる。結核の罹患率は年々低下しているが、COVID-19陽性者が増加し続けていることを考慮すると、今後数年以上にわたり、活動性結核の増加に対して公衆衛生上の注意が必要である。

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

文 献

- 1) Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al.: Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 ; 8 : e1132-41.
- 2) Mayo M, Potugari B, Bzeih R, et al.: Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. 2021 ; 5 : 1109-1117.
- 3) World Health Organization.: Global tuberculosis report 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>. (2023年1月26日アクセス)
- 4) Visca D, Ong CWM, Tiberi S, et al.: Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021 ; 27 : 151-165.
- 5) Kumwiche P, Chongsuvivatwong V: COVID-19 pneumonia and the subsequent risk of getting active pulmonary tuberculosis: a population-based dynamic cohort study using national insurance claims databases. *eClinicalMedicine*. 2023 ; 56 : 101825.

- 6) 武藤義和, 佐藤智則, 近藤貴大, 他: 活動性肺結核の共感染を認めた新型コロナウイルス感染症の2例. 結核. 2021; 96: 203-208.
- 7) 小向 潤, 松本健二, 康 史朗, 他: 新型コロナウイルス感染症に対するステロイド投与後に塗抹陽性肺結核と診断された事例. 結核. 2021; 97: 211-212.
- 8) 横山彰仁: 厚生労働省行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査 (20CA2052) 令和2年度総括研究報告書. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/145944>
- 9) 松本健二, 小向 潤, 津田侑子, 他: 大阪市における結核集団感染事例の初発患者の検討. 結核. 2015; 90: 447-451. (2023年1月26日アクセス)

肺結核の診断時排菌数と関連する背景因子についての後方視的検討

尾下 豪人 緒方 美里 井上亜沙美 佐野 由佳
吉岡 宏治 池上 靖彦 山岡 直樹

要旨：〔目的と方法〕肺結核診断時の喀痰排菌数と関連する背景因子を明らかにするため、肺結核と診断された入院患者566例を後方視的に検討した。〔結果〕年齢中央値は82歳、男性が320人（56.5%）を占めた。死亡退院例を除いた435例の入院期間は排菌数が多いほど有意に長かった。喀痰塗抹で多数排菌を示した80例ではその他の症例と比較して、75歳未満、糖尿病、喘息、間質性肺疾患、吸入ステロイド使用の割合が有意に高かった。ロジスティック回帰分析では、75歳未満、糖尿病、吸入ステロイド使用、間質性肺疾患が多数排菌の独立した危険因子であった。背景因子と結核の臨床所見の関連を検討したところ、糖尿病は空洞病変と、吸入ステロイド使用は気管支結核との関連があった。〔結論〕糖尿病、間質性肺疾患の患者が肺結核を合併した場合、多数排菌に注意が必要である。また、咳嗽や気道狭窄症状に対して吸入ステロイドの効果が乏しい場合は結核の可能性も考えて精査すべきである。

キーワード：肺結核、抗酸菌、糖尿病、間質性肺疾患、吸入ステロイド

緒 言

肺結核はかつて我が国で「国民病」とも評されるほど蔓延した感染症であったが、戦後は急激に減少し、2021年には人口10万あたりの罹患率が9.2人となり、低蔓延国の基準を初めて達成した¹⁾。一方で高齢者結核、外国人結核、免疫抑制宿主に合併する結核などの課題も多く残っており、依然として警戒すべき重要な感染症である。

結核の感染様式は飛沫核（空気）感染である。結核の感染リスクには感染源の咳嗽の程度や持続期間、生活様式、接触者の状態など、多くの因子が複雑に影響するが²⁾、排菌数もやはり重要な因子であり、多数排菌をきたす患者では他者への感染の危険性が高いと考えられる。また、入院時塗抹排菌数は入院の長期化と関連することも報告されており³⁾、多数排菌患者の特徴を知ることは重要である。われわれは肺結核診断時の排菌数に着目し、結核診断時の多数排菌と関連する背景因子（基礎疾患、使用薬剤）を明らかにするため、当院の肺結核入院患者を対

象として後方視的検討を行った。

対象と方法

単一施設の電子カルテ情報を参照する後方視的研究である。2014年4月～2020年3月の6年間に、入院で抗結核薬治療を行った肺結核患者566例を対象とした。結核発生届出に肺結核の病名がない患者、最終的に喀痰培養で結核菌が検出できなかった患者、外来治療のみの患者はあらかじめ除外した。また、HIV/AIDSの患者は含まれていなかった。

対象症例の年齢、性別、基礎疾患、常用薬剤、診断時排菌数、学会分類、画像所見、検査所見、および転帰を電子カルテおよび結核患者発生届出から収集した。基礎疾患として喘息、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）、間質性肺疾患、糖尿病、リウマチ性疾患、活動性悪性腫瘍の有無を、問診や他院から提供された診療情報、使用薬剤、入院時検査所見から判断した。ただし、結核診断前に喘息や器質性肺炎として

治療されていても、それが結核による症状や所見に対するものであったと考えられる場合は“喘息”や“間質性肺疾患”として扱わなかった。各患者について肺結核診断時に3連痰を採取し、Ziehl-Neelsen染色(1,000倍)で鏡検した。抗酸菌数を標準的な方法⁴⁾に従って、陰性、少数(<1個/視野)、中等数(1~9個/視野)、多数(>9個/視野)に分類し、3連痰のうち最大の菌数を診断時排菌数とした。なお、本研究のプロトコールは当院医業倫理委員会の承認を得た(承認番号00079)。

すべての統計解析にはEZRを使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁵⁾。カテゴリー変数は χ^2 検定を行った。連続変数は2群間ではMann-Whitney U検定を行った。4群の連続変数はまずKruskal-Wallis検定を行い、群間の比較にBonferroni法で調整したP値を算出した。有意水準を $p < 0.05$ とした。多数排菌を示した症例とその他の症例とで背景因子を比較し、 $p < 0.15$ を示した因子を説明変数に採用した。独立した因子を明らかにするため、多数排

菌を目的変数としてロジスティック回帰分析を、P値を用いた変数減少法によって実施した。変数間の多重共線性については、投入したすべての説明変数の分散拡大要因(variance inflation factor: VIF)が5未満であることを確認した。また、排菌数に影響する結核の臨床所見として、空洞病変^{6,7)}、気管支結核⁸⁾の有無別に背景因子を比較した。気管支結核の有無は、結核発生届出に「気管支結核」の診断名が記載されていた症例について、臨床症状、気管支鏡所見、胸部CT所見を再検討して判定した。

結 果

対象患者566例の臨床的特徴を診断時排菌数別に示す(表1)。年齢中央値は82歳、男性が320人(56.5%)を占めた。排菌数が多いほど年齢中央値は低かった。結核の学会分類では、空洞を有する症例(I, II)は排菌数が多かった。症状や気管支鏡所見、CT所見から気管支結核と診断された症例は36例あり、中等数以上の排菌を示した症例が多かった。基礎疾患として、糖尿病が

表1 肺結核患者の臨床的特徴と診断時排菌数別の比較

	n =	診断時排菌数				P値	
		計 566	陰性 106	少数 192	中等数 188		多数 80
年齢, 中央値 [IQR]	82.0 [70.0, 87.0]	84.5 [76.5, 89.0]	83.0 [72.75, 88.0]	80.0 [67.0, 86.25]	76.0 [66.0, 84.25]	<0.001	
75歳未満(%)	181 (32.0)	22 (20.8)	54 (28.1)	68 (36.2)	37 (46.2)	0.001	
男性(%)	320 (56.5)	61 (57.5)	99 (51.6)	108 (57.4)	52 (65.0)	0.224	
外国出生者(%)	27 (4.8)	2 (1.9)	10 (5.2)	13 (6.9)	2 (2.5)	0.184	
画像所見							
病巣の性状(%)	I	12 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	10 (12.5)	<0.001
	II	186 (32.9)	12 (11.3)	39 (20.3)	87 (46.3)	48 (60.0)	
	III	368 (65.0)	94 (88.7)	153 (79.7)	99 (52.7)	22 (27.5)	
病巣の拡がり(%)	1	70 (12.4)	21 (19.8)	36 (18.8)	10 (5.3)	3 (3.8)	<0.001
	2	306 (54.1)	57 (53.8)	90 (46.9)	118 (62.8)	41 (51.2)	
	3	190 (33.6)	28 (26.4)	66 (34.4)	60 (31.9)	36 (45.0)	
気管支結核(%)	36 (6.4)	0 (0.0)	8 (4.2)	21 (11.2)	7 (8.8)	0.001	
基礎疾患							
糖尿病(%)	149 (26.3)	24 (22.6)	40 (20.8)	52 (27.7)	33 (41.2)	0.004	
悪性腫瘍(%)	69 (12.2)	8 (7.5)	30 (15.6)	24 (12.8)	7 (8.8)	0.158	
慢性閉塞性肺疾患(%)	52 (9.2)	10 (9.4)	10 (5.2)	24 (12.8)	8 (10.0)	0.086	
リウマチ性疾患(%)	39 (6.9)	10 (9.4)	14 (7.3)	11 (5.9)	4 (5.0)	0.598	
喘息(%)	22 (3.9)	3 (2.8)	6 (3.1)	6 (3.2)	7 (8.8)	0.115	
間質性肺疾患(%)	15 (2.7)	0 (0.0)	4 (2.1)	6 (3.2)	5 (6.2)	0.061	
結核診断時の使用薬剤							
経口ステロイド(%)	59 (10.4)	8 (7.5)	23 (12.0)	16 (8.5)	12 (15.0)	0.265	
吸入ステロイド(%)	23 (4.1)	2 (1.9)	4 (2.1)	9 (4.8)	8 (10.0)	0.013	
免疫抑制剤(%)	18 (3.2)	4 (3.8)	8 (4.2)	3 (1.6)	3 (3.8)	0.504	
退院時転帰							
生存	435 (76.9)	74 (69.8)	148 (77.1)	152 (80.9)	61 (76.2)	0.198	
死亡	131 (23.1)	32 (30.2)	44 (22.9)	36 (19.1)	19 (23.8)		
入院期間*, 日, 中央値 [IQR]	80.0 [40.0, 114.0]	47.5 [23.25, 89.75]	78.0 [35.5, 109.5]	85.5 [46.5, 113.25]	112.0 [76.0, 150.0]	<0.001	

*生存退院例のみ (n=435). IQR, interquartile range

149人 (26.3%), COPDが52人 (9.2%), 喘息が22人 (3.9%), 間質性肺疾患が15人 (2.7%) であり, 糖尿病は排菌数と統計学的に有意な関連を認めた。結核診断時に吸入ステロイド (inhaled corticosteroid: ICS) が23人 (4.1%), 経口ステロイドが59人 (10.4%) で使用され, 排菌数が多いほどICS使用の割合が高かった。ICSが投与された23例のうち, 喘息単独が10例, COPDが3例, 喘息とCOPDの合併が3例, 喘息もCOPDも否定的で, 結核の診断が得られないまま呼吸器症状に対してICSが処方されていた症例が7例あった。続いて死亡退院例を除いた435例の入院期間を排菌数別に比較した (図1)。群間の比較のためBonferroni法で調整したP値を算出すると, 陰性例と比べて少数排菌例, 中等数排菌例と比べて多数排菌例では有意に入院期間が長かった。

また, 多数排菌と関連する背景因子を明らかにするため, 多数排菌例80例とその他 (陰性~中等数) の症例とで臨床情報を比較したところ, 多数排菌例では75歳未満, 糖尿病, 喘息, 間質性肺疾患, ICS使用の割合が有意に高かった (表2)。 $P < 0.15$ であった因子 (男性, 75歳未満, 糖尿病, 喘息, 間質性肺疾患, ICS使用) を説明変数として, ロジスティック回帰分析を行った結果, 75歳未満 (odds比2.12 [95%信頼区間1.29-3.47]), 糖尿病 (2.36 [1.42-3.92]), ICS使用 (3.23 [1.28-8.14]), 間質性肺疾患 (4.43 [1.39-14.1]) が独立した因子であった (表3)。

さらにこれらの背景因子がどのように排菌数に影響しているのかを明らかにするため, 排菌数に影響する結核の臨床所見である空洞病変, 気管支結核の有無別に背景

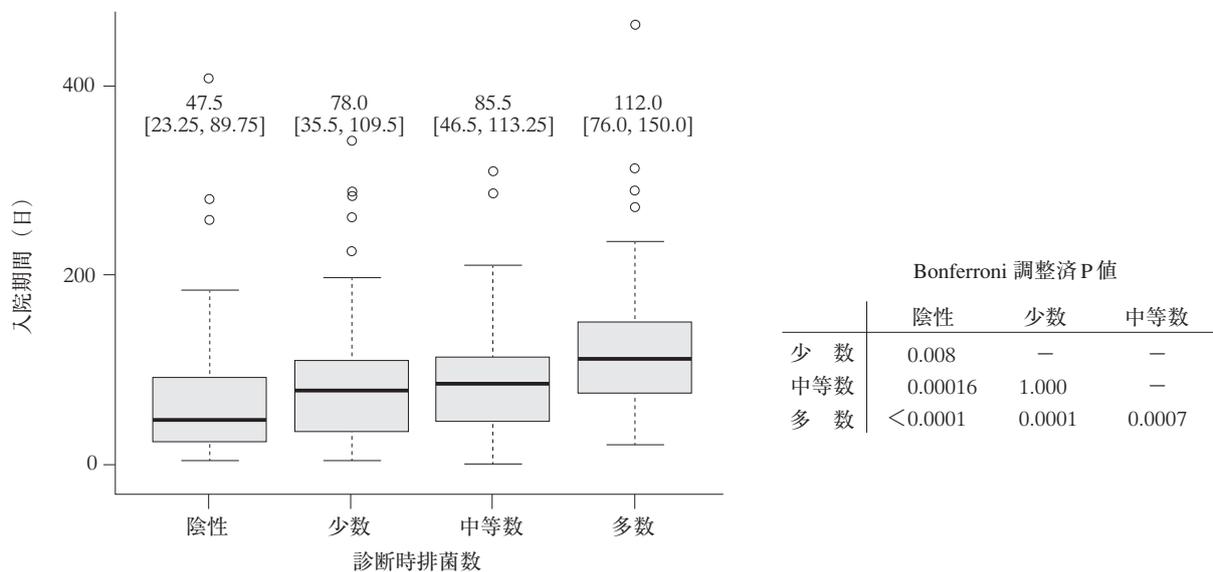


図1 入院時排菌数別の入院期間の比較 (生存退院した435例のみ)

入院期間は陰性患者より少数排菌患者で有意に長く, 中等数排菌患者より多数排菌患者で有意に長かった。入院期間は中央値 [四分位範囲] で提示した。

表2 診断時多数排菌例と陰性~中等数排菌例の比較

	診断時排菌数		P値
	陰性~中等数 n = 486	多数 80	
75歳未満 (%)	144 (29.6)	37 (46.2)	0.004
男性 (%)	268 (55.1)	52 (65.0)	0.114
外国出生者 (%)	25 (5.1)	2 (2.5)	0.405
糖尿病 (%)	116 (23.9)	33 (41.2)	0.002
悪性腫瘍 (%)	62 (12.8)	7 (8.8)	0.361
慢性閉塞性肺疾患 (%)	44 (9.1)	8 (10.0)	0.834
リウマチ性疾患 (%)	35 (7.2)	4 (5.0)	0.635
喘息 (%)	15 (3.1)	7 (8.8)	0.025
間質性肺疾患 (%)	10 (2.1)	5 (6.2)	0.047
経口ステロイド (%)	47 (9.7)	12 (15.0)	0.166
吸入ステロイド (%)	15 (3.1)	8 (10.0)	0.009
免疫抑制剤 (%)	15 (3.1)	3 (3.8)	0.73

因子を比較した(表4)。空洞病変あるいは気管支結核を有する症例は、それらを有さない症例と比べて排菌数が多かった。また、空洞病変を有する症例では75歳未満、糖尿病の患者が有意に高頻度であった。また、気管支結核症例では75歳未満、ICS使用の患者が有意に高頻度であった。

考 察

これまで結核の排菌数に着目した検討は乏しく、多数排菌と関連する基礎疾患や使用薬剤についての知見は限られている。本検討で多変量解析を行った結果、多数排菌と関連する背景因子として、糖尿病、75歳未満、ICS使用、間質性肺疾患が抽出された。また、それらの背景因子がどのようにして排菌数に影響するかを明らかにするため、空洞病変、気管支結核の有無と排菌数、背景因子との関連を調べた結果、空洞病変は75歳未満、糖尿病の患者、気管支結核は75歳未満、ICS使用の患者の頻度が高かった。

コントロール不良な糖尿病は結核発症のリスクであること⁹⁾が証明されているほか、糖尿病合併結核の特徴として、有空洞例が多いことや排菌数が多いことも報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。また、年齢については若年者ほど空洞病変の頻度が高いことが報告されている¹²⁾。本検討でも空洞病変を有する症例で糖尿病、若年齢の患者が多かったことから、糖尿病、若年齢の結核患者は空洞病変を高頻度に生じることによって、多数排菌の危険因子となっていることが示唆された。

ICSは喘息に対する有効性が高く、その長期管理に不

可欠な薬剤であるほか、COPDにおいても増悪予防効果などが示されている¹³⁾。一方でICS使用によって呼吸器感染症のリスクが増加する可能性も指摘されており¹⁴⁾、結核の中蔓延国である韓国での大規模調査では、ICS使用が結核診断率の上昇と関連していること、この関連はICSの用量依存的であることが報告されている¹⁵⁾。これまでICS使用と結核の排菌数の関連について検討した報告はないが、本検討ではICS使用は多数排菌の独立した危険因子であった。また、気管支結核を有する症例ではICS使用例の頻度が高かった。

ICS使用は気管支結核の原因(ICSが気道局所の免疫能を抑制し、気管支結核を助長する)としても、結果(気管支結核による気道狭窄症状がICSで治療され、診断が遅れる)としても考えられるが、特に呼吸器疾患がある患者ではどこからが結核の症状であったのかを判別することは難しく、ICS使用と結核発症の時間的関係が確定できない症例も多い。ICS使用が実際に気管支結核を助長するかどうかはさらなる検証が必要だが、気管支結核が肺野に軽微な病変しか示さない場合に喘息などと誤診されることで診断に遅れを生じることはいずれも問題視されている¹⁶⁾¹⁷⁾。本検討でもICSが処方されていた23例のうち7例は喘息もCOPDも否定的であった。実臨床では喘息の診断的治療としてICSが処方されることもあるが、慎重な治療効果の評価が必須であり、効果が乏しい場合には結核の可能性も想起し、喀痰検査やCT検査を行うべきであろう。

間質性肺疾患については症例数が少ないこともあり、空洞病変とも気管支結核とも関連を認めず、多数排菌を

表3 診断時多数排菌と関連する背景因子：多変量解析(ロジスティック回帰分析)

背景因子	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
75歳未満	2.12 (1.29-3.47)	0.003
糖尿病	2.36 (1.42-3.92)	0.001
吸入ステロイド使用	3.23 (1.28-8.14)	0.013
間質性肺疾患	4.43 (1.39-14.1)	0.012

表4 空洞病変および気管支結核と関連する背景因子

	空洞病変		P値	気管支結核		P値
	なし n =	あり		なし	あり	
	368	198		530	36	
75歳未満 (%)	93 (25.3)	88 (44.4)	<0.001	163 (30.8)	18 (50.0)	0.025
糖尿病 (%)	75 (20.4)	74 (37.4)	<0.001	141 (26.6)	8 (22.2)	0.697
間質性肺疾患 (%)	9 (2.4)	6 (3.0)	0.785	15 (2.8)	0 (0.0)	0.614
吸入ステロイド使用 (%)	18 (4.9)	5 (2.5)	0.263	14 (2.6)	9 (25.0)	<0.001
診断時排菌数 (%)						
陰性	94 (25.5)	12 (6.1)	<0.001	106 (20.0)	0 (0.0)	<0.001
少数	153 (41.6)	39 (19.7)		184 (34.7)	8 (22.2)	
中等数	99 (26.9)	89 (44.9)		167 (31.5)	21 (58.3)	
多数	22 (6.0)	58 (29.3)		73 (13.8)	7 (19.4)	

生じやすい理由は明らかでなかった。可能性として、もともと肺胞構造が破壊された肺に結核が合併すると病勢進行が早いこと、特発性肺線維症では典型的な tree-in-bud を示す頻度が低い¹⁸⁾ため、結核診断が遅れやすいこと、などが考えられる。間質性肺疾患合併肺結核の臨床的特徴については今後さらなる検討が望まれる。

本検討にはいくつかの限界があり、まず、単一施設の検討であるため、結果を一般化できるとは限らない。例えば、当院では人工透析が実施困難であるため、対象患者に腎不全合併結核症例は含まれておらず、背景因子として検討することができなかった。また、本検討で気管支結核とした症例には気管支鏡検査で病変を確認できていないものもあり、症状やCT所見をもとに診断した症例も含まれている。以上のような限界はあるものの、これまでに排菌数と関連する肺結核患者の背景因子についての検討は乏しく、結核感染予防策の進歩につながる新知見と考えられた。

結 語

糖尿病、間質性肺疾患の患者が肺結核を合併した場合、多数排菌をきたす可能性があり、診断の遅れには特に注意が必要である。また、呼吸器症状に対して喘息などを疑ってICSを投与する際は治療効果を慎重に見極め、効果が乏しい場合は結核の可能性も考えて精査すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 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。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000981709.pdf> (最終アクセス：2023年2月4日)
- 青木正和：結核の感染 (II)。結核。2004；79：693-703。
- 藤野忠彦，布施川久恵，西海麻依，他：結核入院期間を決定する要因に関する臨床疫学的研究。結核。2008；83：567-572。
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：1376-1395。
- Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013；48：452-458。
- 坪井真悠子，栗山啓子，金澤 達：喀痰抗酸菌塗抹陽性の活動性肺結核における初回治療時のガフキー号数とCT像の検討。胸部の最新画像情報2014。臨床放射線。2014；59：83-87。
- Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, et al.: Relationship between CT findings of pulmonary tuberculosis and the number of acid-fast bacilli on sputum smears. Clin Imaging. 2004；28：119-123。
- 佐々木結花，山岸文雄，鈴木公典，他：気管支結核症例の臨床的検討。結核。1993；68：745-749。
- Baker MA, Lin HH, Chang HY, et al.: The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2012；54：818-825。
- 山岸文雄：免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策。結核。2006；81：631-638。
- Fachri M, Hatta M, Abadi S, et al.: Comparison of acid fast bacilli (AFB) smear for *Mycobacterium tuberculosis* on adult pulmonary tuberculosis (TB) patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and without type 2 DM. Respir Med Case Rep. 2018；23：158-162。
- 豊田恵美子：高齢者感染症の現状と対策。3. 高齢者の結核。日老医誌。2010；47：554-557。
- 妹尾 賢，宮原信明：COPD，気管支喘息に対する吸入療法の進歩。日内会誌。2021；110：1487-1493。
- Dong YH, Chang CH, Wu FL, et al.: Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2014；145：1286-1297。
- Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al.: Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. Thorax. 2013；68：1105-1113。
- 前倉俊也，露口一成，木村洋平，他：当院にて経験した気管支結核29症例の臨床的検討。結核。2016；91：579-583。
- Tamura A, Higaki N, Kusaka K, et al.: Doctor's delay in endobronchial tuberculosis. Kekkaku. 2013；88：9-13。
- Lee YH, Cha SI, Lim JK, et al.: Clinical and radiological features of pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. 2019；57：544-551。

関節リウマチに対するトシリズマブ治療中に発症した肺結核および二次性の器質化肺炎の1例

^{1,2}伊藤 昂哉 ¹吉田 貴之 ³網島 優 ¹一戸重里香
¹大橋 洋介 ¹國崎 守 ¹濱田 邦夫 ⁴高木 芳武
¹伊藤 昭英

要旨：78歳，女性。関節リウマチに対し，トシリズマブによる加療中であった。咳嗽，発熱を認め，胸部CTにて，右上葉の大葉性肺炎像，右下葉，左S⁴の小葉中心性の気道散布影を認め，当院紹介となった。喀痰抗酸菌塗抹陰性にて気管支鏡下に右上葉病変より経気管支肺生検施行，病理組織学的に器質化肺炎と診断した。検査後の喀痰抗酸菌塗抹にて陽性確認，結核菌群PCR陽性判明，肺結核と診断した。以上より，肺結核および二次性の器質化肺炎と診断した。副腎皮質ステロイド薬未使用下，抗結核薬のみにて病巣の改善を認めた。肺結核に続発する二次性の器質化肺炎は非常に稀であり，若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：肺結核，器質化肺炎，関節リウマチ，トシリズマブ

緒 言

日本において2021年度に結核と診断を受けた患者は人口10万人あたり9.2人と発表され，世界保健機関の分類で初めて結核の低蔓延国となり，日本の結核罹患率は，米国等の先進国の水準に年々近づき，近隣アジア諸国に比べても低い水準にある¹⁾。

現代における結核の発病は，初感染後にすぐ発病する例よりは，若年時に多くは無症状で感染して鎮静化していた既感染病巣が，加齢に伴う免疫能や栄養などの低下や種々の免疫抑制的な薬剤の投与介入によって再燃して発病する例が圧倒的に多くなっている。2010年代に入っても関節リウマチ（RA）の好発年齢層である50～70歳代の10～50%に結核の既往があると推定されている²⁾。生物学的製剤がわが国に導入される直前の2000年代初頭における研究では，RA患者の結核併発率は0.08%であったが，これは当時の一般人口の3.21倍であった³⁾。また，本邦における生物学的製剤使用例におけるRA全例市販後調査における結核発現頻度は，0.03～0.28%で

あった²⁾。しかしながら最近の国立病院機構免疫異常ネットワークを土台とした全国規模リウマチ性疾患データベース（National Database of Rheumatic Diseases in Japan: NinJa）によると，2003～2004年度の標準化罹患比（standardized incidence ratio: SIR）は3.98であったのに対して，2015～2016年度は0.77まで減少し一般人とほぼ同じ罹患率となってきた⁴⁾。

生物学的製剤には，TNF阻害薬，IL-6受容体阻害薬などのサイトカインまたはその受容体を標的とする製剤，T細胞共刺激分子阻害薬，B細胞阻害薬などの細胞表面機能分子を標的とする製剤があり，さまざまな免疫性炎症性疾患の適用を取得し，非常に優れた有効性を示す。一方で，同時に微生物の感染制御に重要なマクロファージ，好中球，リンパ球の活性化を抑制するため，抗酸菌，ニューモシスチス，レジオネラ等の細胞内増殖性細菌や，肺炎球菌をはじめとする細胞外増殖性細菌による感染症の発生リスクが上昇し，生物学的製剤の使用は感染リスクを約1.7倍に上昇させ，治療後3～6カ月以内の感染リスクは約1.8～4.6倍になると報告されている⁵⁾。

今回われわれは，RAに対するトシリズマブ治療中に

¹市立千歳市民病院内科，²独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院呼吸器センター呼吸器内科，³国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科，⁴ジェネテックラボ病理解析センター

連絡先：伊藤昂哉，北海道病院呼吸器センター呼吸器内科，〒062-0921 北海道札幌市豊平区中の島1条8-3-18
 (E-mail: applebeekoyai@gmail.com)

(Received 27 Dec. 2022/Accepted 24 Mar. 2023)

発症した肺結核および二次性の器質化肺炎（Organizing pneumonia: OP）の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：78歳，女性。

主 訴：咳嗽，発熱。

既往歴：42歳，腰椎椎間板ヘルニア。

併存症：71歳，高血圧症，脂質異常症，高尿酸血症。78歳，認知症。

生活歴：喫煙は20本/日を20年間，その後38年間禁煙中。農業に従事，アレルギーなし。

現病歴：20XX年，両手指のこわばり，腫脹，疼痛，両股関節痛出現，関節リウマチ（RA）と診断された。プレドニゾロン8mg/日，メトトレキサート6mg/週にて加療開始。20XX+4年，両手関節，左膝関節，左股関節痛増強，両手関節の滑膜肥厚と関節液貯留を認めた。ツベルクリン反応，胸部CTは未施行であったが，クオンティフェロン®TBゴールド（QFT-3G）陰性，胸部X線写真にて異常所見を認めなかったことを確認のうえ，トシリズマブ点滴（400mg，4週毎）追加にて加療した。その後プレドニゾロンは漸減し5カ月後に中止となった。20XX+5年，嘔気，倦怠感にてメトトレキサート中止，以後トシリズマブのみにて加療継続とし，RAの病勢は安定を得ていた。20XX+6年10月，発熱を認め，胸部X線写真にて右上肺野肺炎所見を認め，胸部computed tomography（CT）にて，右上葉の大葉性肺炎所見に加え，右下葉，左S⁴の気道散布影を認め，精査加療目的で当院紹介入院となった。

当院初診時現症：身長147cm，体重45kg，血圧111/72mmHg，脈拍77/分，呼吸数12/分，体温37.0℃，SpO₂98%（室内気）。意識は清明。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸部・腋窩リンパ節は触知せず，心音は

整で心雑音なく，呼吸音も異常を認めなかった。腹部平坦・軟，圧痛なし，四肢に明らかな皮疹や浮腫を認めなかった。

検査所見（Table 1）：白血球数は正常も好中球分画比率上昇を認め，LDH，CRP，KL-6，SP-Dの上昇を認めた。尿中肺炎球菌抗原，レジオネラ抗原は陰性，結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験（T-SPOT）は判定保留であった。

胸部X線所見（Fig. 1）：入院時の胸部単純X線写真では，右上葉の大葉性肺炎像，右肺門部下方および左中肺野外側に浸潤影を認めた。

胸部CT所見（Fig. 2）：右上葉に気管支拡張を伴う気管支透亮像，浸潤影，斑状影からなる大葉性肺炎像を認め，右下葉，左S⁴に小葉中心性の気道散布影を認めた



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showed lobar pneumonia in the right upper lobe, and infiltrative shadows in the lower right hilum and left middle lung fields.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		ALT	23 IU/L	Urinary Antigen	
WBC	6,400 / μ L	γ -GTP	30 IU/L	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
Neu	88.2 %	LDH	661 IU/L	<i>Legionella</i>	(-)
Lym	8.5 %	CK	73 IU/L	Infection	
Mono	3.1 %	BUN	13 mg/dL	β -D-G	6.2 pg/mL
Eos	0	Cre	0.78 mg/dL	T-SPOT. TB	
Baso	0.2	Na	138 mEq/L	Nil	5.06 IU/mL
RBC	401 $\times 10^4$ / μ L	K	4.3 mEq/L	TB1	0.3 IU/mL
Hb	13.2 g/dL	Cl	100 mEq/L	TB2	0.14 IU/mL
Plt	18 $\times 10^4$ / μ L	Serology		Mitogen	2.17 IU/mL
Biochemistry		CRP	1.33 mg/dL		
TP	7.0 g/dL	ANA	1:160		
Alb	3.8 g/dL	RF	6 U/mL		
T-Bil	0.7 mg/dL	KL-6	866 U/mL		
AST	40 IU/L	SP-D	1,019 ng/mL		



Fig. 2 (A) Chest computed tomography (CT) on admission showed large lobar pneumonia consisting of air bronchogram with bronchiectasis, infiltrative shadow, and patchy shadow in the right upper lobe, and centrilobular airway shadow in the lower right lobe and left S⁴. (B) Chest CT scan after 9 months of antituberculous drug treatment. Chest CT scan revealed the improvement of those lesions.

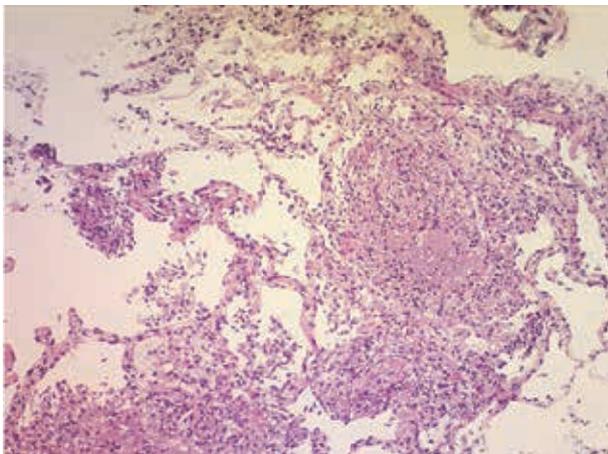


Fig. 3 Histopathological examination obtained by transbronchial lung biopsy specimen showed fibrous thickening of alveolar walls, fibrous foci in the alveolar space, leading to the diagnosis of organizing pneumonia.

(入院時は, Fig. 2-A)。

経過: 画像所見より, 肺結核症を第一に疑い, 右上葉の大葉性肺炎は, 結核性肺炎に加え, 細菌性肺炎や器質化肺炎 (Organizing pneumonia: OP) を考慮した。第1病日の喀痰抗酸菌塗抹は陰性であった。右上葉病変より経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy: TBLB), 気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL), 右下葉病

変より BAL 施行の方針にて, 第2病日に気管支鏡検査を施行した。組織検体採取を優先の方針とし, 右S², S³より計4回施行後, 咳嗽反射が顕著となり, 引き続きの気管支肺胞洗浄は施行しえなかった。生検鉗子の洗浄液による一般細菌培養, 抗酸菌塗抹・培養, PCR検査はいずれも陰性であった。病理組織学的には (Fig. 3), 肺胞壁の線維性肥厚, 肺胞腔内に線維巣を認め, 器質化肺炎の所見を認めたが, 肉芽腫は認めなかった。同日の喀痰抗酸菌塗抹にて陽性確認, 第3病日に結核菌群PCR陽性判明, 肺結核および器質化肺炎と診断した。トシリズマブ継続下, 副腎皮質ステロイド薬は未導入, 抗結核薬のみにて化学療法開始の方針とした。認知症による記憶力低下, 不穏状態もみられ, 副作用の早期覚知困難と想定され, 20XX+6年10月からisoniazid (INH) 200 mg/日, rifampicin (RFP) 300 mg/日, ethambutol (EB) 500 mg/日, の3剤併用化学療法を開始した。薬剤感受性は, INH, RFP, EBを含め全て感性であった。20XX+6年12月からINH, RFPの2剤併用化学療法を経て, 20XX+7年10月に治療終了とした。化学療法開始9カ月後の胸部CT (Fig. 2-B) では, 右上葉の大葉性肺炎所見, 右下葉, 左S⁴に小葉中心性の気道散布影はいずれも改善を認めた。

考 察

肺結核患者において大葉性肺炎像を呈するものとして

結核性肺炎があり、古典結核病学では乾酪性肺炎と呼ばれ、臨床上、青壮年に好発、高熱、咳嗽、咯痰を伴い急速に発症、大量の菌が経気道的に散布、病理学的にも滲出性反応を主とするものとされている^{6)~8)}。肺結核患者における高分解能CT所見の検討では、47例中26例(55%)に大葉性肺炎所見を認めたとの報告がある⁹⁾。また、高齢者、糖尿病・膠原病・腎不全患者、副腎皮質ステロイド剤・免疫抑制剤内服中の患者、AIDS患者では、結節影の頻度が低く、非区域性に分布することが多い、病巣内に空洞が多発する頻度が高いことなど、非典型的な画像所見をとりうることが報告されている。本例において、CTにて右上葉の大葉性肺炎像を呈したが、結核性肺炎の臨床像と必ずしも合致せず、また内部に気管支透亮像を認めており、結核性肺炎よりは細菌性肺炎やOPを考慮した。気管支鏡検査下に病巣より検体採取したことにより、一般細菌、抗酸菌、病理組織の各種検査を施行、器質性肺炎の診断に至ることができ、病態把握、治療方針決定に非常に有意義であった。

OPは肺胞管と肺胞細気管支における器質化ポリープ状の肉芽組織の存在と病理学的に定義され、特発性器質性肺炎(Cryptogenic OP; COP)と二次性器質性肺炎(secondary OP; SOP)に分けられる。SOPの原因として、薬剤、膠原病、血管炎、放射線肺臓炎、悪性病変(リンパ腫など)、感染症(結核、非結核性抗酸菌症、マイコプラズマ感染など)など様々な疾患がある⁹⁾¹⁰⁾。

COPのCT所見の特徴は、中下肺野領域に優位な斑状影であり、気管支血管束に沿うか、または胸膜下優位に分布し、陰影内部に牽引性細気管支拡張像がみられることがある⁹⁾¹¹⁾。

OPの診断において、経気管支肺生検(Transbronchial lung biopsy: TBB)により得られる検体は試料サイズが小さく、特発性肺線維症(IPF)の確定診断を得ることが

困難とされるが⁹⁾、ポリープ型腔内線維化巣などのOPパターン所見が示唆され、典型的な臨床像と画像所見が存在する場合には、OPと診断可能な場合があるとされている⁹⁾。実際的に、正確な臨床情報、画像所見、病理組織学的所見を総合的に判断することにより、TBLB検体を用いてOPと診断されている例も散見されている⁹⁾¹²⁾。

本例においては、右上葉の大葉性肺炎像を認め、気管支拡張を伴う気管支透亮像、浸潤影、斑状影の所見であり、COPの画像所見としては非典型的であった。右上葉の病巣よりOP所見を確認したが、肉芽腫、結核菌、一般細菌は証明されなかった。右下葉の病巣に対するBAL、TBLBを施行していた際には、本症例のさらなる病態解明に寄与しえた可能性を考慮した。RAに伴うSOPの可能性を完全には除外しえないが、副腎皮質ステロイド、抗菌薬は未使用下、抗結核薬のみにて右上葉の大葉性肺炎所見、右下葉の気道散布影はともに改善、消退傾向を認めたことより、一元的に肺結核および肺結核に続発するSOPと診断した。本例の気管支鏡下採取組織における、抗酸菌塗抹、培養、結核菌群PCRがいずれも陰性の理由としては、生検施行部位が抗酸菌病巣主体ではなく、SOP主体であった可能性を推察した。

間質性肺炎診療における診断と診断の確信度のレベルの確立、生検やその他の検査の必要性の判断、管理方針の決定のために、呼吸器科医、放射線科医、病理医などから構成される多分野による集学的検討(multidisciplinary discussion: MDD)が重要とされている^{13)~15)}。また、経験のある臨床医か放射線科医が特発性肺線維症(IPF)に矛盾しないと判断した場合は、MDDを行わなくともIPFと診断可能であるとされている¹³⁾¹⁵⁾。OPとりわけSOPについては、各種検査所見、画像所見、病理組織所見を総合的に判断し、呼吸器内科医により臨床的に診断され得、本症例においても総合的判断により、肺結核および

Table 2 Characteristics of patients with organizing pneumonia associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection

Authors Ref No.	Kim 16)	Kim 16)	Kim 16)	Kim 16)	Kim 16)	Kim 16)	Lawn 17)	Sander 18)	Yoon 19)	Yoon 19)	Hsieh 20)	Present case
Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age	81	71	53	57	78	70	27	75	78	75	80	78
Sex	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F
Bronchial washing or BALF												
AFB smear	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
PCR for MTB	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	N/A	N/A	(+)	(-)	N/A	(-)
AFB culture	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Pathological findings	OP with small granuloma	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
Steroid use	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	N/A	(-)
Prognosis	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Dead	Impr.	Impr.	Impr.	N/A	Impr.

BALF: bronchoalveolar lavage fluid, AFB: acid fast bacillus, PCR: polymerase chain reaction,

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, OP: organizing pneumonia

F: female, M: male Impr.: improved

肺結核に続発する SOP と診断した。

喀痰より結核菌が証明された症例においては、病理組織学的検査の未施行例がほとんどであり、肺結核に伴う SOP 例が過小評価されている可能性はありうるが、肺結核に伴う SOP は稀であり、Kim らが自験例 6 例を含めた 11 例を報告している^{16)~20)} (Table 2)。病巣より採取検体において、抗酸菌の塗抹陽性 18% (2/11)、培養陽性 100% (11/11)、結核菌群 PCR 陽性 87.5% (7/8)、病理組織所見にて OP 100% (11/11)、肉芽腫 9.1% (1/11) であり、ステロイド導入例 27.3% (3/11)、抗結核薬治療のみで OP 改善が 2 例、結核診断前のステロイド導入で OP 改善が 1 例であった。本例と同様に、ほとんどの症例で肉芽腫が証明されなかったが、その理由として、OP 部位を生検も、細胞免疫反応による肉芽腫形成部位を未生検であった可能性を推測していた。

本例のように、肺結核症として一元的に説明困難な画像所見を呈した際には、病態確認、治療方針決定のために気管支鏡検査を考慮すべきと思われる。

結 語

肺結核に伴う SOP の 1 例を経験した。結核症に併発する SOP は稀ではあるが、適切な診断、治療方針決定の観点から、鑑別診断としてその可能性を認識する必要がある。

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

文 献

- 厚生労働省：2021年結核登録者情報調査年報集。
- 日本呼吸器学会編：「生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き」, 第2版, 日本呼吸器学会, 2020。
- Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al.: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2006 ; 65 : 1661-3.
- 徳田 均：関節リウマチと抗酸菌感染症. *結核*. 2019 ; 94 : 383-8.
- Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E, et al.: Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 ; 58 : 1649-1657.
- Schwartz WS, Moyer RE: The management of massive tuberculous pneumonia. *Am Rev Tuberc*. 1951 ; 64 : 41-49.
- Septimus RJ, Awe SD, Greenberg JW, et al.: Acute Tuberculous Pneumonia. *Chest*. 1977 ; 71 : 774-776.
- Nakanishi M, Demuraa Y, Ameshima S, et al.: Utility of high-resolution computed tomography for predicting risk of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2010 ; 73 : 545-550.
- An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 188 : 733-748.
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 1985 ; 312 (3) : 152-8.
- Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, et al.: Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 ; 162 : 543-546.
- Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al.: The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic pneumonia. *Eur Respir J*. 1996 ; 9 : 2513-2516.
- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al.: Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016 ; 4 : 557-565.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al.: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 198 : e44-e68.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al.: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 ; 6 : 138-153.
- Kim EJ, Kim KC: Pulmonary tuberculosis presenting secondary organizing pneumonia with organized polypoid granulation tissue: case series and review of the literature. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020 ; 20 : 252. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01292-7>.
- Lawn SD, Wainwright H, Orrell C: Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages. *AIDS*. 2009 ; 23 (1) : 143-5.
- Sander R, Gómez C, Borderías L: Organizing pneumonia and pulmonary tuberculosis: coexistent or associated diseases. *Arch Bronconeumol (English Edition)*. 2016 ; 52 (11) : 570-1.
- Yoon HS, Lee EJ, Lee JY, et al.: Organizing pneumonia associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Respir Case Rep*. 2015 ; 3 (4) : 128-31.
- Hsieh M-H, Lin C-Y: Pulmonary tuberculosis presenting as organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 189 (9) : e63.

誤嚥性肺炎として初期対応され、非結核性抗酸菌症の検査・診断が遅れた1例

谷江 智輝 篠澤早瑛子 鎌田 勇樹

要旨：施設入所中の96歳男性。嘔吐後の発熱、SpO₂低下を主訴に救急搬送された。エピソードと画像所見から誤嚥性肺炎と診断され、消化器内科に入院した。入院中に複数回血痰が吸引され、腎結核の既往があったことから主治医が肺結核を疑い、痰抗酸菌の塗抹検査が陽性となり、呼吸器内科にコンサルトされた。その後施行した吸引痰PCR検査と培養検査結果より、肺非結核性抗酸菌症（NTM）と診断した。高齢であり無治療経過観察とし、施設退院した。誤嚥性肺炎として初期対応され、NTMの検査・診断が遅れた教訓的症例として報告する。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症、誤嚥性肺炎、認知バイアス

緒 言

誤嚥性肺炎は、「嚥下機能障害をきたしやすい病態」を有する人が、唾液とともに口腔内細菌を繰り返して嚥下することで進展する肺炎と定義される¹⁾。医療施設関連肺炎の60.1%が誤嚥性肺炎であり、70歳以上の高齢者の肺炎のうち86.7%で誤嚥が関与しているという報告がある²⁾。今回われわれは、誤嚥性肺炎の対応の最初に抗酸菌感染症の鑑別を念頭に置いて抗酸菌検査をしていなかったために、非結核性抗酸菌症が存在していることの診断が遅れた教訓的な1例を経験したため報告する。

症 例

患 者：96歳，男性。

主 訴：発熱。

既往歴：認知症，過活動膀胱，高尿酸血症，脂質異常症，腎結核右腎摘出後（20歳代）。

喫煙歴：不詳。

アレルギー歴：不詳。

内服薬：カルベジロール1.25 mg 1錠1日1回 朝食後，酸化マグネシウム錠 500 mg 2錠1日2回朝夕食後，ミラベグロン錠 50 mg 1錠1日1回夕食後。

現病歴：施設入所中の患者。20XX年10月9日未明に

鼻出血を認め、血液を吐き出しむせこんでいた。その後37.5度の発熱を認めたため、施設の往診医が解熱剤を内服させて経過をみていたが、改善を認めず10月10日に酸素飽和度が低下したため施設職員が救急要請し当院に搬送された。嘔吐後の発熱とSpO₂低下から当直医は誤嚥性肺炎を疑い、10月10日に誤嚥性肺炎として消化器内科に入院した。

入院時現症：身長162 cm，体重33 kg，BMI 12.5，GCS E4V5M6，体温37.3℃，血圧147/79 mmHg，脈拍105 bpm，SpO₂ 91%（鼻カニューレ4L下），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，右肺の呼吸音減弱，明らかな過剰心音・心雑音は聴取せず，両側下腿浮腫は認めない。

入院時血液・尿検査所見：Table 1 参照。

入院時COVID-19迅速検査所見：抗原，核酸増幅法 陰性。

入院時尿中抗原検査所見：肺炎球菌抗原，レジオネラ抗原 陰性。

入院時心電図所見：HR 96/min，洞調律。

入院時画像所見：胸部CTでは、右肺上葉と右肺中葉に粒状影を認め（Fig. 1a, b），Fig. 1bでは右肺中葉に浸潤影を認め、気管支拡張を伴っていた（Fig. 1c）。右肺下葉に経気道的な炎症性変化と思われる陰影を認めた（Fig. 1d）。

Table 1 Laboratory findings on admission

血算		感染症		AL-P	295 U/l
WBC	11710 / μ l	TPHA 定性	陰性	γ -GTP	19 U/l
Neu	88 %	RPR	陽性	CK	74 U/l
RBC	335 $\times 10^4$ / μ l	HBs抗原	陰性	血清 AMY	87 U/l
Hb	10.8 g/dl	HCV抗体	陰性	尿酸	4.8 mg/dl
Hct	32.3 %	生化学		T-Bil	0.6 mg/dl
MCV	96.4 fl	TP	7.3 g/dl	Na	135 mEq/l
MCH	33.5 pg	Alb	3.5 g/dl	K	4.6 mEq/l
Plt	42.5 10^4 / μ l	BUN	20.0 mg/dl	Cl	100 mEq/l
凝固		Cre	0.89 mg/dl	HDL-C	67 mg/dl
PT-INR	1.11 sec	eGFR	59.5 ml/min/1.73 m ²	LDL-C	96 mg/dl
APTT	34.2 mg/dl	AST	19 U/l	TG	55 mg/dl
Fib	524	ALT	9 U/l	血糖	76 mg/dl
		LDH	174 U/l	CRP	7.45 mg/dl

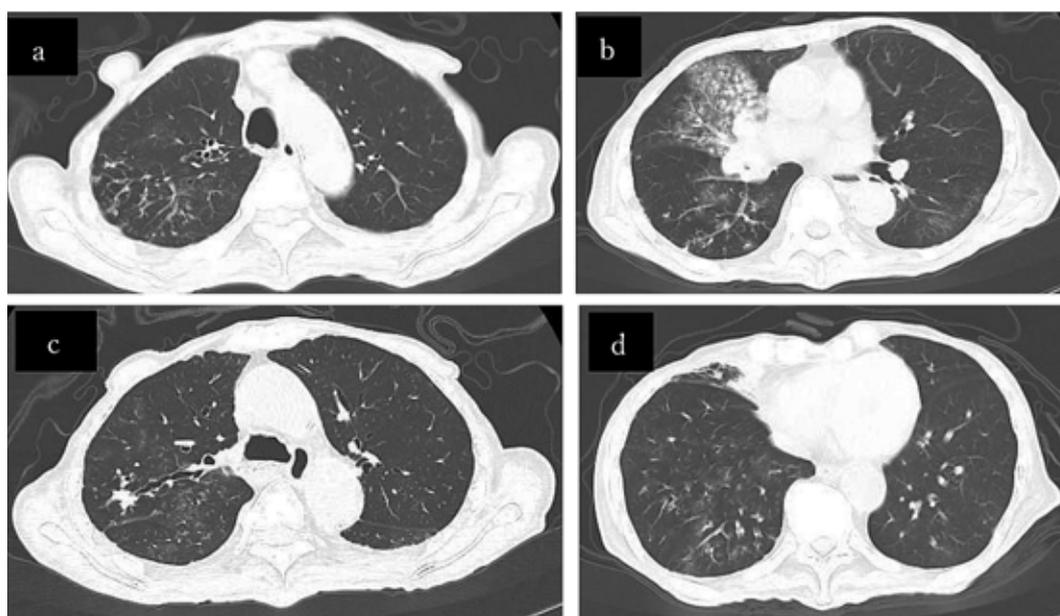


Fig. 1 The chest computed tomography (CT) on admission showed granular shadows with bronchodilation in the right upper and middle lobes (a, b, c), and bronchiectasis in the right lower lobe (d).

Table 2 Acid-fast bacilli of sputum

	Smear	TB-PCR	<i>M. avium</i> -PCR	<i>M. intracellulare</i> -PCR	Culture
First (day 3)	+	-	+	+	<i>M. intracellulare</i>
Second (day 4)	+				<i>M. intracellulare</i>
Third (day 5)	+				<i>M. intracellulare</i>

経過 (Fig. 2) : 入院時に施行した吸引痰培養検査では抗酸菌検査を指示しなかったため、常在菌叢のみ検出した。血液培養は7日間観察したが陰性であった。10月10日に痰吸引で血液を引いたため当直医が診察し、入院時のCOVID-19迅速検査の鼻腔擦過で鼻出血を起こしたとして経過観察となった。10月11日に血性の痰の吸引が続くため主治医が吸引痰抗酸菌の塗抹検査を提出し、10月14日に塗抹陽性 (Gaffky 2号) となり呼吸器内科に

コンサルトされた。1回目の喀痰抗酸菌のPCR検査で *M. avium* と *M. intracellulare* が陽性となり1回目から3回目の培養検査で *M. intracellulare* が陽性となった (Table 2)。肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の診断基準³⁾を満たし、NTMと診断した。10月14日に当科に転科となった。嚥下機能が低下し内服が困難であったため抗菌薬の投与経路は経鼻胃管を考えた。しかし本人と家族から胃管・胃瘻・中心静脈栄養をすべて希望しないと意思表示があっ

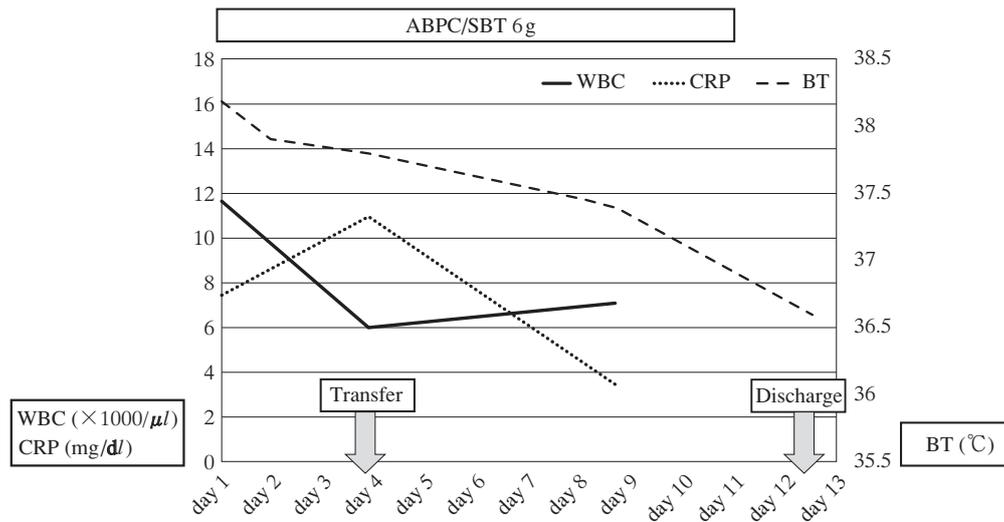


Fig. 2 Clinical courses
ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam

たので抗菌薬は使用せず酸素投与や痰の吸引といった対症的処置のみを行う方針となった。誤嚥性肺炎の合併も考慮し、退院日までスルバシリン 6 g/日の点滴投与を行い、10月21日に施設に退院した。

考 察

本症例は、発熱と嘔吐後のSpO₂低下という病歴と胸部CTにおける右肺優位の肺炎像という点から、当初は誤嚥性肺炎という診断に至っている。誤嚥性肺炎では、基本的に左右の中下肺野背側を中心としたconsolidation, すりガラス状影, 小葉中心性粒状影が生じ, 気管支の走行角度の関係から右側により多くみられる⁴⁾特徴があることから本症例の胸部CT画像所見はこれに矛盾しない。一方, 肺結核は上葉に多いとされるが, S⁶も好発部位でありこの場合は誤嚥性肺炎でも矛盾しない分布となる。また, 胸部CTによるtree-in-budは細気管支から肺胞道の肺末梢領域の病変を反映するが, びまん性嚥下性細気管支炎(diffuse aspiration bronchiolitis)でも似た画像所見を取りうる⁵⁾とされている。

誤嚥性肺炎と肺抗酸菌症の画像所見の特徴について比較検討した論文は2023年3月時点で医中誌・PubMedともに報告がなかったが, 単一老健施設において発生した肺結核のアウトブレイクの際に肺結核に罹患した寝たきりの高齢者と職員の胸部CT画像所見を比較検討した報告では, 高齢者は職員と比較し気管支壁の肥厚気管支拡張, 石灰化, びまん性のすりガラス陰影, 結節影, 胸膜の肥厚が有意に頻度の多い所見であるという結果であった⁶⁾。陰影の区域に関して, 高齢者は全例S¹⁻²の肺尖部に陰影を認め, S⁴以外の肺葉においてびまん性に陰影を呈する傾向を認めたという結果であり, 寝たきり高齢者

の肺結核は下葉にも高頻度で起こるため誤嚥性肺炎との鑑別が必要である⁶⁾と警鐘をならしている。救急外来を受診した高齢者183人における肺結核と喀痰抗酸菌塗抹検査が陰性であった市中肺炎のCT画像を比較した報告では, びまん性のすりガラス陰影, 浸潤影, 気管支壁の肥厚, 結節影の集簇, 傍気管リンパ節腫脹, 小葉間隔壁の肥厚, 空洞影が肺結核で有意に頻度が多い所見であり, 石灰化や線維化は市中肺炎で有意に頻度が多い所見であるという結果であった。興味深い点として, 肺結核で特徴的という印象が強いtree-in-budは, 肺結核と市中肺炎の間で統計学的に有意差を認めなかった⁷⁾。この報告から, 胸部CT画像所見のみで誤嚥性肺炎と肺抗酸菌症を鑑別することに限界があり, tree-in-budを認めない高齢者肺炎をみた場合であっても肺結核の可能性を捨てずに病歴や身体所見から総合的に判断する姿勢が必要であると考えられる。

次に, 臨床推論の観点から本症例の問題点を検証する。初療にあたった医師は, 高齢者の肺炎というキーワードから「誤嚥性肺炎」が思い出しやすく, すぐ頭に思い浮かぶ疾患であったことが予想される。このように想起しやすい事柄を優先して評価してしまう利用可能性ヒューリスティック(availability heuristic)という認知バイアス, そして「誤嚥性肺炎」という最初に思いついた鑑別診断からなかなか離れることができず, だんだんそれに近づいていってしまうアンカリングバイアス(anchoring bias)という認知バイアス⁸⁾に陥っていたと考えた。入院時CTを見直すと, 右肺上葉に粒状影を認め, 気管支拡張を伴っていることから, 肺抗酸菌症を鑑別に挙げることは決して難しくないことが予想されるが, 医師が臨床推論を行ううえでこうした認知バイアスに陥ってしま

うことで鑑別診断の幅が狭くなってしまいます。臨床推論を進めるうえで自分が何らかのバイアスに引っ掛かっているかを振り返る機会を設けることが必要と考える。

本症例は、喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性になったがNTMの診断に至った。NTMは患者家族や大量排菌者との接触者からの発病例がほとんどないことから、ヒトからヒトへの感染は無視し得ると考えられており、感染者の隔離は必要ではない⁹⁾。しかしもし本患者が肺結核であった場合は、院内感染を引き起こしかねないアクシデントに発展していた可能性があり、誤嚥性肺炎を疑った際に、肺抗酸菌症の可能性はないかを確認する必要がある。呼吸器を専門とする医師は、肺炎では必ず抗酸菌を鑑別に挙げるのが常識であるが、呼吸器を専門としない医師でも肺炎を扱うことは多く、肺炎として扱っていた患者が肺結核と判明することはしばしばあるため、肺炎をみたときに積極的に抗酸菌症を鑑別に挙げ、抗酸菌検査ができるような啓発活動を院内で行い、喀痰抗酸菌検査を実施しやすい院内環境を作る必要があると考える。

結 語

誤嚥性肺炎として初期対応されNTMの診断が遅れた症例を経験した。高齢者肺炎の原因として誤嚥性肺炎だけでなく肺抗酸菌症も積極的に鑑別に挙げるが必要であり、胸部CT画像所見のみで誤嚥性肺炎と肺抗酸菌症を鑑別することは限界がある。施設として抗酸菌検査を行いやすい環境作りが必要であると考えた。

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) 赤田憲太郎, 野口真吾, 川波敏則, 他：誤嚥性肺炎の病態および原因菌について. 産業医科大学雑誌. 2019; 41 (2): 185-192.
- 2) 小金丸博：高齢者肺炎の疫学とその特徴. 日本臨牀. 2020; 78 (4): 577-581.
- 3) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008; 83: 525-526.
- 4) 小野修一：誤嚥性肺炎. medicina. 2016; 53 (8): 100.
- 5) 上田剛士：肺炎診断の難しさ. 治療. 2018; 100 (11): 1234-1238.
- 6) 平井 潤, 原永修作, 柴原大典, 他：寝たきり高齢者における肺結核の胸部CT所見の検討. 結核. 2020; 95 (3): 93-98.
- 7) Yeh JJ, Yu JK, Teng WB, et al.: High-resolution CT for identify patients with smear-positive, active pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol. 2012; 81: 195-201.
- 8) 綿貫 聡：診断プロセス総論 ピットフォールの背景因子. 日本内科学会雑誌. 2019; 108 (9): 1837-1841.
- 9) 永井英明：結核・非結核性抗酸菌症の現状—高齢者におけるポイント. 日本内科学会雑誌. 2018; 107 (3): 410-415.

カナマイシン筋注製剤による皮疹の既往があり アミカシン硫酸塩吸入用製剤でも皮疹をきたした 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例

石田有莉子 萩原 恵里 村上 陽亮 長澤 遼
丹羽 崇 奥田 良 関根 朗雅 小倉 高志

要旨：カナマイシン（KM）筋注による皮疹の経験のある肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症の61歳女性に対し、アミカシン硫酸塩吸入用製剤（ALIS）を使用し同様の皮疹をきたした薬剤交差反応を経験したので報告する。患者はクラリスロマイシン単剤の長期治療歴のためマクロライド耐性があり、標準治療に追加してKM筋注を行った。投与2日後に前胸部と背部に広範囲に皮疹が出現し、KM筋注製剤による薬疹が疑われ中止となった。その後も排菌が持続し、中葉舌区切除を行い術直後に排菌は陰性化した。約1年後に排菌が再確認された。患者はアミノグリコシド系薬剤に対するアレルギー歴があるも治療を強く希望し、副作用等理解のうえALISを投与する方針とした。入院下でALISを導入したが、治療2日目にKM注射部位と同部位に皮疹が出現し、再びアミノグリコシド系薬剤に対するアレルギーが確認された。ALISの血中への移行率は低く点滴のアミカシン（AMK）と比較して血中移行するAMKは微量であるが、アミノグリコシド系薬剤は化学構造が類似しているため薬剤交差性が起こりやすく、アレルギー反応が出現したと考えられた。KM筋注製剤に対するアレルギー反応はALIS吸入でも交差反応することがあり、注意が必要と考えられた。

キーワード：クラリスロマイシン耐性, MAC, ALIS

緒 言

マクロライド耐性の肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症は、治療に難渋する症例が多い。マクロライド耐性のMAC治療においてアミカシン（AMK）やカナマイシン（KM）を含めたアミノグリコシド系薬剤がキードラッグであり、これらの投与ができるかどうか治療の成功の要となる。今回われわれはKM筋注投与で皮疹が出たものの、マクロライド耐性のためアミカシン硫酸塩吸入用製剤（ALIS）によるアミノグリコシド系薬剤の再投与を試みて同様の皮疹が出現した肺MAC症の症例の1例を経験したため報告する。

症 例

症 例：61歳，女性。

主 訴：咳嗽。

既往歴：30歳時に虫垂炎で手術歴あり。

生活歴：飲酒習慣なし，喫煙歴なし，職業は介護職フルタイムワーカー。

現病歴：咳嗽のため2008年に近医を受診し，喀痰培養から *Mycobacterium avium* が検出され非結核性抗酸菌症の診断となった。当初リファンピシン（RFP）+エタンプトール（EB）+クラリスロマイシン（CAM）が投与されたが，肝機能障害のためRFP投与中止し，詳細不明だがEBも中止となりCAM 200 mg/日単剤投与となった。その後，2011年より前医へ転医となり，CAM単剤を継

続されていたが2015年8月頃より胸部X線写真で陰影増悪傾向となった。同年10月よりEB+RFPを追加投与したが、倦怠感がありEB+RFPは中止となりCAM単剤の治療を持続し、同年11月に当院へ紹介となった。喀痰塗抹検査ではガフキー5号、培養検査で*M. avium*が同定された。CAM耐性(MIC 64 µg/ml)があるものの副作用もなく継続とし、またEB, RFP追加導入の方針とした。少量から漸増し同年12月にはEB 750 mg/日, RFP 450 mg/日, CAM 800 mg/日に内服量を増量できていたが、2017年夏頃に徐々に陰影が増悪しKM筋注投与開始の方針とした。同年8月30日にKM筋注投与を行ったところ、9月1日に粘膜疹や気道病変は伴わない前胸部、下腹部にかけて一部小丘疹を伴う紅斑が出現しKM筋注製剤以外の新規薬剤はなくKM筋注製剤による薬剤性皮疹が疑われた (Fig. 1)。KM筋注投与は中止となった



Fig. 1 Erythema with some small papules appeared from the anterior chest to the lower abdomen after use of kanamycin.

め、気管支拡張を伴い浸潤影のある中葉舌区を姑息的に切除する方針とした。2018年6月に陰影の強い中葉舌区の切除術を行い、術後に一度排菌は無くなった。しかし、2019年10月に再び排菌が見られCAMをシタフロキサシン(STFX)へ変更したがその後は継続して排菌が確認されるようになった。その後2022年10月にアジスロマイシン(AZM)を追加投与したが排菌が続いた。本人の治療要望も強くKM筋注製剤と同様のアミノグリコシド系ではあるもののAMK再投与を十分な説明のうえ入院で試みる方針となった。就労時間の制約によりAMK点滴導入は難しく、吸入薬であるALISをヒスタミンH1受容体拮抗薬であるルパタジンマル酸を併用しつつ投与開始する方針となった。

入院時現症：意識清明，身長159 cm，体重41.2 kg，Body Mass Index (BMI) 16.32 kg/m²，体温37.0℃，心拍数79回/分・整，呼吸数20回/分，血圧118/72 mmHg，SpO₂ 97% (室内気)，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音整，腹部平坦，軟，圧痛なし，下腿浮腫なし。

入院時血液検査所見 (Table)：血算・生化学ともに異常はなくCRPのみ1.77 mg/dLと軽度上昇が見られた。入院時喀痰検査：喀痰塗抹検査ではガフキー3号，培養検査で*M. avium*が同定された。

胸部単純X線：右中肺野，左中下肺野の透過性低下が見られた (Fig. 2)。

胸部単純CT：中葉舌区切除後。両側下肺野主体に粒状影があり一部consolidationがあり，右下葉S⁶気管支の拡張所見を認めた。

入院後経過：入院後にアミノグリコシド系薬剤の再投与による皮疹やアレルギーについて，その他ALISによる過敏性肺炎や腎障害について説明し理解を得たのち，第2病日にALIS 590 mg/8.4 mLの実薬投与を行った。第3病日に退院するまでは特に副作用はみられなかったが，帰宅後翌日の午後に全胸部腹部の薄い紅斑の出現が見られた (Fig. 3)。ALISは中止とし，2018年にKM筋

Table Laboratory data on admission

WBC	5380 /µL	TP	6.1 g/dL	UA	3.7 mg/dL
neut.	66.9 %	Alb	3.5 g/dL	Na	140 mEq/L
lymph.	25.3 %	T-Bil	0.5 mg/dL	K	3.9 mEq/L
mono.	6.3 %	AST	15 U/L	Cl	104 mEq/L
RBC	397×10 ⁴ /µL	ALT	14 U/L	Ca	8.8 mg/dL
Hb	12.5 g/dL	LDH	148 U/L	CRP	1.77 mg/dL
Hct	37.3 %	γ-GTP	22 U/L		
Pit	19.5×10 ⁴ g/dL	CK	63 U/L		
		BUN	17.0 mg/dL		
PT-INR	0.98	Cr	0.57 mg/dL		
APTT	27.0 min				
D-dimer	0.7 µg/mL				

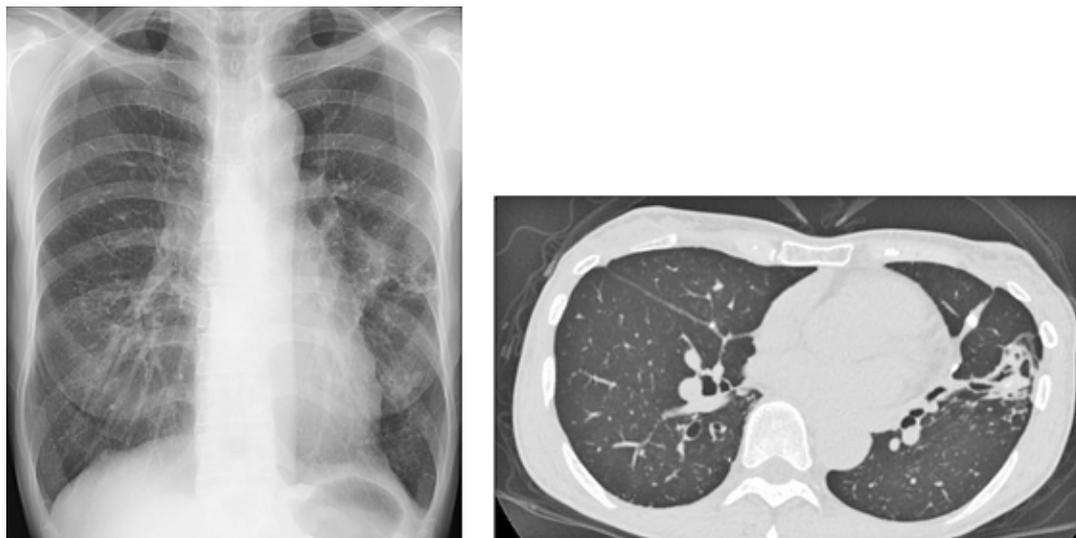


Fig. 2 Chest radiograph (left) and chest computed tomography (CT) image(right) before admission.



Fig. 3 Erythema re-appeared in the same sight. Shown in Fig. 1.

注投与時の皮疹が出現した際と同部位に紅斑が認められ、アミノグリコシド系薬剤の薬疹と判断した。皮疹に対してステロイド20 mgを5日間投与とし皮疹は改善したが、AMKに対する薬疹と判断された。

考 察

今回アミノグリコシド筋注製剤にアレルギー歴を有し、ALISでもアレルギーをきたした症例を経験した。MAC症治療においてCAMを含めたマクロライド耐性例は治療効果が乏しく治療難渋する症例が多く、マクロライド耐性例の死亡率に関する報告とし、Griffithらは1年で34%、門田らは6%、5年生存率は森本らの29%という報告がある^{1)~3)}。Griffithらのマクロライド耐性肺

MAC症に対する最初の報告では、マクロライド耐性の主な理由として、初期のマクロライド単剤療法とマクロライドとフルオロキノロンの組み合わせが原因と考えられている¹⁾。さらに、最近の報告でもMAC患者の10%程度は、CAM単剤の治療を過去に受けているとされているが⁴⁾、マクロライド耐性を抑えるためにも単剤治療は避けなければならない。また、マクロライド耐性肺MAC症の治療戦略は重要な課題であるが、薬物治療に関する報告は少なく⁵⁾、アミノグリコシド系長期投与と手術療法併用が有効との報告もあるが⁶⁾、手術可能症例は限定される。2020年に改訂されたATS/ERS/ESCMID/IDSAのガイドラインではマクロライド耐性の肺MAC症ではAMKまたはストレプトマイシンを初期治療レジメンに含めることを推奨している⁷⁾。また、今回使用したALISについて同ガイドラインで標準治療を6カ月以上行った後で治療が不十分な場合に推奨されている。ALISのランダム化比較第Ⅲ相試験は、標準レジメンのみを服用し続けた患者と比較して、6カ月で培養陰性の患者の割合が向上したと報告されている⁸⁾。本症例のように長期間排菌が継続しているマクロライド耐性MAC患者にALISを導入することは非結核性抗酸菌症対策委員会でのALIS投与に関する指針からも条件を満たしており、適切な選択肢であったと考えられる⁹⁾。

本症例は以前にKM筋注投与による薬疹歴があり、同じアミノグリコシド系のAMKの投与に関しては悩ましい状況であったが、陰影の悪化および排菌の持続がみられ、患者の希望もあり、副作用についての同意も得られたためALIS投与の方針となった。結果としてはALIS投与により前回と同じ部位に皮疹の出現を認め、薬疹が強く疑われた。ALISの重篤な副作用としては過敏性肺炎

(2.7%), 気管支痙攣 (21.5%), 第8脳神経障害 (15.1%), 急性腎障害 (3.2%) などが挙げられており⁹⁾, ALIS単体の皮疹の発現頻度は低く5%未満とされている。また, ALISの血清への移行率は低く10%未満程度であり¹⁰⁾, 点滴のAMKと比較して血中へ移行したAMKは微量であると考えられた。しかし薬剤の特性上, アミノグリコシド系薬剤の薬剤交差性は化学構造が類似しているため起こりやすいこともあり¹¹⁾, 血中濃度とは関係なくアレルギー反応が誘発され, 皮疹が出現したと考えられた。本症例は他の治療選択肢がなく, KM筋注投与での皮疹歴のある患者にALIS投与を行ったが全く同じ部位に皮疹を認めた。われわれの知るかぎりアミノグリコシド系薬剤にアレルギーがありALISの投与を行った症例報告は初めてで, 吸入薬でもアレルギーをきたすことが明らかになった。アナフィラキシー等の症状は見られなかったものの再投与は危険と判断された。以上, KM筋注製剤に対するアレルギー反応はALIS吸入でも交差反応することがあり, 注意する必要があると考えられた。

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

文 献

- 1) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 928-934.
- 2) Kadota T, Matsui H, Hirose T, et al.: Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 31. DOI 10.1186/s12879-016-1384-7.
- 3) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1904-1911.
- 4) Iwao T, Kato G, Ito I, et al.: A survey of clarithromycin monotherapy and long-term administration of ethambutol for patients with MAC lung disease in Japan: A retrospective cohort study using the database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiol Drug Safe.* 2020; 29: 427-432.
- 5) Griffith DE, Aksamit TR: Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25: 218-227.
- 6) 森本耕三: 肺非結核性抗酸菌症の治療の問題点と今後の戦略. *日本化学療法学会雑誌.* 2018; 67: 182-186.
- 7) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
- 8) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: 1559-1569.
- 9) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会, 他: アミカシン硫酸塩 吸入用製剤に関する使用指針. *結核.* 2022; 97: 29-30.
- 10) Rubino CM, Onufrak NJ, van Ingen J, et al.: Population Pharmacokinetic Evaluation of Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Patients with Treatment-Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021; 46 (2): 277-287.
- 11) Dilley M, Geng B: Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Antibiotics: Aminoglycosides, Clindamycin, Linezolid, and Metronidazole. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022; 62: 463-475.

潜在性結核感染症の外国人留学生に対する服薬支援

— 専門学校における結核集団感染事例 —

¹永石真知子 ¹小向 潤 ²松本 健二 ¹橋本 美穂
³下内 昭

要旨：大阪市の専門学校において、ネパール出身の20歳代男性の学生を初発患者とする結核集団感染事例を経験した。初発患者はX年4月に咯血を認め近医へ救急搬送され、肺結核（日本結核病学会病型分類bI3, 喀痰塗抹3+, イソニアジド耐性）と診断され、約6カ月の発見の遅れを認めた。接触者である学生65名に対し胸部X線写真およびインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）による接触者健診を実施した。その結果、潜在性結核感染症（LTBI）27名、結核発病6名を発見し、IGRA陽性は33名（50.8%）であった。IGRA陽性率の高かったグループの学生でIGRA陰性の者に対し、最終接触から6カ月後に再度IGRAを実施し、さらに3名のLTBIを発見し、学生のLTBIは合計30名となった。LTBIの背景をみると、男性は53.3%、平均年齢は24.1歳、20歳代前半が73.3%を占めた。いずれも日本より結核罹患率の高い国の出身者であった。初発患者はイソニアジド耐性のため、LTBIに対しリファンピシンによる4カ月治療を行い、学校と連携した服薬支援により全員が治療を完了した。

キーワード：集団感染, 外国人留学生, イソニアジド耐性, 潜在性結核感染症, 服薬支援, 多施設連携

はじめに

厚生労働省は、結核集団感染の報告基準を「同一の感染源が、2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合」「発病者1人は6人が感染したものととして感染者数を計算する」と定義している。本邦における結核集団感染事例¹⁾は、2011年の75件をピークとして減少傾向を認め、2020年は15件、2011年からの10年間で422件発生し、そのうち専門学校は23件（5.5%）と報告されていた。国内での外国出生者を初発患者とする結核集団感染事例の報告は複数みられた^{2)~4)}。今回大阪市の専門学校において、外国出生者を初発患者とする結核集団感染事例が発生した。外国出生者の潜在性結核感染症（以下LTBI）30名について、専門学校や医療機関と連携し全員が治療を完了した事例を経験したので報告する。

初発患者診断までの経過

初発患者は大阪市の専門学校に在籍するネパール出身

（X-3年入国）の20歳代男性。X-1年5月、学校定期健康診断の胸部X線写真で異常陰影を指摘されたが、学校から受診の必要性についての説明はなかった。X-1年10月、発熱および全身倦怠感を認めた。X年1月、咳嗽および咯血が出現し、X年2月に近医を受診したが胸部X線検査は実施されなかった。学校を自主退学し市外の親戚宅に転居したのち、X年4月に咯血を認め近医へ救急搬送され、肺結核〔日本結核病学会病型分類bI3, 喀痰塗抹3+, イソニアジド（INH）耐性〕と診断された。結核の症状出現から医療機関の受診まで4カ月、受診から診断まで2カ月を要し、発見の遅れを認めた。

専門学校における接触者健診

在籍していた専門学校は、学生数約300名、教職員は約30名おり、初発患者が利用した教室の広さは30~60平方メートルで窓は閉め切っていた。初発患者の感染性が高く、著明な発見の遅れを認めたため、学生65名、教職員27名に対し胸部X線写真およびインターフェロン γ 遊

¹大阪市保健所, ²大手前大学, ³公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：永石真知子, 大阪市福祉局, 〒530-8201 大阪府大阪市北区中之島1-3-20 (E-mail: m-nagaishi@city.osaka.lg.jp)

(Received 23 Jan. 2023/Accepted 23 Apr. 2023)

離試験 (IGRA) による接触者健診を実施した。その結果、学生から LTBI 27名、接触者からの結核発病 (以下、二次患者) 6名を発見し (表1, うち1名は Variable Numbers of Tandem Repeat⁵⁾が不一致), IGRA陽性は33名 (50.8%)であった。一方、教職員はLTBI 5名で二次患者は認めず、IGRA陽性率は18.5%であった。学生においてIGRA陽性率が高く、かつ二次患者を認めたことより、IGRA陽性率の高かったグループの学生でIGRA陰性の者に対し、最終接触から6カ月後に再度IGRAを実施した。その結果、さらに3名のLTBIを発見し、LTBIは合計30名となった。

学生におけるLTBI治療支援

表2に、学生におけるLTBIの背景を示す。初発患者はINH耐性のため、リファンピシン (RFP) による4カ月治療を行い、すべてにおいて治療中断はなかった。男性は53.3%、平均年齢は24.1歳、20歳代前半が73.3%を占めた。いずれも日本より結核罹患率の高い国であるネパール、中国、ベトナム、スリランカの4カ国出身者であった⁶⁾。全員が入国後2年以上経過しており、かつ日本語教育機関を卒業していた。日本語の理解⁷⁾は、医療に関する会話を正確に理解でき、医療場面において、日本語による十分なコミュニケーション能力がある「問題なし」と判断された者が12名 (40.0%)であったが、うち2名は漢字が読めなかった。その他の18名は、日常生活における短く、ゆっくりとした会話の内容がほぼ理解できる「日常会話レベル」であったが、いずれも大阪市が実施している医療通訳⁸⁾の利用はなかった。患者管理は、29名は大阪市内の8行政区において実施し、1名は大阪市外の在住者であった。

服薬支援の方法は、表3の日本語教育機関における服薬支援の基準に則って実施することを基本とした⁹⁾。服薬支援に関して、保健師が学校に定期的に連絡をしていなかったのは3例 (10%)であったが、いずれも月1回の服薬支援が実施されていた。服薬支援の頻度は、保健師の月1回の学校訪問により毎日の服薬確認または薬剤の包装回収ができた場合Aタイプ (週5回以上) に、保

健所からの連絡をうけて週1回の担任による薬剤の包装回収と体調管理が実施されたと判断した場合Bタイプ (週1回以上)、学校の服薬支援が不十分と判断し、月1回の保健福祉センター来所時の薬剤の包装回収を行った場合Cタイプ (月1回以上) と判定した。その結果、Aタイプが20例 (66.7%) を占めた。

服薬支援の状況をみると、全員において治療期間中に長期休暇があったが、その間は保健師による服薬確認が行われていた。皮疹等副作用と思われる症状については、患者面接時に保健師が医療機関受診を勧奨し、個々の医療機関への相談ができていた。また16例 (53.3%) では、保健師が月1回学校へ訪問し服薬支援者と面接したうえで、教職員が登校日に直接服薬を確認し、休日分は後日薬剤の包装を回収、その後学校独自に作成した服薬表に教職員がサインした。また内服を忘れた学生については、担任が内服勧奨を実施していた。当初は、登校日の朝、担任による直接服薬確認を行い、さらに、担任が週1回、学生と面談して副作用および薬剤包装の回収を行う予定であった。しかし、一部の学生で登校時直接服薬確認の予定であるにもかかわらず遅刻する、自宅で内服したと主張するなど、服薬支援が困難な事例があった。また服薬支援が必要な学生が最終的には30名となり、担任だけでは個々の把握ができず、直接服薬確認が困難な状況が生じた。その結果、保健師が学校と服薬支援の方法を再調整する必要性が生じた。最終的には、学校を卒業するまでにすべてにおいてLTBI治療を完了した。RFPによるLTBI治療では、1例に皮疹や倦怠感を認めた。

学校との合同対策会議

接触者健診の結果、複数の二次患者やLTBIが発見されたため、初発患者の診断から3カ月後に学校との合同対策会議を開催した。出席者は、学校より理事長・事務局次長など学校運営の責任者および学生に直接関わる担任等あわせて5名、大阪市から医師・保健師あわせて5名であった。まず教職員向けに健康教育と接触者健診結

表1 大阪市の専門学校における結核集団感染：接触者からの発病者 (二次患者) 一覧

二次患者	性別	年代	出身国	初発患者との関係	接触状況	菌情報	VNTR
A	男	20	ネパール	友人	学校外での接触あり	S(-)C(-)	一致
B	男	20				S(-)C(+)	
C	男	20	ベトナム	同じコース所属	授業での接触	S(-)C(-)	
D	男	20	インドネシア			S(-)C(-)	
E	女	20	ベトナム	別のコース所属	授業での接触	S(-)C(-)	
(参考)							
F	女	20	ベトナム	別のコース所属	授業での接触	S(+)C(+)	不一致

VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeat, S: 咯痰抗酸菌塗抹, C: 咯痰抗酸菌培養

表2 大阪市の専門学校における結核集団感染：学生 学生の潜在性結核感染症の背景

項目	n=30	(%)
性別		
男性	16	(53.3)
年齢		
平均〔標準偏差〕	24.1	[2.9]
年代		
20～24歳	22	(73.3)
25～29歳	6	(20.0)
30～34歳	2	(6.7)
出身国		
ネパール	12	(40.0)
中国	9	(30.0)
ベトナム	6	(20.0)
スリランカ	3	(10.0)
日本語の理解		
問題なし	12	(40.0)
日常会話レベル	18	(60.0)
保健師による学校への連絡		
月1回 学校へ訪問	16	(53.3)
月1回 学校に電話	7	(23.3)
2カ月に1回 学校に電話	1	(3.3)
2回 学校に電話	1	(3.3)
1回 学校に電話	2	(6.7)
学校への連絡なし	3	(10.0)
服薬支援		
頻度		
Aタイプ*1	20	(66.7)
Bタイプ*2	4	(13.3)
Cタイプ*3	6	(20.0)
状況		
学校が登校日に直接服薬確認、	21	(70.0)
休日分は薬剤の包装を確認		
学校が週1回、薬剤の包装を確認	4	(13.3)
保健所（保健福祉センター）に	5	(16.7)
月1回来所、薬剤の包装を確認		

30名すべてにおいてリファンピシンによる4カ月治療を完了
 *1 Aタイプ（週5回以上）…保健師の学校訪問により毎日の服薬確認または薬剤の包装確認ができていたと判断された場合
 *2 Bタイプ（週1回以上）…週1回、担任による薬剤の包装確認と体調管理が実施されたと判断された場合
 *3 Cタイプ（月1回以上）…学校の服薬支援が不十分と判断し、月1回の保健福祉センター来所時の薬剤の包装確認を行った場合

果の説明を行い、今後のLTBI治療のための受診計画を決定した。また学校と連携した服薬支援（表3）について説明し協力を求めた。

また初発患者の担任から経過を聞き取る中で、X-1年5月の初発患者の定期健康診断時胸部X線写真の結果「要精密検査」であったが、その所見ではなく医師による診察結果の「所見なし」より、学校の衛生管理者が誤認し、胸部X線写真「異常なし」と判断していた。

学生の日本語理解は日常会話レベルまたは問題なしであったが、健康保険証の有効期限切れや保険料の未払いなど受診時のサポートが必要なため、教職員の受診同行を依頼した。

医療機関との連携

LTBI全員が同じ医療機関で同様の基準にて治療できることが望ましいと判断し、学校近隣の医療機関への受診を学校に提案し、医療機関からも了解を得て受診できるよう調整した。受診者が多いため、予約日を3日間にわけて設定した。医療機関には、集団感染事例のため、接触者は最終接触から2年間6カ月ごとの胸部X線写真フォローが必要であることを伝え、最終受診時に6カ月後の胸部X線検査実施のための予約をとるよう依頼した。また受診する医療機関についての学生への説明は学校が実施した。

大阪市における保健所と保健福祉センターの役割分担

保健所はLTBI治療開始までに必要な学校や医療機関との調整を行い、学生への治療開始時の説明を担当した。また以下の情報について、学校や保健福祉センター間での情報共有に努めた。①治療当初の学生の服薬状況、②学校が実施する服薬支援の状況（学校において直接服薬確認が可能であること、薬剤の包装を保管できること、週1回の担任によるホームルームでの薬剤の包装

表3 大阪市における日本語教育機関在籍者の服薬支援⁸⁾

実施の概要	①学校における毎日（登校日）の直接服薬確認を依頼 ②直接服薬確認が困難な場合、毎日（登校日）の薬剤の包装確認を依頼 ③学校における毎日（登校日）の服薬確認ができない場合、保健師やその他の支援者による服薬確認を検討・実施 ④学校における服薬確認を実施する場合でも、長期休暇などには保健師等による服薬支援を実施 ⑤同一学校内で複数の患者が発生している場合、可能な範囲で学生間での服薬確認方法を統一できるように保健所と学校とで調整
服薬支援者の要件	①服薬確認頻度：週5日以上（困難な場合には週1回以上） ②服薬確認方法：直接服薬確認（困難な場合は薬剤の包装確認） ③服薬手帳の記載 ④副作用や服薬中断があった場合の保健師への速やかな連絡 ⑤保健師と服薬支援者の月1回の面接または電話での状況確認
患者本人に関する要件	原則、保健師と患者本人との月1回以上の面接（電話ではコミュニケーションがより困難となるため、面接により患者本人の状況を確認）

回収と副作用の有無の把握が可能であること)、③学生が居住する行政区の保健福祉センターにおける支援の状況、などである。そして治療完了時には、医療機関による6カ月後の胸部X線検査の予約日を把握し、保健福祉センターに情報提供した。

保健福祉センターは、治療期間中の各区区内に居住する患者への直接支援を行った。具体的には、治療当初に患者面接を行い、患者の治療に対する思いや、学生間での治療に関する情報の共有状況を把握した。定期的な患者への連絡がとれなくなった場合には、学校または本人から事前に了解を得た学生へ連絡し、治療が継続できるよう支援した。また学校所在区の保健福祉センターが、学校を訪問した際に学校での直接服薬確認が十分でない状況を把握した場合には保健所に報告するなど、学校での服薬状況の確認を行った。

考 察

今回専門学校において、外国出生者の結核発見の遅れにより、集団感染事例へと進展した事例を経験した。本事例は、在籍する専門学校で胸部X線健診を受けていたにもかかわらず、学校より精密検査が必要である旨説明をうけることがなかった。当学校は、集団感染発生以前から学生の受診同行や体調不良者への声掛けを行っていたが、健診結果の解釈や、結核高蔓延国出身者の場合は結核を念頭に置いた対応が必要であることの理解が不十分であった。外国出生者が多くを占める専門学校等において、運営者や教職員向けの健康教育等を実施することにより、患者の早期発見につながると考えられた。

一方本事例は、結核診断の2カ月前に医療機関を受診していたにもかかわらず、胸部X線検査が実施されず、その時点での結核の診断はなかった。結核高蔓延国出身者が呼吸器症状など結核の随伴症状と考えられる兆候を認め受診した際には、結核を鑑別に入れ診療を行うことが早期発見に重要であることを、医療機関に対し啓発することが大切である。

集団感染事例など接触者の感染リスクが高い事例では、接触から2カ月後のIGRAが陰性であっても、6カ月後に再度IGRAを実施することにより、さらなるLTBIの発見につながる可能性がある⁹⁾。本事例でも接触から6カ月後に新たに3名のLTBIを発見しており、集団感染事例では入念なフォローが重要であることを痛感した。

本事例では、30名のLTBIはいずれも過去のIGRA陰性が把握できておらず、当専門学校での感染性結核患者との接触以前に結核に感染していた可能性がある。表2の出身国をみると、30名はいずれも日本より結核罹患率の高い国の出身者であり⁶⁾、今回の接触の2年以上前に母国で感染し、LTBI治療を実施しなくても発病しな

った可能性がある。しかし、初発患者の感染性の高さや接触状況、複数の二次患者発生を鑑み、積極的にLTBI治療を実施すべき対象と考えた。

治療成績をみると、学校・医療機関の協力を得て、保健所と保健福祉センターの連携により、発生したLTBI 30名全員の治療を完了することができた。LTBI治療の学校で行われたDOTSの先行報告²⁾では58名中22名が内服を中断しており、その要因には、医療機関への情報提供の不足、患者の治療に対する不十分な理解と経済的な問題、保健所と患者の連携不足、学校での厳密さに欠けた服薬確認が挙げられている。学校を中心とした服薬支援、一医療機関での対応、卒業を控えて就職をめざす同じ環境の下、治療をうけるピアサポートが治療成功につながったと考えられた。病気の受け止め方や受診習慣の違い、言語の問題、日本の医療保険制度への理解不足といった服薬中断リスク¹⁰⁾を関係機関の連携やピアサポート関係により解消できた。一方、保健師が定期的に学校に連絡をしていなかった3例があったことは反省すべき点であった。保健所が保健福祉センターの活動を総括的に把握し、十分な支援を行う必要があると考えられた。

また一医療機関において30名全員のLTBI治療を行ったことも、治療成功の一因と考えられた。医療機関を1カ所にする利点は、①治療方針が一貫する、②医療機関・学校・行政との連携が円滑にできる、③学生同士が医療機関や受診日が同じになることで、支え合い、経験や気持ち等を共有する中で治療中断を防ぐことが期待できる、④受診する学生に同行する教職員の負担軽減、などがある。保健所とLTBI治療にかかる医療機関とが密に連携することによりLTBI治療を完了することができ、治療完了後の胸部X線検査による管理健診の方法についても調整することができた。またLTBIの管理を行う保健福祉センターが複数あり、個々が医療機関に連絡をとることにより医療機関の負担が大きくなる。今回は保健所が治療前後の連携や情報共有を一括して行い、医療機関の負担軽減につながったと考えた。

INH耐性の初発患者との接触者のため、RFPによる4カ月治療を行うこととなり、INHに比べ短期間の治療となったが、服薬支援においても特に配慮を必要とした。日本結核病学会予防委員会・治療委員会は、RFPによるLTBI治療について、活動性結核の除外と服薬順守の確保を前提に適用を認めている¹¹⁾。本事例では表2にあるように6名で月1回の服薬支援が行われていた。大阪市では、RFPによるLTBI治療を実施する場合、原則として週1回以上の服薬支援を実施している。RFPを含む治療が不適切に行われRFP耐性結核を発症した場合、より長期の治療を要するなど不利益が大きいのより、より確実な治療を行うため、今後も適切な方法・頻度での服薬支援につ

いて検討していく必要がある。

謝 辞

作成にあたり、ご協力をいただいた大阪市保健所、区保健福祉センターの皆様、関係者の皆様に感謝します。この研究は、AMED「難治性・多剤耐性結核に対する革新的治療法の開発とその提供体制に関する総合的研究」JP22fk0108128の支援を受けました。

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

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課：結核集団感染事例一覧について. 2022年2月2日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000891743.pdf> (2022年11月1日アクセス)
- 2) 森田真央, 神楽岡澄：日本語学校における集団感染事例への対応と教訓. 保健師・看護師の結核展望. 2015 ; 106 : 7-15.
- 3) Itaki M, Endo M, Ikedo K, et al.: A Multidrug-resistant Tuberculosis Outbreak in a Language School: Tokyo, Japan, 2019-2020. *Int J Mycobacteriol.* 2021 ; 10 : 37-42.
- 4) Kobayashi Y, Tateishi A, Hiroi Y, et al.: Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak among Immigrants in Tokyo, Japan, 2019-2021. *Jpn J Infect Dis.* 2022 ; 75 : 527-529.
- 5) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, et al.: Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol.* 2008 ; 57 : 873-880.
- 6) World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2021. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> (2022年11月1日アクセス)
- 7) 国際交流基金, 日本国際教育支援協会：日本語能力試験 認定の目安. <https://www.jlpt.jp/about/levelsummary.html> (2022年11月1日アクセス)
- 8) 大阪市健康局保健所 感染症対策課 結核グループ：大阪市外国人結核対策ガイド (第2版). 2022年7月20日. https://www.city.osaka.lg.jp/kenko/cmsfiles/contents/0000467/467573/10_07_gaikokujin_guide_kaiteiban.pdf (2022年11月1日アクセス)
- 9) 阿彦忠之, 猪狩英俊, 加藤誠也, 他：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き, 改訂第6版. 2022年11月. https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_taebiki_6ED_mono.pdf (2022年11月1日アクセス)
- 10) 森 礼子, 柳澤理子, 永田容子：地域DOTSフィリピン人結核患者の服薬中断リスク要因. 日本公衆衛生看護学会誌. 2019 ; 8 : 135-144.
- 11) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. 結核. 2019 ; 94 : 515-518.

外国生まれの小児を発端とした結核集団感染事例

¹森本 哲生 ²小向 潤 ²津田 侑子 ³松本 健二
⁴山本 香織

要旨：初発患者は9歳時に来日したネパール出生の10代女児。咳が激しいことに気づいた学校教員の勧めで医療機関を受診した。症状出現から52日後に医療機関を受診し、胸部X線にて浸潤影および空洞影が認められた。その後、喀痰抗酸菌塗抹3+、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法による結核菌群遺伝子陽性であることから肺結核と診断された。症状出現から診断まで64日であり、感染性の高い状況で発見された。また全ゲノム解析より初発患者はネパールで感染し、日本で発症したものと推察された。接触者健診の結果、発病者3名、感染者14名を認め、感染者14名のうち9名は女児所属の学校関係者であった。学校教員から受診勧奨がなければさらなる受診の遅れにつながり、より多くの感染者や結核患者が発生した可能性があるため、学校への結核に関する啓発が重要である。また医療機関での早期診断も重要となるため、医療機関に対して外国生まれ結核患者の増加について情報提供するなど、結核発見の遅れを減らすための継続した対策が必要と考えられた。

キーワード：外国生まれ、小児結核、集団感染、早期発見、受診勧奨

はじめに

厚生労働省によると、日本における結核集団感染事例¹⁾は、2011年の75件をピークとして減少傾向を認め、2020年は15件、2011年からの10年間で422件発生したが、小中学校での集団感染事例は0件であった。また、国内での外国出生者を初発患者とする結核集団感染事例の報告は複数みられたが²⁾⁻⁴⁾、小児を発端とした集団感染事例の報告は検索しえた範囲では認めなかった。今回、外国生まれの小児結核患者を発端とする集団感染事例を経験したので報告する。

初発患者の診断までの経過

初発患者はネパール生まれの10代女児、9歳時に来日しX-1年に当市へ転入した。

X年3月上旬～4月中旬にネパールへ一時出国し、日本へ帰国後の4月下旬より発熱・咳が出現したため市販の解熱鎮痛剤を内服したところ解熱した。6月頃より咳が悪化し、約5kgの体重減少を自覚していた。初発患者

の咳が激しくなっていることに気づいたクラブの顧問が医療機関への受診を勧奨し、6月にA病院を受診した。胸部X線にて浸潤影および空洞を認め、マイコプラズマ肺炎が疑われ抗菌剤を処方された。7月より発熱が再度出現し、咳が持続していたためA病院を再診した。再診時の胸部X線および胸部CTにて空洞影を認め、肺結核(日本結核病学会病型分類rII2、喀痰抗酸菌塗抹3+、培養陽性、結核LAMP法陽性、イソニアジドおよびリファンピシン両剤感受性)と診断された。症状出現から初診は52日、初診から診断は12日であった。BCG接種歴不明、同居家族は、両親並びに10代2名、未就学児1名の計6名家族であり、未就学児のみ日本出生、他は全員ネパール出生であった。結核治療歴は初発患者、同居家族ともなかった。

疫学調査と接触者健診、遺伝子型別

6月のA病院受診時の胸部X線上空洞影を認めたため、結核の接触者健康診断の手引き⁵⁾より感染性の始期はA病院受診3カ月前のX年3月と判断した。初発患者から分

¹大阪市保健所感染症対策課(結核グループ)、²大阪市保健所、³大手前大学健康栄養部、⁴大阪健康安全基盤研究所 微生物部

連絡先：森本哲生、大阪市保健所感染症対策課、〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000

(E-mail: fc0019@city.osaka.lg.jp)

(Received 1 Mar. 2023/Accepted 4 Jun. 2023)

離された結核菌の遺伝子型別をみると、前田ら⁶⁾が提唱した12領域のVariable Numbers of Tandem Repeat (VNTR)について大阪市で解析しえた範囲では一致する事例はなかった。また先行研究のとおり⁷⁾実施した全ゲノム解析の結果、結核菌株の系統解析ではLineage 3 (CAS/Delhi)であった⁸⁾。この系統はネパールでは4割を占める最も多いものであり、本女兒はネパールにて感染し、日本入国後に発症したものと推察された。

主な接触者として、同居家族5名、別居親族4名、S校やT塾の関係者などが挙げられた。

接触状況は、家族内は非常に仲が良く、寝食もほぼ同じ空間で過ごしていた。別居親族とは、1週間に1回2時間程度の食事会があった。同居家族は、接触状況が最も濃厚と判断したため、直後健診と2カ月後健診、別居親族へは2カ月後健診を実施した。同居家族からは3名の発病診断と2名のLatent tuberculosis infection (LTBI)診断、別居親族からは3名のLTBI診断を認めた。別居親族の1名はクオンティフェロンTBゴールド (QFT)の検査を拒否したため、2年間の胸部X線での経過観察となった。発病者3名は全員、喀痰抗酸菌塗抹、培養ともに陰性であり早期発見であった。

初発患者が所属していたS校への疫学調査は、医療機関からの結核発生届の受理から3日後に実施した。初発患者は、他の友人と同様の授業をうけており日本語でのコミュニケーションに問題はなかった。接触状況は、①交友関係は広く、同じクラブに所属する他クラス友人とも仲が良い、②登校は同クラスの友人と一緒に、同じクラブに所属する友人と下校することが多い、③感染性期間中に2泊3日の修学旅行において、クラスメート全員、バスガイド、他クラスの教員と片道6時間のバス同乗、クラスメート1名とは同部屋に宿泊していた、④感染性

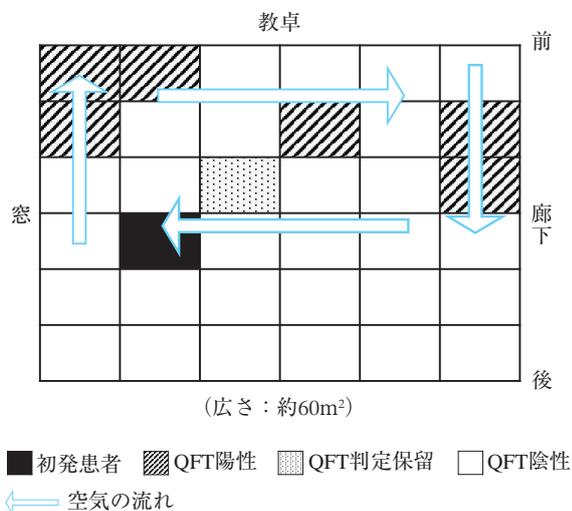


図1 クラス内座席とQFT結果

期間中に他クラスとの合同授業が1回50分の計5回で約4時間、という状況であった。以上の接触状況より、接触者を、①クラスメートと担任教員、②同じクラブに所属する友人と顧問、③(クラスメートを除く)修学旅行でのバス同乗者、④他クラスの合同授業出席者、と分類した。

1回目の検討において、最も感染リスクが高いグループとしてクラスメート35名全員、同じクラブに所属する友人10名、クラス担任1名とクラブ活動顧問1名、修学旅行でのバス同乗があった他クラスの教員1名とバス会社スタッフ3名の計51人を最優先接触者(以下第1グループ)とし、優先接触者(以下第2グループ)は合同授業出席者12名と判断した。接触者健診の時期と方法については、感染性期間中に初発患者はネパールに出国している期間があり、学校内での感染性期間内の接触が2カ月半程度と短いことから、直後健診は実施せず2カ月後健診としてQFTの実施が必要と判断した。

第1グループの最終接触から2カ月後以降の9月に実施した健診結果は、クラスメート35名中QFT陽性6名・判定保留1名、修学旅行でバスに同乗したバス会社スタッフ1名・他クラス教員1名の計2名がQFT陽性であった。判定保留の1名は、判定保留を除くクラスメートのQFT陽性率が17.6%と結核既感染者数の推計⁹⁾における同年代の既感染率0.2~0.6%より高いことより「陽性」として取り扱い、計9名をLTBIと診断した。一方同じクラブに所属する友人は全員QFT陰性であった。

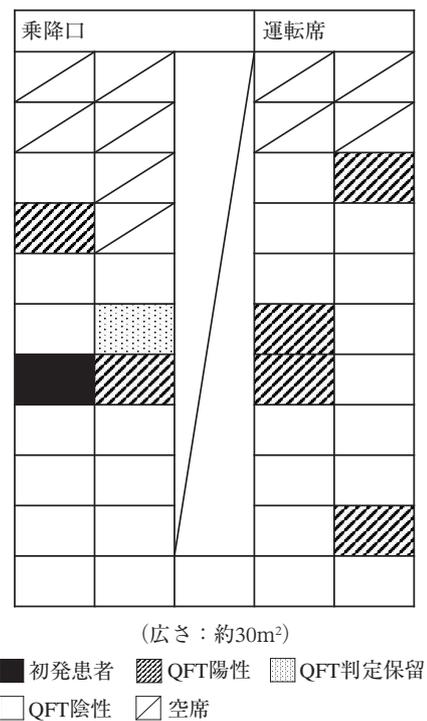


図2 バス内座席とQFT結果(1名不参加)

QFT陽性者のクラス内座席とバス座席配置について調査した（図1，2）。バス座席配置ではQFT陽性者は点在中にしていたが，クラス内では初発患者より前の座席にQFT陽性者が集まっていた。

2回目の検討では，第1グループのQFT陽性率15.7%（8名/51名）であることから，第2グループとして他クラスの合同授業参加者12人にQFTを実施した。QFT結果は，判定保留1名以外の11名全員陰性で陽性率は0%，また接触時間が4時間と第1グループより短時間であり第2グループへの感染リスクは低いと判断できた。以上のことより判定保留については陰性扱いとした。第2グループでの感染者がなかったことからS校での健診を終了した（表1）。

次に，T塾への疫学調査は，医療機関からの結核発生届の受理から24日後に実施した。接触状況は，①X年5月末まで在籍，②週2回の1回80分授業，③講師1名に対して生徒2名の個別指導，④X年6月の公開テスト受験あり，⑤S校の友人とともに入会，という状況であった。

1回目の検討において，第1グループとして，個別指導での接触時間5時間以上の講師2名と生徒2名の計4名，第2グループとして公開テスト受験者とし，2カ月後健診としてQFTの実施が必要と判断した。

第1グループの最終接触から2カ月後以降の8～9月に実施した健診結果は，4名全員QFT陰性であった。第1グループと第2グループの接触状況から，これ以上の健診拡大は不要と判断し，T塾での健診は終了した。

同居家族において結核発病者3名，別居親族とS校での感染者14名であったため集団感染事例となった（表2）。

考 察

今回外国生まれの小児を発端とし，通学するS校において複数の感染者が発生した集団感染事例を経験した。第1グループでのクラス内では結核感染者が複数発生したが，第2グループでは発生しなかった。その理由として，感染性期間内の空間共有時間が影響しているのでは

表1 外国出生10代女兒を初発患者とした集団感染事例におけるS校での接触者健診（n=63）

健診対象	健診の優先度	主な接触場所の広さ (m ²)	感染性期間*内の接触時間 (時間)	受検者 n (%)	QFTの結果			LTBI n (%)
					陰性 n (%)	判定保留 n (%)	陽性† n (%)	
クラスメート	第1	60	300	35 (100)	28 (80.0)	1 [§] (2.9)	6 (17.1)	7 (20.0)
所属するクラブの友人 (個別に濃厚接触の可能性あり)	第1	500	不明	10 (100)	10 (100)	0	0	0
クラスの担任と所属するクラブの顧問 (個別に濃厚接触の可能性あり)	第1	不明	不明	2 (100)	2 (100)	0	0	0
修学旅行でのバス同乗 (クラスメート以外)	第1	30	12	4 (100)	2 (50.0)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
合同授業出席者	第2	60	4	12 (100)	11 (91.7)	1 [¶] (8.3)	0	0
計				63 (100)	53 (84.1)	2 (3.2)	8 (12.7)	9 (14.3)

QFT: クオンティフェロン

*初発患者の感染性期間は，結核の接触者健康診断の手引き⁵⁾に基づき結核診断の3カ月前から最終登校まで，と規定

†QFT陽性はすべて潜在性結核感染症

§クラスメートのQFT陽性率が17.6%と高かったため，判定保留は「陽性」として対応

¶合同授業出席者においてQFT陽性者は見られなかったため，判定保留は「陰性」として対応

接触者健診において活動性結核は発見されず

表2 発病者・感染者の状況まとめ

所属	対象者	発病者	LTBI	QFT検査拒否による胸部X線フォロー	異常なし
同居家族	5	3	2	0	0
別居親族	4	0	3	1	0
S校	63	0	9	0	54
T塾	4	0	0	0	4
合計	76	3	14	1	58

ないかと考えられた。第1グループではクラス内での接触が授業時間300時間であるのに対し、第2グループでは4時間であったことから第2グループには感染がなかったと考えられる。また、クラス内での感染者が初発患者の前方にのみ集まっていたため、空気の流れを確認すると、初発患者の後方から前方への空気の流れと、初発患者の右側から左側への空気の流れがあり、左側に流れた空気は窓にあたることで前方へ流れ、右側に変化することから、初発患者の前方エリアの対流がこの健診結果に影響したのではないかと考えられた。バス車内の換気状況の確認はできなかった。

厚生労働省は、フィリピン・ベトナム・中国・インドネシア・ネパール・ミャンマーの国籍を有し、出入国管理及び難民認定法第19条の3に定める3カ月を超える中長期滞在者として入国・在留しようとする者を対象とした入国前結核スクリーニング¹⁰⁾の導入を検討している。上記スクリーニングが開始されたとしても、全ての入国者が対象ではなく、LTBIで入国したのち日本で発病する者を防ぐことはできない。公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター¹¹⁾によると、外国生まれ新登録患者割合は2017年の9.1%に対して2021年は11.4%と年々増加している。年代別にみると5~9歳は4割前後、10~14歳は3割前後を外国生まれが占めていた。今後もこの割合は増加が懸念される。本事例は遺伝子型別より、ネパールで感染しLTBIの状態で入国し発症した可能性があり、入国後に発症した際の早期発見の方策が欠かせない。

結核の早期診断につなげるための一つの方法として、有症状時の早期受診は欠かせない。今回の初発患者は学校教員からの受診勧奨をきっかけに医療機関を受診し結核の診断につながった。教員の受診勧奨がなければさらなる受診の遅れにつながり、周囲の友人等から結核患者が発生した可能性がある。今後日本の学校に通う外国生まれの小児は増加すると考えられ、有症状時の受診勧奨を含めた結核に関する学校への啓発も重要となることを示唆している。

結核を診断された医療機関をみると、初診から12日目に結核と診断されており診断の遅れはなかった。しかし初診時の胸部X線上に浸潤影および空洞を認めており、鑑別診断に結核が含まれていれば喀痰抗酸菌検査につながり、より早期診断された可能性がある。大阪市では市内の医療機関および薬局の医療従事者向けの講習会の中で外国生まれ結核患者の増加等について情報提供し、結核の診断の遅れを減らす対策を行っており、引き続き様々な機会を用いて医療従事者への啓発を行う必要がある。

謝 辞

この研究の結核菌ゲノム解析は日本医療研究開発機構 (AMED) 感染症実用化研究事業の振興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究による支援を受けて実施されました (22fk0108607h0002)。また、本稿作成にあたり貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました、大阪市保健所感染症対策課の職員の皆様に心より感謝いたします。

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

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課 : 結核集団感染事例一覽について. 2022年2月2日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000891743.pdf> (2023年2月8日アクセス)
- 2) 森田真央, 神楽岡澄 : 日本語学校における集団感染事例への対応と教訓. 保健師・看護師の結核展望. 2015 ; 106 : 7-15.
- 3) Itaki M, Endo M, Ikedo K, et al.: A multidrug-resistant tuberculosis outbreak in a language school: Tokyo, Japan, 2019-2020. *Int J Mycobacteriol.* 2021 ; 10 : 37-42.
- 4) Kobayashi Y, Tateishi A, Hiroi Y, et al.: Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak among Immigrants in Tokyo, Japan, 2019-2021. *Jpn J Infect Dis.* 2022 ; 75 : 527-529.
- 5) 阿彦忠之, 猪狩英俊, 加藤誠也, 他 : 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き, 改訂第6版. 2022年1月. https://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_mono.pdf (2023年2月8日アクセス)
- 6) 前田伸司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 他 : 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム—JATA(12)-VNTR分析法の実際. *結核.* 2008 ; 83 : 673-678.
- 7) 瀬戸順次, 和田崇之, 村瀬良朗, 他 : 山形県における結核菌ゲノム解析を用いた結核分子疫学調査. *感染症誌.* 2023 ; 97 : 6-17.
- 8) Malla B, Stucki D, Borrell S, et al.: First Insights into the Phylogenetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Nepal. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e52297.
- 9) 大森正子 : 結核既感染者数の推計. 2009年5月7日. 結核予防会結核研究所疫学情報センター. https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2021/10/arc_kikansen.pdf (2023年2月8日アクセス)
- 10) 厚生労働省 : 入国前結核スクリーニングの実施について. 2020年3月26日. <https://www.mhlw.go.jp/content/000613473.pdf> (2023年2月8日アクセス)
- 11) 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター : 令和3年結核年報集計結果について. <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/> (2023年2月8日アクセス)

肺非結核性抗酸菌症治療におけるキノロンの意義

藤田 昌樹

要旨：肺非結核性抗酸菌症は内科的治療に難渋する疾患である。肺非結核性抗酸菌症に対するフルオロキノロン系抗菌薬の意義をレビューした。フルオロキノロン系抗菌薬の中でも sitafloxacin, moxifloxacin の MIC が低い。臨床報告も散見されているが、いずれも小規模のデータであり、本邦からの報告が多い。ある程度の効果を示している論文もあるが、フルオロキノロン系抗菌薬を加えてもあまり効果がなかったという論文もある。フルオロキノロン系抗菌薬は他の微生物にも優れた抗菌効果を示し、フルオロキノロン系抗菌薬の過剰使用により耐性化の懸念がある。全ての肺非結核性抗酸菌症に用いるのではなく、限定された症例での使用が望ましいと考えられる。

キーワード：MAC, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, STFX, LVFX,

はじめに

近年肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の頻度が増加している。診断基準として、2007年アメリカ胸部学会 (ATS) / アメリカ感染症学会 (IDSA) から改訂版が発表され¹⁾、わが国でも日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同で、ATS/IDSA ガイドラインに準拠した2008年改訂版を発表した²⁾。診断面では進歩が認められているが、治療法の進歩は clarithromycin (CAM) の導入以降は、明らかな進歩が得られていない。2020年にはATS/ERS/ESCMID/IDSAの合同ガイドラインが発行された³⁾。アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) 導入がされたが、治療成績に関してはなかなか進歩が見いだせないのが正直な現状である。また、わが国の一般臨床で既に広く用いられているフルオロキノロン系抗菌薬 (fluoroquinolones, FQs) へのコメントがほとんどない。本稿ではわが国におけるFQs系抗菌薬に関する報告などを紹介し、どういう形で使用していくべきなのかを考察していきたい。

1. 肺MAC症

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」には日本における肺MAC症の標準治療としてリ

ファンピシン (RFP), エタンブトール (EB), クラリスロマイシン (CAM) の3剤併用療法に必要に応じてストレプトマイシン (SM) あるいはカナマイシン (KM) を加える、とされている⁴⁾。一方2020国際ガイドラインには、重症を除く結節・気管支拡張型に対しては週3日の間欠的治療、空洞あるいは重い気管支拡張所見を伴う場合には連日治療とアミノグリコシド注射薬 [アミカシン (AMK) またはSM] の併用が推奨されている。標準治療を6カ月以上行っても培養陽性の場合にはALIS, あるいはアミノグリコシド注射薬の追加が推奨されている³⁾。肺MAC症の治療薬で保険適応がある薬剤はRFP, EB, CAM, SM, リファブチン (RBT) があり、社会保険連合の審査事例として2019年2月にAMKが、2020年2月にアジスロマイシン (AZM) が、保険審査上認められた。マクロライド+EBの2剤治療についても選択肢の一つとなることが示唆されている⁵⁾。Key drugであるマクロライドの耐性化を抑制することが重要であり、マクロライド単剤治療、FQs系抗菌薬 [特にlevofloxacin (LVFX)] やRFPとマクロライドなどEBを含まないレジメンでの治療を避けることが強調されている^{6~9)}。

原田の報告では、MAC症初回治療の場合、排菌の陰性化は約80%、画像上の改善も約70%に得られているが、排菌が陰性化した症例でも5年後には約半数に再発

がみられる。重症例では20例中13例(65%)が死亡している¹⁰⁾。再発後の治療については、一般的なコンセンサスは得られていないが、sitafloxacin (STFX), LVFXなどのFQs系抗菌薬が選択されることも多い。症例を示す。71歳、男性。M. avium症、10年以上CAM+EB+RFPの治療を継続してきたが、排菌継続しており、時に血痰を認めていた。2020年12月からALISを導入するも、排菌は継続した。ALISは6カ月投与後に中止し、2021年8月からSTFX 100 mg/日を追加した。画像の改善は得られないが、血痰の改善、排菌の陰転化が2回連続して得られた。このように時に改善を示す症例も経験する。当院ではALIS発売前では、1年以上排菌が続く症例ではSTFXをかなりの割合で一度は使用している。

FQs系抗菌薬は好気性、偏性嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌から非定型菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有する¹¹⁾。この抗菌力は、細菌のDNA複製に必須の酵素であるDNAジャイレース阻害作用が中心だが、最近の発売品ではトポイソメラーゼIV阻害活性を有している。一部のFQs系抗菌薬はキノロン耐性肺炎球菌に対しても抗菌力を示すことに加え、近年世界的に耐性化が問題となりつつあるキノロン耐性大腸菌に対しても強い抗菌力をもっている¹²⁾。有害事象として、すべての抗菌薬に共通するものとして、過敏症反応、消化器障害、肝障害が挙げられる。FQs系抗菌薬に特徴的なものとして、腎毒性、溶血性貧血、骨髄抑制、けいれん、錯乱などの中枢神経障害、低血糖、QT延長、軟骨の成長阻害、アキレス腱断裂、光線過敏症〔特にsparfloxacin (SPFX)〕、横紋筋融解症、間質性肺炎などが挙げられる。また、相互作用として、禁忌薬が設定されているものがある¹³⁾(表1参照)。

非結核性抗酸菌症専門部会でのコンセンサスでは、minimum inhibitory concentration (MIC) が低いSTFXが難治例やマクロライド耐性例において有効性を示す報告もあるが、エビデンスが不足しており、2020国際ガイドラインでは言及されておらず、また、本邦での保険適応はないとされている³⁾。MICの結果では以前よりFQs系抗菌

薬が優れているとの報告がある。Sanoら、Tomiokaらは、M. aviumに対するLVFX, gatifloxacin (GFLX), STFX, およびmoxifloxacin (MFLX)の有効性をテストした。彼らは、STFXとMFLXが*in vitro*と*in vivo*の両方でM. aviumに対して好ましい活性を示すことを実証した¹⁴⁾¹⁵⁾。LVFXは、テストされたFQs系抗菌薬の中で最も効果が薄かった。立石らもSPFX, GFLXなどの新規FQs薬がLVFXより感受性を示すことを報告した¹⁶⁾。われわれもMAC症臨床分離株を利用してMICを測定したところ、MIC 50 ($\mu\text{g/ml}$)は、ciprofloxacin (CPF): 2, GFLX: 0.5, garenoxacin (GRNX): 4, LVFX: 2, MFLX: 0.5, SPFX: 1, STFX: 0.5, tosufloxacin (TFLX); 8であった¹³⁾。

FQs系抗菌薬を肺MAC症に用いる試みは、諸外国よりわが国で多く行われている。われわれはGFLXを使用して、未治療肺MAC症の治療を試みた。RFPとEBに加えるもう一つの薬剤として、GFLXとCAMを比較検討する臨床試験を行い、GFLXとCAM群とも同程度の成績が得られたことを報告した¹⁷⁾。臨床試験の結果からは、CAM耐性の場合には、GFLXの使用も代替薬剤として考慮できると考えられた。高血糖の副作用が問題となり、GFLXは発売中止となったが、MICから考慮して、GFLXの代替薬としてSTFX, MFLXなどが使用可能と考えられた。Caiらは、基礎実験でLVFX, GFLX, STFXを使用しているが、STFXの抗菌作用が優れていた¹⁸⁾。実際にSTFXを用いた検討では、Fujitaらとわれわれで検討を行い臨床効果が得られていることを報告した¹⁹⁾。Asakuraらも31症例の難治性肺MAC症の中でSTFXを含むレジメンで治療した症例を解析したところ、7症例で喀痰陰転化が得られたと報告している²⁰⁾。しかしながら、Shutoらはpropensity score adjustmentを用いると、FQs系抗菌薬を用いることでの相違はないと報告した²¹⁾。このように、FQs系抗菌薬を使用しても治療効果は得られないとの報告も多数ある。Kadotaらは、CAM耐性肺MAC症患者におけるFQs含有レジメンで低い培養陰転率(26%, 5/19例)を報告した²²⁾。Fukushimaら、Kohnoらは、通常治療と比較して、FQs系抗菌薬を含むレジメンは不良の成

表1 キノロン薬と相互作用

禁忌/注意	当該抗菌薬	併用薬	相互作用
併用禁忌	シプロフロキサシン	ケトプロフェン	キノロン系薬によるGABA受容体結合阻害が、NSAIDにより増強される結果、けいれんを起こすことがある
	シプロフロキサシン	チザニジン	チザニジンの血中濃度が上昇。血圧低下、傾眠、めまい等の発現おそれ
	スパルフロキサシン	ジソピラミド、アミオダロン	心室性不整脈を起こすおそれがある
	モキシフロキサシン	クラスⅠA・クラスⅢの抗不整脈薬	相加的QT延長が出現し、心室性頻拍が現れることがある
併用注意	経口キノロン系薬	Fe, Al, Mg, Ca, Zn含有製剤	同時服用でキレートが形成され、吸収が低下する

績を示したと報告している²³⁾²⁴⁾。ただし、FQs系抗菌薬はCAM耐性症例で用いられていた²⁵⁾。Shimomuraらは、レトロスペクティブに難治性MAC症に使用したFQs系抗菌薬使用症例を解析し、LVFXを加えた群は有意に成績が悪かったと報告した²⁶⁾。海外でもFQs系抗菌薬を用いた試験が報告されている。基礎実験として、Srivastavaらは、排出ポンプ阻害効果を報告されたthioridazineとMFLXを動物モデルへ投与し、7日以内の除菌が得られたと報告しており、短期治療の可能性が示されたと結論づけている²⁷⁾。Kohらの難治性肺MAC症の研究では、41人の患者のMFLX含有レジメンは29% (12/41) の治療成功率であり、そこまで効果は高くなかった²⁸⁾。Khadawardiらも培養陰転化に関して、未治療の肺MAC症患者の標準レジメンとFQs系抗菌薬含有レジメンの間に有意差はなかったことを報告している²⁹⁾。英国胸部疾患学会ガイドラインは、マクロライド耐性肺MAC症患者に対して、RFPおよびEBと組み合わせたイソニアジドまたはFQs系抗菌薬の治療投与を推奨している³⁰⁾。以上を鑑みると、FQs系抗菌薬はこれ自体単独でKey drugとしての効果は期待できないが、再発症例、CAM耐性や使用できない症例などの難治症例では使用を検討する価値があると考えられた。

FQs系抗菌薬は他の微生物にも優れた抗菌効果を示し、FQs系抗菌薬の過剰使用により耐性化の懸念がある。立石らは、持続排菌している肺MAC症菌株のMICを測定し、FQs系抗菌薬剤間の交差耐性を示すことを報告している¹⁶⁾。FQs系抗菌薬を全ての肺非結核性抗酸菌症に用いるのではなく、限定された症例での使用が望ましいと考えられる。Parkらはsystematic reviewでFQs系抗菌薬、アミノグリコシド、外科的切除の併用療法を行っても、マクロライド耐性肺MAC症の治療成績は不良であり、新しい治療法の調査が急務と述べている³¹⁾。早急な新規治療薬が必要なことは異論がない。

2. MAC以外の菌株への治療

肺*M. abscessus* species症の治療では、本邦では現在AMK静注、AZM、イミペネム、クロファジミンが保険審査上認められており、治療の選択肢は広がっているが、チゲサイクリン、リネゾリド、ALISは保険承認されていない。まず導入期として注射薬を使用し、その後維持期間として感受性のある薬剤を2剤以上継続する。マクロライド内服を基本としてクロファジミンを併用する^{3)32)~34)}。重症例では適宜AMK点滴を追加する。クロファジミンの忍容性に問題を認める場合には保険適応ではないが感受性検査を参考にFQs系抗菌薬 (STFX) などを考慮する。*M. fortuitum*症の治療では感受性のある薬剤を複数選択する³⁵⁾。FQs系抗菌薬も感受性を有していることも

多く、使用されることが多い。このように菌種によっては、FQs系抗菌薬の重要性が示唆される。

3. 今後の問題点

本邦ではかなりFQs系抗菌薬は広く用いられているが、保険適応が承認されていない。レトロスペクティブなデータを蓄積しても、なかなか承認は難しいのかもしれない。今後の大規模なプロスペクティブ研究は、パテント・研究費用の問題から難しいだろう。現在の状況が続くことが予想される。全国規模の調査を行い、規制当局と相談するしかないのだろう。

ま と め

FQs系抗菌薬の肺非結核性抗酸菌症治療についての現状を考察した。再発症例、CAMが使用できない症例などの難治症例では、症例を限定して、使用を検討する価値があると考えられた。しかしながら、MAC症治療には、長期間の治療が必要とされる。耐性誘導化および他病原菌への耐性の問題が憂慮される。薬剤耐性化の監視を併せて行っていく必要があると思われる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. *結核.* 2008; 83: 525-526.
- 3) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 905-913.
- 4) 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.
- 5) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 23-29.
- 6) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 928-934.
- 7) Kim HJ, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2019; 19: 212.
- 8) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease:

- Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ; 13 : 1904-1911.
- 9) Morimoto K, Izumi K, Ato M, et al.: Actual practice of standard treatment for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Respir Med*. 2019 ; 158 : 67-69.
 - 10) 原田 進: 肺非定型抗酸菌症の化学療法—ニューマクロライド剤, ニューキノロン剤, MAC症の治療の現状. *結核*. 1996 ; 71 : 540-544.
 - 11) On R, Matsumoto T, Ebi N, et al.: Efficacy and Safety of Sitafloxacin in Treating Low-risk Febrile Neutropenia in Patients with Lung Cancer. *JMA J*. 2022 ; 5 : 334-340.
 - 12) 天野綾子, 松崎 薫, 岸 直子, 他: 2009年臨床分離株に対するSitafloxacinの抗菌活性. *Jpn J Antibiot*. 2010 ; 63 : 411-30.
 - 13) 藤田昌樹, 松本武格, 平野涼介, 他: *Mycobacterium avium* complex に対する sitafloxacin のMIC測定と肺非結核性抗酸菌症治療への応用. *Jpn J Antibiot*. 2014 ; 67 : 395-400.
 - 14) Sano C, Tatano Y, Shimizu T, et al.: Comparative in vitro and in vivo antimicrobial activities of sitafloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 ; 37 : 296-301.
 - 15) Tomioka H, Sano C, Sato K, et al.: Antimicrobial activities of clarithromycin, gatifloxacin and sitafloxacin, in combination with various antimycobacterial drugs against extracellular and intramacrophage *Mycobacterium avium* complex. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 ; 19 : 139-145.
 - 16) 立石善隆, 元根正晴, 好村研二, 他: 肺 *Mycobacterium avium* complex 症持続排菌症例における薬剤感受性試験. *日呼吸会誌*. 2010 ; 48 : 797-802.
 - 17) Fujita M, Tao Y, Kajiki A, et al.: The clinical efficacy and safety of micafungin-itraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma. *J Infect Chemother*. 2012 ; 18 : 668-674.
 - 18) Cai S, Sato K, Shimizu T, et al.: Antimicrobial activity of picolinic acid against extracellular and intracellular *Mycobacterium avium* complex and its combined activity with clarithromycin, rifampicin and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2006 ; 57 : 85-93.
 - 19) Fujita K, Fujita M, Ito Y, et al.: Preliminary Evaluation of a Sitafloxacin-Containing Regimen for Relapsed or Refractory Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2016 ; 3 : ofw147.
 - 20) Asakura T, Suzuki S, Fukano H, et al.: Sitafloxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2019 ; 6 : ofz108.
 - 21) Shuto H, Komiya K, Goto A, et al.: Efficacy and safety of fluoroquinolone-containing regimens in treating pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A propensity score analysis. *PLoS One*. 2020 ; 15 : e0235797.
 - 22) Kadota T, Matsui H, Hirose T, et al.: Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMC Infect Dis*. 2016 ; 16 : 31.
 - 23) Fukushima K, Kitada S, Abe Y, et al.: Long-Term Treatment Outcome of Progressive *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2020 ; 9 : 1315.
 - 24) Kohno Y, Ohno H, Miyazaki Y, et al.: In vitro and in vivo activities of novel fluoroquinolones alone and in combination with clarithromycin against clinically isolated *Mycobacterium avium* complex strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 ; 51 : 4071-4076.
 - 25) Ito M, Koga Y, Hachisu Y, et al.: Treatment strategies with alternative treatment options for patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig*. 2022 ; 60 : 613-624.
 - 26) Shimomura H, Ono A, Imanaka K, et al.: Retrospective investigation of combination therapy with clarithromycin and levofloxacin for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *J Pharm Health Care Sci*. 2015 ; 1 : 24.
 - 27) Srivastava S, Deshpande D, Sherman CM, et al.: A 'shock and awe' thioridazine and moxifloxacin combination-based regimen for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017 ; 72 : i43-i47.
 - 28) Koh WJ, Hong G, Kim SY, et al.: Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ; 57 : 2281-2285.
 - 29) Khadawardi H, Marras TK, Mehrabi M, et al.: Clinical efficacy and safety of fluoroquinolone containing regimens in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2020 ; 55 : 1901240.
 - 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 : ii1-ii64.
 - 31) Park Y, Lee EH, Jung I, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019 ; 20 : 286.
 - 32) 北田清悟: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 2020 ; 29 : 234-236.
 - 33) 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.
 - 34) Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus* complex, *Mycolicobacterium (Mycobacterium) fortuitum*, and *Mycobacteroides (Mycobacterium) chelonae*. *J Infect Chemother*. 2019 ; 25 : 117-123.
 - 35) 倉島篤行: 比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療. *結核*. 2011 ; 86 : 923-932.

多剤耐性結核治療の短期化，結核医療の基準に 18カ月未満の治療を含める方向について

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会，抗酸菌検査法検討委員会

イソニコチン酸ヒドラジド (INH) とリファンピシン (RFP) に耐性である多剤耐性結核 (MDR-TB) の治療について，結核医療の基準では治療期間の規定があり18カ月以上の治療が標準とされてきた¹⁾。しかし，2009年のガチフロキサシン，クロファジミン (CFZ) を軸とするいわゆるバングラデシュ・レジメン²⁾以来18カ月未満の短期化学療法の有効性が報告されてきた。CFZは抗結核薬として承認されていないもののMDR-TBの保険診療において査定されない薬剤となり³⁾，バングラデシュ・レジメンを改訂した現在のWHOの推奨ではフルオロキノロン (FQ) として，ガチフロキサシンに代わって日本でも使用可能なレボフロキサシン (LVFX) を用いており，日本においても18カ月未満の治療のMDR-TBへの使用が現実的な状況となった。これまでの日本におけるMDR-TBの治療は，感性で使用できる薬の順位または優先度を規定して，上位から使用としてきた。WHOほかのMDR-TBの短期治療においては，それぞれの治療レジメンごとに，18カ月未満の規定された治療期間で治療を行う。日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会および抗酸菌検査法検討委員会では，WHOその他の文書で18カ月未満の治療レジメンとして推奨されている治療法について，日本でも推奨するかどうかを検討する方向とした。今回の報告では，はじめにWHOの推奨する9～11カ月レジメン⁴⁾の推奨について記載する。

WHOの推奨する9カ月～11カ月レジメン

現在WHOの推奨しているレジメンは，以下の4種のレジメンのいずれかである (表1)。

- ① 4カ月のFQ (LVFXまたはモキシフロキサシン (MFLX)) +ピラジナミド (PZA)+エタンプトール (EB)+CFZ +ベダキリン (BDQ)+高用量INH (通常量の2倍量のINH, highINH)+エチオナミド (TH) の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQの後，3カ月のFQ+PZA+EB+CFZ
- ② 4カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+アミカシン (AMK)+highINH+THの後，5カ月のFQ+PZA+EB+CFZ

- ③ 2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+リネゾリド (LZD) の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQの後，3カ月のFQ+PZA+EB+CFZ

- ④ 2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINH+LZDの後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINHの後，5カ月のFQ+PZA+EB+CFZ

である。概略を示すと，FQ+PZA+EB+CFZを全期間使用し，はじめの4カ月highINHを併用する。また，BDQまたはAMK，および，THまたはLZDを初期2～6カ月使用する，となる。

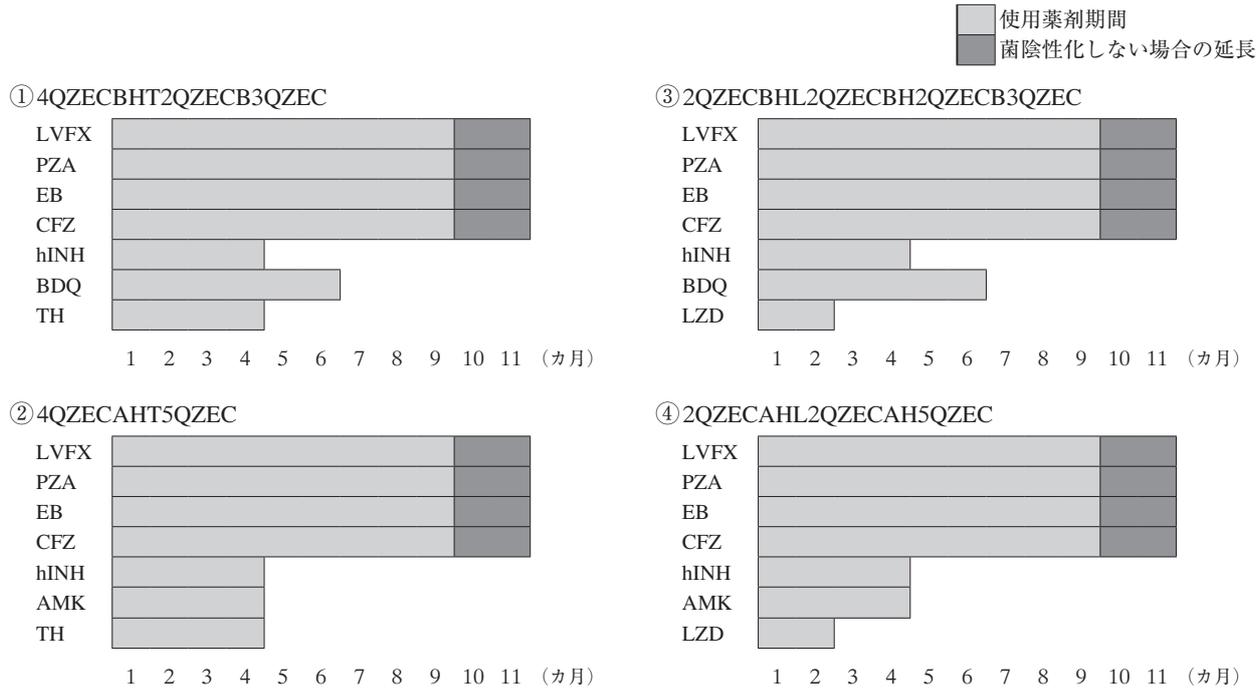
さらに，菌陰性化が遅い場合について，WHOの勧告では治療開始4カ月後に塗抹陽性なら7剤治療を1カ月延長し，治療開始5カ月後も塗抹陽性ならさらに1カ月延長して6カ月まで使用する。その後投与薬剤数を減らし5カ月治療，つまり長期にわたる場合，最終的には11カ月まで延長する治療である。

WHOの記載する適応外となる例は，FQ耐性，重症例 (WHOの記載では，15歳を超える年齢では両側空洞例と広範囲病変例，15歳以下では空洞有と両側病変を重症とする)，含まれる二次抗結核薬 (AMKまたはBDQ, FQ, THまたはLZD, CFZ) 使用歴1カ月以上 (ただし，使用歴1カ月より長くとも耐性でないことを確認できていれば使用してよい) であり，この適応外例については踏襲が必要である。また，そのためにはFQの薬剤感受性検査結果を早期に入手することが望ましい。

WHOは，HIV陽性・陰性にかかわらず同一レジメン・同一治療期間としてよい，と述べている。

WHOは，小児については，RFP耐性を確認してなくても，接触歴からRFP耐性が疑われる場合はこのレジメンを使用してよい，としている。小児の場合は，MDR-TBの接触者であっても，患児から結核菌を検出できない事例が少なくないため，肺結核診断時よりMDR-TBとして治療すべき事例が想定される。MDR-TBの接触者の結核発病者の多くは，感染源と同じくMDR-TBであるが，菌陰性例では現在の日本ではCFZの使用は認められ

表1 WHOの推奨する9~11カ月レジメン概要



治療開始後4カ月で塗抹陽性なら4カ月目の治療を1カ月延長、延長の1カ月終了時塗抹陽性ならさらに1カ月延長

Q: フルオロキノロン (レボフロキサシン, WHOはモキシフロキサシンでもよいとする), Z: ピラジナミド, E: エタンブトール, C: クロファジミン100 mg, B: ベダキリン, H: 高用量イソニアジド (通常量の2倍量), T: エチオナミド15 mg/kg, A: アミカシン15 mg/kg, L: リネゾリド600 mg

ておらず、本治療法の適応としてよいかどうかは検討が必要である。なお、小児においては、BDQ使用対象は5歳以上および15 kg以上となっている。小児のCFZの使用にあたっては、2~3 mg/kg、上限100 mgを1日1回、食直後に経口投与する。本剤を投与する前には、副作用、特に皮膚着色については中止してから改善までの期間に個人差があるため、学齢期という心身成長期であることに鑑み、患者および保護者に繰り返し説明を行うこと、としている。また、幼小児においては、9カ月レジメンの使用症例数は少なく、エビデンスレベルの高い勧告とはいえないと考える。

日本においては、FQとしては、LVFXが承認されている。

二次抗結核薬について、WHOでは使用歴がない場合は使用可能としているが、日本においては、二次抗結核薬の薬剤感受性検査が可能な場合は実施することが必須で、使用する薬が耐性である場合は、短期化学療法は妥当ではない。なお、商業ベースでは薬剤感受性検査を行っていないBDQについては、投与時に申請を行う適格性確認システムでBDQの感受性検査を実施することとなっている。また、商業ベースでは薬剤感受性検査を行っていないCFZとLZDについては、2023年現在薬剤耐性は多くはないので、未使用の場合2023年時点では感

性と仮定することは許容されるが、近い将来薬剤感受性検査を実施すべきである。

治療延長については、WHOの推奨は喀痰の塗抹検査を指標としているが、日本においては培養検査が一般的に行われている。培養検査を基準とする治療延長については、WHOには記載がないが、これまでの標準治療における培養陰性化が遅れた際の治療延長の経験からは、培養検査で2カ月後の時点で培養陽性の場合、培養陰性化まで、4カ月目までのレジメンを継続し、治療期間としては培養陰性化の後7カ月とすることも考慮してよいと考える。また、免疫抑制状態などにおいて治療を延長することを許容している日本の結核医療の基準にある3カ月間の治療期間延長については、MDR-TBにおいても許容してよいと考えられる。

このWHOの推奨する9~11カ月レジメンはWHOで検討が行われ長期治療と遜色がないことが確認されており⁹⁾、日本においても上記条件のもと、推奨することについて支障がないと考える。ただし、治療を短期とするためには、LVFX, BDQ, AMK, CFZ, TH, LZDなど二次抗結核薬が使い続けられることが必要であり、これらの薬剤が治療中に使用できなくなる場合には、治療の短期化は妥当ではないと考えられ、現時点では従来の長期治療が妥当と考えられる。また、長期レジメンと比較し

て治療成績に差を認めないという点については、治療失敗例が皆無ではなく、治療失敗によるさらなる薬剤の耐性化の危険を考慮する必要がある。従来どおり、MDR-TBの治療経験を豊富に有する医師の管理下での治療が必須である。本邦独自となるが、治療失敗の危険を減らすために、有害事象の頻度の低いデラマニド（DLM）を全期間投与すること、BDQを途中で終了せず全期間投与することを検討していく必要がある。また、本文書で議論している9～11カ月レジメン治療開始時においては、INH、RFPの薬剤耐性は遺伝子変異検査で判明してもその他の薬の薬剤耐性が不明である場合も考慮する必要がある⁶⁾。その場合の治療レジメンとして、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、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する優先薬剤5剤（LVFX、BDQ、LZD、サイクロセリン（CS）、CFZ）の選択、および日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告⁷⁾による、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、が考慮される。WHOの推奨する9カ月～11カ月レジメンは、この8剤治療に高用量INHを追加し、DLMとCSを除いたものとなる。9剤で治療を開始しつつFQ剤他の薬剤耐性の判明を待ち、その結果によって、本治療レジメンを継続するかどうかを決定することも考慮される。

なお、BDQ、DLMを使用する場合、先に述べた適格性確認システムに申請することが必要である。

CFZおよびLZDは結核薬として承認されていないため、結核医療の基準¹⁾に含まれていなかった。しかし、本報告で示している18カ月未満の短期治療レジメンにおいては、CFZが必須となる。CFZおよびLZDについては、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の治療委員会報告ではすでにMDR-TBに対して推奨された⁷⁾。CFZの使用法については学会の総説特集^{8)～11)}に記載されており、有害事象を熟知し、考慮しなければならない。また、CFZおよびLZDは結核医療の基準には記載されず公費負担の対象となっていない。治療の短期化による患者負担の軽減のためには、これらの薬の結核医療への記載、すなわち公費による医療費助成が必要であると考えられる。

なお、WHOでは最近、MDR-TBとRFP耐性結核に対して同様の治療を推奨している⁴⁾。背景としては薬剤感受性検査として遺伝子検査が広く用いられるようになり、RFP耐性と判明した時点で標準治療とは別のMDR-TB治療に移行することが多いことが挙げられる。また、遺伝子検査が広く用いられるようになったが、INHの遺伝子検査の感度が低いため、INH感性RFP耐性であってもMDR-TBレジメンに移行することが多いことも背景にある。RFPは、最近使われるようになったBDQ、DLM

などに対しては血中濃度を下げる効果があり同時併用はできないが、INHについては薬理学的な制限はない。日本においては、BDQ、DLM、LZD、CFZはMDR-TBを適応症としており、INH耐性を確認されていない場合は適応外となるが、RFP耐性を確認し、INH耐性不明の時点で本レジメンを使用することがWHOのやり方でもあり、この時点での本レジメンの使用を日本でも考慮すべきと考える。

なお、世界的にはLVFXと並んでMFLXも使用されているが、MFLXは日本では結核に適応がなく、心電図のQT延長の頻度がLVFXより高い¹²⁾。QT延長を起こす薬として、他にCFZとBDQが併用されていることも含め、日本においては、現在のところ、LVFXを使用する（MFLXとLVFXは交差耐性があるが、MFLXのみ感性の例も見られ、そのような例では、原理的にはMFLXの使用が考慮されるが、適応ではなく現在のところ使用できない）。

また、今後、日本でも前向きに検討する必要があるレジメンとして、現在論文などで有効性の報告されているものとして以下のものが挙げられ、有効性と有害事象の根拠と忍容性を考慮して検討していきたい。

(1) BPaL, BPaLM 6カ月治療⁴⁾

WHO、米国CDCが推奨する、BPaL（BDQ、プレトマニド、LZD 1200 mg）およびBPaLM（BDQ、プレトマニド、LZD 600 mg、モキシフロキサシン）6カ月治療。

ただし、日本ではプレトマニドが入手できない。現在のところ、デラマニドがプレトマニドの代替となるという証拠はない。

(2) MDR-END 9カ月レジメン¹³⁾

LZD、DLM、LVFX、PZAの9カ月治療。

日本で現在使用できる薬剤のみよりなるが、LZDなど結核医療の基準に記載していない薬を含む。

(3) BEAT TB India 6カ月レジメン¹⁴⁾

LZD 600 mg 有害事象で300 mgに減量、CFZ 100 mg、BDQ、DLMの6カ月治療。

日本で現在使用できる薬剤のみよりなるが、LZD、CFZなど結核医療の基準に記載していない薬を含む。

2023年5月時点の結核医療の基準ではMDR-TBの治療は菌陰性化の後18カ月を治療するとなっているが、本報告では、国際的に推奨されているレジメンとして、日本でも治療期間を9～11カ月まで短縮するレジメンも使用可能とすることを推奨とした。

本稿作成にあたって、小児については、南京都病院の徳永修先生のアドバイスをいただいた。厚く感謝する。

〔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。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000844766.pdf> (2023年2月2日閲覧)
- 2) Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al.: Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1; 182 (5) : 684-92.
- 3) 社会保険診療報酬支払基金350クロファジミン② https://www.ssk.or.jp/smph/shinryohoshu/teikyoyjirei/yakuzai/no600/jirei_350.html (2022年6月24日アクセス)
- 4) 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)
- 5) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al.: STREAM Study Collaborators: 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.
- 6) 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：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。 *結核.* 2023; 98 : 127-131.
- 7) 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.
- 8) 佐々木結花：日本結核・非結核性抗酸菌症学会が申請した審査事例承認薬について。 *結核.* 2022; 97 : 99-103.
- 9) 倉原 優：クロファジミンの歴史的変遷。 *結核.* 2022; 97 : 105-109.
- 10) 渡辺史也，古内浩司，藤原啓司，他：肺非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について。 *結核.* 2022; 97 : 111-119.
- 11) 吉山 崇，露口一成：多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について。 *結核.* 2022; 97 : 121-124.
- 12) Anh LTN, Kumar AMV, Ramaswamy G, et al.: High Levels of Treatment Success and Zero Relapse in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving a Levofloxacin-Based Shorter Treatment Regimen in Vietnam. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Mar 10; 5 (1) : 43. doi: 10.3390/tropicalmed5010043.
- 13) Mok J, Lee M, Kim DK, et al.: 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet.* 2022; 400 (10362) : 1522-1530.
- 14) Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al.: Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2022; Jun 29; ciac528. doi: 10.1093/cid/ciac528. Online ahead of print.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	吉山 崇			
委員	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		

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 抗酸菌検査法検討委員会

委員長	御手洗 聡			
委員	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	柳原 克紀
	吉田志緒美			

成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 — 2023年改訂 —

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会
日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

2007年のATS/IDSAの非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria: NTM) による感染症に関する statement をもとに¹⁾, わが国の実情を鑑みて2012年に日本結核病学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より, 「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が発出された²⁾。以後約10年が経過したが, 2017年にはBTSより³⁾, 2020年にはATS/ERS/ESCMID/IDSAより⁴⁾, 肺NTM症の診療ガイドラインが公表された (以下, 2017-BTSガイドラインおよび2020-国際ガイドラインと表記)。本邦では適応外使用として, 注射用アミカシン (AMK), アジスロマイシン (AZM), イミペネム (IPM), クロファジミン (CFZ) などが使用されてきたが, 先記の国際ガイドラインにはこれらの薬剤が治療の選択肢として記載されていることを受け, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 社会保険委員会からの申請により, 社会保険診療報酬支払基金の審査事例 (以下, 審査事例と表記) として2019年に注射用AMK⁵⁾が, 2020年にはAZM⁶⁾が, 2021年にはIPM⁷⁾とCFZ⁷⁾が保険審査上認められることになった。さらに2021年にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) が難治性肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に適応承認された。これらの経過を踏まえて, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂」を発出する。

付記

- ATS: American Thoracic Society, IDSA: Infectious Disease Society of America, BTS: British Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- 抗菌薬の略称は日本化学療法学会の定義に従う。
(<https://www.chemotherapy.or.jp/modules/glossary/>)

肺NTM症治療の基本的な考え方

• 治療開始時期

診断の確定は治療開始のための必要条件であるが, それが必要しも直ちに治療を開始する十分条件ではない。特に, 本邦で多く経験する喀痰塗抹陰性や排菌量の少ない症例, 無症状例, 空洞を認めない結節・気管支拡張型の軽症例では, 治療開始時期については注意深い観察を前提として個別に検討する。2020-国際ガイドラインでは, 喀痰抗酸菌塗抹陽性あるいは有空洞例には注意深い経過観察 (watchful waiting) よりも治療を開始することを推奨している。本見解でもこの方針を支持するが, その他に, 年齢によらず忍容性, 基礎疾患, 画像所見の推移, 菌種などを加味して治療の要否を判断する。画像所見の経時的推移は病状や病態を個別に把握するために有用であり, できるだけ過去の画像との比較を行う。治療にあたっては, その理由, 使用薬剤と投与方法, 副作用, 治療効果の判断法, 治療期間, 環境からの再感染を含む再発の可能性, 外科治療の適応などについて患者に十分説明し, 患者の理解を確認したうえで開始する。

治療開始にあたり, 複数薬剤への忍容性を増すために, 副作用を評価しながら1剤ずつ1~2週ごとに追加していく投与方法も考慮される²⁾。これにより副作用と関連する薬剤を特定しやすくなる。ただし, マクロライド耐性を避けるためマクロライド単剤治療となる期間をできるだけ避けるように注意する。

• 治療効果の判断と治療期間

自覚症状の改善, 画像所見の改善は治療反応の評価に有用であるが, 原則的に喀痰培養検査により治療効果を判断する。一般的には, 4週以上間隔をあげた喀痰培養で3回連続して培養陰性が確認された時点で排菌陰性化が達成された, と判断し, 初回の培養陰性喀痰検体が採取された日を培養陰性化日とする⁸⁾。治療が開始された場合には, 6カ月以内の培養陰性化達成は死亡率の低下に関連すると報告されている⁹⁾。治療効果, 治療期間を

判断するために治療開始後は喀痰培養検査を繰り返し、継続的に排菌の有無を評価する。

1. 肺MAC症

従来*Mycobacterium avium*と*Mycobacterium intracellulare*を併せてMACとされてきたが、薬剤感受性試験では両菌種の各種薬剤に対する最小発育阻止濃度（minimal inhibitory concentration: MIC）分布が異なること¹⁰⁾¹¹⁾、臨床像や予後が異なること¹²⁾¹³⁾などから個々の症例をMAC症として総称することは適切ではなく、わが国で肺非結核性抗酸菌症を惹起する代表的な2菌種として捉えるべきである。以上より、菌種同定後は診断名を肺MAC症とせず、それぞれ肺*M. avium*症、肺*M. intracellulare*症とすることを推奨する。また、今後両菌種を統合した検討ではMACという呼称は許容されるが、菌種を解析因子に含めることが望まれる。一方、化学療法の観点からは両菌種に対する治療内容には違いがないため、本見解では肺MAC症として両菌種の治療を記載する。

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」²⁾には、わが国における肺MAC症の標準治療としてリファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）、クラリスロマイシン（CAM）の3剤併用療法を基本とし、必要に応じてストレプトマイシン（SM）あるいはカナマイシン（KM）を加える、とされている。一方、2020-国

際ガイドライン⁴⁾では、重症を除く結節・気管支拡張型（Nodular bronchiectatic type：NB型）には週3日の間欠治療が、空洞を伴う線維空洞型、空洞のある結節・気管支拡張型、あるいは重度の気管支拡張所見を伴う場合には連日治療とアミノグリコシド注射薬（AMKまたはSM）の併用が推奨されている。標準治療を6カ月以上行っても排菌が陰性化しない場合には難治例と判断し、ALIS、あるいはアミノグリコシド注射薬の追加が推奨されている。肺MAC症の治療薬のうち、保険適応がある薬剤としてはRFP、EB、CAM、SM、リファブチン（RBT）、ALIS（難治例に限定）があり、審査事例として2019年2月にAMKが、2020年2月にAZMが、保険審査上認められるようになった⁵⁾⁶⁾。なお、KMにはNTM症に保険適応がない。

肺MAC症の標準治療について

本見解における肺MAC症に対する標準治療のレジメンを表1に示す。空洞がなく、重度の気管支拡張所見がない結節・気管支拡張型には連日投与だけでなく週3日の間欠治療も選択肢とする。マクロライドとしてはCAMのほかAZMも選択肢に加える。EBの投与量は、連日治療の場合には15 mg/kgを超えないようにする。添付文書の記載に従い、間欠治療の場合にはEBの投与量は最大1000 mgとなるが、現在、同投与量を用いた前向き試験

表1 肺MAC症の治療

病型	治療レジメン	
空洞のない結節・気管支拡張型（重症を除く）	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法：連日投与 CAM 800 mg or AZM 250 mg EB 10～15 mg/kg（750 mgまで） *RFP 10 mg/kg（600 mgまで）	B法：週3日投与 CAM 1000 mg or AZM 500 mg EB 20～25 mg/kg（1000 mgまで） *RFP（600 mg）
<ul style="list-style-type: none"> 線維空洞型 空洞のある結節・気管支拡張型 重度の結節・気管支拡張型 	A法＋治療初期（3～6カ月）に以下を併用する	
	<ul style="list-style-type: none"> SM 15 mg/kg以下（1000 mgまで）週2～3回筋注 あるいは AMK 15 mg/kg連日 or 15～25 mg/kg週3回点滴、TDMで調節（50歳以上の場合8～10 mg/kg週2～3回、最大500 mgまで、TDMで調節） 必要に応じて外科治療の併用を検討 	
<ul style="list-style-type: none"> 難治例（多剤併用療法を6カ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者） 	A法に以下のいずれかを併用する	
	<ul style="list-style-type: none"> ALIS 590 mg/日吸入 あるいは SM 15 mg/kg以下（1000 mgまで）週2～3回筋注 あるいは AMK 15 mg/kg連日 or 15～25 mg/kg週3回点滴、TDMで調節（50歳以上の場合8～10 mg/kg週2～3回、最大500 mgまで、TDMで調節） 必要に応じて外科治療の併用を検討 	

*RFP 忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する（付記のRFPの項を参照）。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量（400～600 mg）を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量（300 mg～450 mg）を考慮する。

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

が進行中である（後述）。線維空洞型、空洞のある結節・気管支拡張型、重度の結節・気管支拡張型などの重症例には治療初期にアミノグリコシドとしてSM筋注あるいはAMK点滴を追加し、併用期間を3～6カ月とする、難治例にはアミノグリコシド注射薬あるいはALISを加える。AMK点滴の投与量は2017-BTSガイドライン、2020-国際ガイドライン、2019年の審査事例通知文の留意事項⁵⁾を参考とした。マクロライド（CAMあるいはAZM）+EBの2剤治療については、表および付記の中で言及した。また、注意喚起のため重症例、難治例には「必要に応じて外科治療の併用を検討」との一文を加えた¹⁴⁾¹⁵⁾。

付記

- 薬剤感受性検査：治療開始前、および6カ月治療しても排菌が陰性化しない場合には、菌種の同定およびマクロライド（CAM）とAMKの薬剤感受性を評価する。2018年のCLSI M24 3rd ed¹⁶⁾、2023年のCLSI M24S 2nd ed¹⁷⁾（Mueller-Hinton培地を使用）に準拠した場合、CAMではMIC \geq 32 μ g/mL、注射用AMKではMIC \geq 64 μ g/mL、ALISではMIC \geq 128 μ g/mLの場合に耐性と判定される。2023年にCLSIに準拠した遅発育性抗酸菌用MICプレート、プロスミックSGM[®]極東が保険適用にて使用可能になった。従来使用されてきたプロスミックNTM[®]極東は2003年のCLSI M24-A¹⁸⁾（Middlebrook7H9培地を使用）に準拠しているが、CAMのみ評価可能である¹⁹⁾。MACの薬剤感受性検査を結核菌用の試薬やプロスミックRGM[®]極東を用いて行ってはならない。

- 治療期間：2020-国際ガイドラインでは培養陰性化が達成されてから最低1年間と規定されており、本見解も同様の立場をとる。しかし、本規定による治療期間を確保した後に治療を終了して経過観察すると、5年で約40%が再燃および再感染することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。わが国からは、排菌陰性化後の治療期間として15カ月から18カ月を確保すると治療終了後の再排菌率が低下する、との報告が複数ある²²⁾²³⁾。また、韓国からは有空洞例や喀痰抗酸菌塗抹陽性の場合には18カ月以上の治療期間が予後改善に関連するとの報告もあり²⁴⁾、これらを参考とする。

- マクロライド耐性化の抑止：キードラッグであるマクロライド（CAMあるいはAZM）の耐性化を抑止することが重要であり、マクロライド単剤治療、マクロライドとキノロンやRFPの併用、などEBを含まないレジメンでの治療を避ける²⁵⁾²⁶⁾。薬剤感受性試験ではEBのMACに対するMICは高いが、臨床的にはEBを含むレジメンによる菌陰性化率達成率が高く²⁷⁾、マクロライド耐性の出現を減らすことが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。EBによるマクロライド耐性化抑制の機序や、そのために必要なEB

投与量は不明であるが、マクロライド感受性例には、原則的にEBを併用する。しかしながら、特に高齢者や合併症を有する患者においてEBが含まれないレジメンによる治療の多いことが指摘されており²⁸⁾、標準治療中のEB中止には注意する²⁹⁾。EBを使用できない場合には指導医、専門施設にレジメンについての相談を考慮する。

- マクロライド耐性の場合：EB、RFPあるいはRBTにアミノグリコシド（AMK点滴、SM筋注、難治例であればALIS）を併用する。CFZやシタフロキサシン（STFX）の使用も考慮されるが保険適応はない^{26)30)~32)}。アミノグリコシド注射薬と外科治療の組み合わせが排菌陰性化や予後を改善することを示唆する複数の報告がある²⁵⁾²⁶⁾。外科治療の適応の有無やその可否も含めて専門施設への相談が望ましい⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

なお、CAMあるいはAZMの使用については、抗菌薬としての効果を期待できないので積極的に継続を推奨するものではないが、免疫調整作用が期待されるため症例に応じて要否を判断する。エリスロマイシン（EM）への変更も考慮される（後述参照）。

- EBによる視神経障害について：日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本眼科学会、日本神経眼科学会より合同で発出されたEBによる視神経障害に関する見解に則り、使用前に眼科での診察を受け、開始後も定期的な経過観察を受ける³³⁾。週3日の間欠治療は、連日治療よりEBによる視神経障害の出現頻度が低いことが示されている³⁴⁾³⁵⁾。また、EBを連日投与する場合、投与量を12.5 mg/kg以下へ調整することにより副作用を軽減できると報告されている³⁶⁾³⁷⁾。一方、最低必要量は不明であり、推奨量（10～15 mg/kg）を参考とする。

- マクロライドについて：2020-国際ガイドラインでは、マクロライド感受性肺MAC症にはCAMよりもAZMを含むレジメンが推奨されている。その理由として、両者の排菌陰性化達成率は同等だが、AZMのほうが、①忍容性が高い、②薬物相互作用が少ない、③内服錠剤が少なく服用の負担が少ない、④1日1回投与である、⑤コストが低い、などがあげられている。審査事例通知文の留意事項には、AZM単剤で治療しない、第一選択薬とする場合には原則としてCAMを検討した後に投与する、とされている⁶⁾。これらの諸点を考慮し、利点が大きい場合にAZMの使用を検討する。なお、AZMの長期使用に関するわが国からの報告は限られている³⁸⁾。

- 間欠治療について：2020-国際ガイドラインでは2つの後向き試験の結果に基づき、空洞のない結節・気管支拡張型の肺MAC症には週3日の間欠治療を標準治療としている³⁵⁾³⁹⁾。連日治療と間欠治療を前向きに直接比較した臨床試験はないが、現在国内でランダム化比較試験（iREC試験：jRCTs031190008）が進行中である⁴⁰⁾。本試

験では間欠治療のレジメンとしてCAM 1000 mg, RFP 600 mg, EB 25 mg/kg (添付文書を踏まえて1日量として1000 mgを超えない)としている。わが国ではCAMの投与量は通常800 mgであるが、2020-国際ガイドラインおよび添付文書の記載(年齢、症状に応じて適宜増減する)を踏まえて1日量を1000 mgとしている。AZMに関しては審査事例通知文の留意事項において間欠療法についても言及されており、1日量として500 mgを使用可能としている⁶⁾。本見解では国際的な現況を考慮して、空洞のない結節・気管支拡張型に対しては初回治療、再治療にかかわらず連日治療と間欠治療の両者を推奨する⁴¹⁾。

• RFPの使用について：RFPは肝臓の薬物代謝酵素を誘導し、肺MAC症治療のキードラッグであるCAMの代謝を亢進して血中濃度を著しく低下させる^{42)~44)}、また、消化器症状などの忍容性が知られている。CAM, EB, RFPの3剤治療とCAM, EBの2剤治療をランダム化した前向き比較試験が日本で行われ、intention-to-treat解析では2剤治療の菌陰性化率は3剤治療に対し非劣性であることが示された⁴⁴⁾。さらに、2剤治療例を長期観察した結果、マクロライド耐性は増えないことが報告された⁴⁵⁾。現在RFPにより誘導される薬物代謝酵素の影響を受けにくいAZMを用いて、AZM, EB, RFPによる3剤治療とAZM, EBによる2剤治療の前向き比較試験が米国で進行中である(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03672630)。2020-国際ガイドラインでは、本臨床試験でマクロライド耐性の獲得率を含めた治療成績が示されるまでは、2剤ではなく3剤治療を推奨する、としている⁴⁾。本見解では、基本的に3剤治療を原則とするが、高齢者などRFPの忍容性が低いと考えられる場合や、RFPと相互作用を有する薬剤を併用する必要がある場合などにおける選択肢として、CAMあるいはAZMとEBによる2剤治療をあげた。本見解では、忍容性改善のために、症例に応じてRFPを除くレジメン、EBの減量にも言及しており、年齢のみで治療の要否や可否を判断しないように注意する。

• アミノグリコシドの筋注、点滴：日本で実施されたCAM, EB, RFPによる標準3剤治療に初期3カ月間SM筋注を併用するプラセボ対照二重盲検比較試験では、排菌陰性化率はSM併用群で有意に高かった⁴⁶⁾。2020-国際ガイドラインでは本検討も考慮し、①空洞を有する例、②重度の気管支拡張病変を認める結節・気管支拡張型、③マクロライド耐性例、には治療初期にアミノグリコシド注射薬(AMK点滴あるいはSM筋注)を含めることを推奨している。投与期間は2~3カ月が推奨されているが、空洞を有する肺MAC症における検討により、3カ月以上アミノグリコシドを使用すると排菌陰性化率や治療成功率が高いことが示されており⁴⁷⁾、聴力障害などの副作用に留意しながら、可能なら3カ月以上、最長6

カ月までの使用を考慮する。以下に記すAMKの用量については、審査事例通知文における留意事項(2017-BTSガイドラインに基づく)に準ずる³⁾⁵⁾⁴⁸⁾。そこでは50歳以上には投与量の上限が定められているが⁵⁾、アミノグリコシドの効果は濃度依存性であり、Therapeutic Drug Monitoring (TDM)を実施して最高血中濃度およびトラフ値を評価し、患者の腎機能および聴力の状態に注意しながら、添付文書にあるように症状などに応じて投与量を調節する。なお、2020-国際ガイドラインでは連日投与の場合には最高血中濃度35~45mg/Lを推奨している。一方、高用量長期投与時の安全性情報は十分ではなく、比較的低用量を推奨する意見もある⁴⁹⁾。

①成人の場合、1回15 mg/kgを1日1回または7.5 mg/kgを1日2回連日投与、あるいは15~25 mg/kgを週3回投与する。

②50歳以上の場合、8~10 mg/kgを週2~3回投与する。なお、年齢、体重および症状によって適宜増減するが、1日の最高投与量は500 mgまでとする。

③投与を開始したら、1~2回投与後にトラフ値、最高血中濃度(約30分間で点滴し、点滴開始60分後)を評価し、用量調節を行ってから1~2回投与後に再評価する。1週間後から定期的に血中濃度測定を行い、トラフ値<5 mg/L、連日投与の場合には最高血中濃度25~35 mg/L、週3回投与の場合には65~85 mg/L(2017-BTSガイドラインに基づく。2020-国際ガイドラインでは65~80 mg/L)となるよう至適投与量に調節する。定常状態であれば数週おきにトラフ値、最高血中濃度を評価するが、患者の状態に応じて適宜調節する。特に腎機能が変化する場合に3~4日おきに評価する。

④小児や著しい肥満の場合については審査事例通知文における留意事項を参照されたい⁵⁾。

聴力障害は、総投与量の増加、短い投与間隔、耳毒性を有する他の薬剤との併用などによりリスクが上昇する⁵⁰⁾。一般的に両側性かつ対称性で耳鳴りを伴うことが多いが、耳鳴りは聴力障害の初期症状の可能性があり留意する。初期には自覚症状の乏しい4000~8000Hz(高音域)のみが障害される場合が多いため、定期的な聴力検査を行い早期発見に努める。聴力障害は非可逆的であるため、聴力検査で異常を認めた場合には中止を検討する。ミトコンドリア遺伝子変異(m.1555A>G変異およびm.1494C>T変異)を有する者は投与量や投与回数が少なくても聴力障害をきたす。アミノグリコシドによる聴力障害の家族歴が確認されたら、投与前に耳鼻咽喉科で聴力検査を行い、可能であれば遺伝学的検査を行う。上記の遺伝子変異を認めた場合には使用を控え、異常を認めない場合でも慎重に投与する⁵¹⁾。

• リポソーム化アミカシン懸濁液吸入療法：AMKをリ

ポソームで被包化しAMKのバイオフィルム透過性や細胞内への移行性を高めた吸入製剤が開発され、わが国も参加した第3相国際共同治験⁵²⁾をへて、米国(2019年)、欧州(2020年)について2021年にわが国でも実用化された。本剤の保険適応は2020-国際ガイドラインと同じく、標準的な治療を6カ月以上継続しても排菌陰性化しない難治例で、かつ原則的に検出菌のAMKに対するMICが128 µg/mL未満の場合(プロスミックSGM®極東が使用可)に、それまで使用されていた治療に追加する。使用にあたっては日本結核・非結核性抗酸菌症学会の非結核性抗酸菌症対策委員会と日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会から発出されたALISの使用指針を参照する⁵³⁾。

アミノグリコシド注射薬とALISを比較すると、注射剤の副作用は第8脳神経障害、腎機能障害が主であるが、ALISは吸入薬なので発声障害、咳嗽、呼吸困難などが多く、適切な対応を行う⁵³⁾。ALISに関連した肺障害にも留意する⁵⁴⁾。注射剤は通院にて点滴を受ける負担があるが、ALISは自宅で吸入可能である。一方、ALISは高価であり開始前に高額療養費制度や付加給付制度の利用などについて患者と相談する必要がある。また、吸入器の組み立て、洗浄、乾燥を要するため、これらの手順を十分に習得する必要がある。ALISの使用は多剤併用療法による前治療の効果が不十分な患者に限定されるが、これらの諸点や患者の状況を鑑みながらアミノグリコシド注射薬とALISを適切に使い分けることが望ましい。

●表にない薬剤

リファブチン (RBT) : NTM症に対する保険適応もあり、MACに対する抗菌力はRFPよりやや強く、RBT 300 mgがRFP 600 mgに相当すると考えられているがその優位性は証明されていない⁵⁵⁾。RFPに比べて肝臓の薬物代謝酵素の誘導作用が弱く、薬剤相互作用も少ないが、皮疹、発熱、消化器症状、肝障害などの他、特有の副作用として、ぶどう膜炎が知られている。充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力低下、見にくさ(ものが歪んで見える、中心部が見づらい)などを訴えるが、アレルギー性ではなく血中濃度に依存した中毒性と言われており、使用開始後2~5カ月で出現することが多い⁵⁶⁾。CAMとの併用によりRBTの代謝が遅延し血中濃度が約1.5倍に上昇するため、CAM併用時には150 mgからRBTを開始し半年以上明らかな副作用のない場合に300 mgまで増量可能とする⁵⁷⁾。また状況に応じCAMより相互作用が少ないAZMの使用を考慮してもよい。この場合にはRBTを300 mg使用可能である。

キノロン系抗菌薬 : 難治例やマクロライド耐性例においてMICが低いSTFX⁵⁸⁾の有効性を示す報告もあるが^{31) 59) 60)}、エビデンスが不足しており、2020-国際ガイ

ドラインでは言及されていない。また、キノロン系抗菌薬にはMAC症への保険適応はない。

エリスロマイシン (EM) : MACに対してCAMやAZMとEMとの間に交差耐性はないことが知られており、EM単独療法が経過観察群と比較して治療を要する臨床的悪化を遅らせる可能性を示唆する報告がある⁶¹⁾。しかしEMにはMACに対する抗菌力がなく、抗菌作用を期して用いるのではなく、免疫調整作用を期して使用されるものである。決して肺MAC症の標準治療の代わりにはならないため、EMの使用により治療開始の時期が遅れないよう留意する。

2. 肺 *M. kansasii* 症

肺 *M. kansasii* 症はRFPを含むレジメンの使用にて治療可能な肺NTM症と認識されている。2020-国際ガイドラインではRFPと併用する薬剤の選択が重要なテーマとしてClinical Question (CQ) にあげられた⁴⁾。イソニアジド (INH) とマクロライド系薬剤は、いずれも広く使用され、良好な成績が示されているため^{62) 63)} 「RFP・EBに加えてINHあるいはマクロライド系薬剤を含む治療を提案する」と記載されている。RFPと併用する薬剤としては、従来EBとINHが用いられており、2007年のATSガイドライン¹⁾や2012年の日本結核病学会 (JSTB) の見解²⁾でもこの3剤によるレジメンが推奨されていたが、INHの効果を疑問視する指摘もあること^{62) 64)}、またマクロライド系薬剤を含むレジメンで良好な治療成績が報告されていることより、2020-国際ガイドラインではRFP、EBと併用する薬剤としてマクロライド系薬剤 (CAMまたはAZM)、あるいはINHいずれを用いてもよい、と記載されている。

肺 *M. kansasii* 症の治療

2020-国際ガイドラインおよびINHには非結核性抗酸菌症への保険適用がないことに鑑み、肺 *M. kansasii* 症の標準治療法についての見解を示す。

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

RFP・EBは分1投与、CAMは分2投与を原則とする。

付記

- RFPはキードラッグであり、十分量を投与するよう配慮する。
- RFPの薬剤感受性検査は必須である (日本では、結核菌に用いる比率法でRFP感受性を評価してよいとされている)。
- 日本では、CAMは *M. kansasii* 症に保険適応がある。

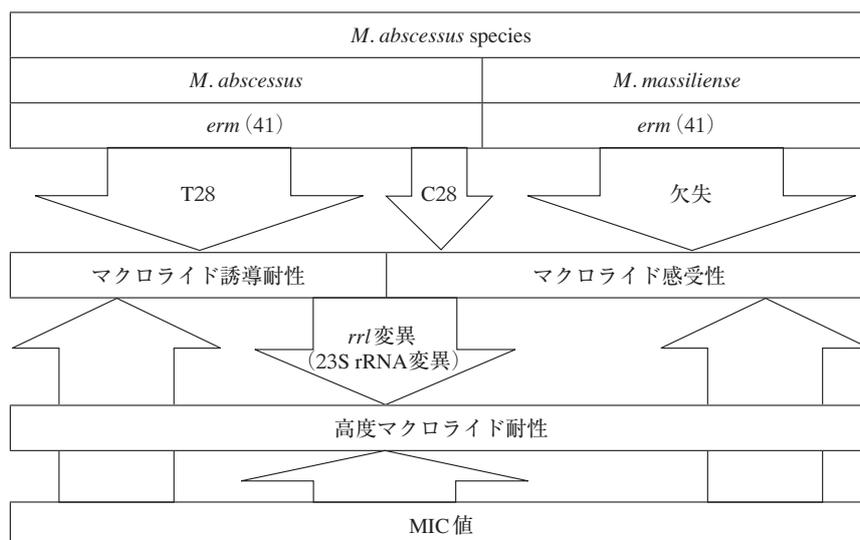


図 *M. abscessus* speciesの亜種と sequevarによる感受性の違い

erm (41) がT28 sequevarである *M. abscessus* はマクロライドに誘導耐性を示す。*erm* (41) がC28 sequevarである *M. abscessus* と *erm* (41) が欠失している *M. massiliense* はマクロライド誘導耐性を示さずマクロライド感受性となる。一方、誘導耐性がない場合でも主に23S rRNAの変異により獲得耐性となりうる。本邦では *M. bollettii* の頻度は約1%とまれであり *M. abscessus* と同様に扱う。(文献65より改変引用)

AZMには保険適応はないが審査事例として保険審査上認められている⁶⁾。INH, フルオロキノロン系薬には保険適応はない。

- CAMの代わりにAZM (250 mg/day) あるいはINH (5 mg/kg/day, 最大300 mg) を用いてもよい。
- 2020-国際ガイドラインでは、空洞のない結核・気管支拡張型の軽症肺 *M. kansasii* 症にはMAC症と同様に、EBによる視神経障害のリスク軽減を念頭に、RFP (600 mg) + CAM (800~1000 mg) あるいはAZM (500 mg) + EBによる週3回の間欠治療が提示されている。なお、EBの投与量は肺MAC症の間欠治療と同様に20~25 mg/kg (1000 mgまで) とする。
- RFPに感受性の場合には治療期間は原則12カ月間とする。
- RFPが耐性や忍容性のために使用できない場合、治療開始4カ月後までに培養陰性化が得られない場合には、適宜、指導医、専門施設へ相談する。RFPの代替としてレボフロキサシン (LVFX) などのフルオロキノロン系薬を考慮する。この場合のレジメンとしてはCAMあるいはAZM + EB + LVFXとなる。
- 肺MAC症と同様、EBの視神経障害に注意し、眼科医による評価を行う³³⁾。

3. 肺 *M. abscessus* species 症

M. abscessus speciesのマクロライド耐性について

M. abscessus species治療には、亜種および本菌に対するキードラッグであるマクロライド耐性機構の理解が必要

である(図)。*M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) はマクロライド曝露により耐性誘導遺伝子 [*erm* (41) 遺伝子, 以下 *erm* 遺伝子] が活性化され、マクロライドの作用点であるリボゾーム上のマクロライド結合部位がメチル化され、その結果マクロライドが作用点に結合できず効果が発揮されないために耐性となる⁶⁵⁾⁶⁶⁾。一方、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) は *erm* 遺伝子に欠失があり、機能しないためにマクロライド感受性となる。また、*M. abscessus*でも *erm* 遺伝子に点変異の起こったC28 sequevar (T28C) は *erm* 遺伝子が機能しないために、*M. massiliense*と同様にマクロライドに感受性を示す。さらに、*M. abscessus*および *M. massiliense*にはMACと同様に23S rRNA (*rrl* 遺伝子)の変異による獲得(変異)耐性がある。マクロライドに誘導耐性のない *M. massiliense*やT28Cを有する *M. abscessus*も *rrl* 遺伝子の変異により獲得耐性となればマクロライド耐性となる⁶⁷⁾。亜種および遺伝子型の確認にはシークエンスなどを要するが、一部の検査会社や専門施設以外では遺伝子検査は難しい(2023年5月現在)。このため、迅速発育菌用の試薬(プロスミックRGM®極東が保険適用にて使用可能)を用いて感受性検査を行い *erm* 遺伝子の活性、獲得耐性の有無を確認する。*erm* 遺伝子が活性化される場合には、感受性検査で3日目には感受性を示すが、培養期間を延長すると *erm* 遺伝子が発現し耐性が誘導されるため14日目には耐性へと変化する。

このように判定時期をずらしてマクロライド感受性の変化を捉えることにより *erm* 遺伝子活性化の有無を判断

する。14日目にマクロライド感受性と判断される場合には、*M. massiliense* または T28C を有する *M. abscessus* のいずれかになる。一方、*rrl* 遺伝子変異を有する場合には培養3日目で耐性となるが、*M. abscessus* と *M. massiliense* を区別できない^{65) 66) 68)}。

肺 *M. abscessus* species 症治療の考え方

2020-国際ガイドラインに鑑み、肺 *M. abscessus* species 症の治療の考え方について示す。まず、マクロライド感受性の場合と耐性の場合に分け、さらにそれぞれにおいて、治療全体を、点滴薬を併用する強化期間（強化療法）と、外来での内服薬を中心とした維持期間（維持療法）に分ける。2020-国際ガイドラインによれば、まず注射剤である AMK、イミペネム（IPM）、チゲサイクリン（TGC）、および経口剤である AZM（または CAM）、CFZ、リネゾリド（LZD）の中から選択された3剤以上からなる強化療法にて治療を導入し、その後の維持期には、AZM（または CAM）、CFZ、LZD、および注射用 AMK 吸入の4剤から選択された2剤以上からなる維持療法が推奨されている⁴⁾。マクロライドへの感受性により投与薬剤数が決まり、マクロライド感受性（*M. massiliense* または T28C）であればマクロライドを含めて治療導入～初期期間には3剤以上（強化療法）、維持期間には2剤以上（維持療法）を投与する。マクロライド耐性（誘導耐性または獲得耐性）であればマクロライドを有効な薬剤として含めず、治療導入～初期期間には4剤以上（強化療法）、維持期間には2剤以上（維持療法）を投与する。治療反応性は注射薬を含む強化療法の期間において最も期待されるため、4週間以上継続することが望ましい。

本邦における肺 *M. abscessus* species 症の治療

本邦では現在 CAM が保険承認され、保険適応はないが AMK 点滴、IPM、AZM、CFZ が審査事例として保険審査上認められるようになり、治療の選択肢は広がっている。一方、注射用 AMK 吸入、TGC、LZD、STFX は保険承認されていない。これらの状況を考慮し、日本の実情に即した見解を示す。

*マクロライド感受性の場合（誘導耐性、獲得耐性とともになし）

〔強化期間〕（強化療法）AMK 点滴、IPM 点滴、マクロライド内服を基本として初期より CFZ を追加する。AMK、IPM 点滴は4週間以上継続することが望ましい。空洞の有無、排菌量などにより適宜延長を判断する。

〔維持期間〕（維持療法）2剤以上を継続する。マクロライド内服を基本として CFZ を併用する。重症例では AMK 点滴（外来で週2～3回）を追加する。CFZ の忍容性に問題を認める場合には感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。

*マクロライド耐性の場合（誘導耐性または獲得耐性あり）

〔誘導耐性または獲得耐性例〕基本的に手術を含めた集学的治療が可能な専門施設への紹介が望ましい。なお、マクロライド耐性菌に対するマクロライド併用の意義は不明であり、2020-国際ガイドラインではマクロライドを有効な治療薬としては数えないとされている。一方、マクロライドを免疫調整作用を期待して用いることは許容されている。

〔強化期間〕（強化療法）AMK 点滴、IPM 点滴を中心に維持治療に用いる内服薬を追加する。CFZ が使用可能であるが、これら3剤では4剤以上を推奨する2020-国際ガイドラインの基準に1剤足りない。感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。AMK、IPM 点滴は4週間以上継続することが望ましい。

〔維持期間〕（維持療法）AMK 点滴（外来で週2～3回）、CFZ を基本として2剤以上を継続する。AMK 点滴の投与期間は限られるため、その終了後には CFZ 単剤となり2剤以上を推奨する2020-国際ガイドラインの基準に1剤足りない。感受性検査を参考に STFX、LZD などを考慮する。

付記

• *M. abscessus* species は *M. abscessus*、*M. bolletii*、*M. massiliense* の3亜種に分類されるが、わが国では *M. bolletii* の検出頻度は低い⁶⁴⁾。*M. bolletii* の薬剤耐性の機序は *M. abscessus* に類似しており、肺 *M. bolletii* 症の治療は肺 *M. abscessus* 症に準じる。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療適応は肺 MAC 症と同じく、年齢によらず、症状、排菌量、画像所見、合併症、薬剤の忍容性、患者の理解などをあわせた総合的な判断による⁴⁾。空洞のない喀痰塗抹陰性の結節・気管支拡張型を除いて進行例では治療を考慮し、喀痰塗抹陽性例、有空洞例などには積極的に治療を行う。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療においてマクロライドと AMK については、MIC と臨床効果に関連性があることが報告されている^{69)~71)}。

• 肺 *M. abscessus* species 症の治療においてはマクロライドへの感受性により治療レジメンについての考え方が異なるため、治療開始前の薬剤感受性検査は必須である⁴⁾。プロスミック RGM[®] 極東を用いることができる¹⁶⁾。なお、結核菌用の試薬、プロスミック NTM[®] 極東、プロスミック SGM[®] 極東を用いないこと。

• 2020-国際ガイドラインでは、マクロライドとして AZM が推奨されている。

• *M. abscessus* species 症の治療においても、MAC 症同様にマクロライド単剤治療はその耐性化につながるため、

行ってはならない。特に、マクロライド感受性例では、細心の注意を払い治療完遂を目指す。

- 病状や病態、併用薬の有効性を考慮しながら強化療法の期間を十分に確保することを推奨する。

- ファロペネム、ミノサイクリン、ドキシサイクリンは耐性を示すことが報告されている⁷²⁾。マクロライド単剤治療、マクロライドにこれらの薬剤を併用するレジメンによる治療を安易に外来で導入しない。

- 肺 *M. abscessus* species 症の治療では外科的治療¹⁴⁾¹⁵⁾ も含めた長期集学的治療計画を検討することが重要であり、特にマクロライド耐性例では早期に指導医、専門施設へ相談する。

- カルバペネム系薬としては、既報や薬剤感受性試験の結果から IPM を用いる⁷³⁾。

- CFZ の導入は強化期間に行うことが望ましい。

- CFZ の使用にあたっては、皮膚の色調変化や QT 延長などの留意すべき副作用があるため、結核・非結核性抗酸菌症学会指導医の指導の下で投与する。審査事例通知文における留意事項などを参照する⁷⁴⁾。

- CFZ は *in vitro* の評価ではマクロライド、および AMK の相乗効果、および AMK の耐性化を抑制する効果が報告されている⁷⁵⁾⁷⁶⁾。

- 注射用 AMK 吸入は承認されていないために、維持期間にも AMK 点滴を継続している報告が多いが、長期投与は困難であることが問題として認識されている。

- ALIS は肺 *M. abscessus* species 症に保険適応を有さない。

- MIC の観点から経口剤として STFX があげられるが、保険適応はない⁷⁷⁾。

- 2020-国際ガイドラインでは薬剤選択肢に LZD および TGC があげられているが、忍容性に問題が指摘されている。ただし、どちらにも保険適応はない。

- LZD は感受性検査のプレート（プロスミック RGM[®] 極東が使用可）に含まれるが、TGC は含まれていない。

- 各薬剤の使用量については2020-国際ガイドラインを参照し、AMK、IPM、AZM、CFZ に関しては各薬剤の審査事例通知文における留意事項を参照する⁵⁾~⁷⁾。LZD、TGC については使用経験のある施設に相談することが望ましい。

- 治療期間は排菌陰性化後（先記の定義による）1 年間以上を目安とするが、実際には患者の病状、使用可能な薬剤数、副作用の状況などにより個別に判断する。

〔文 献〕

1) 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.

2) 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.

3) Haworth CS, Banks J, Capstic T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72 : iii1-ii64.

4) 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. / *Eur Respir J.* 2020; 56 : 2000535.

5) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31年2月25日. http://jns.umin.ac.jp/jns_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf

6) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2年2月26日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf

7) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0927第1号, 令和3年9月27日. <https://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20211006B.pdf>

8) van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al.: Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018; 51 : 1800170.

9) Im Y, Hwang N, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial disease culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2022; 161 : 1192-1200.

10) Cho EH, Hub HJ, Song DJ, et al.: Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J Infect Chemother.* 2018; 24 : 315-318.

11) Maurer EP, Pohle P, Kermbach M, et al.: Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 : 379.

12) Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al.: Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2020; 50 : 1900798.

13) Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al.: Impact of different subspecies on disease progression in initially untreated patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 : 467.

14) 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.* 2009; 83 : 527-528.

15) 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*. 2023 ; 163 : 762-777.
- 16) Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2018 Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*. M24, 3rd ed, CLSI, Wayne, PA, USA.
- 17) Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2023 Performance Standards for Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*, M24S, 2nd ed, CLSI, Wayne, PA, USA.
- 18) National Committee for Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). 2003 Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic *Actinomycetes*, Approved Standard, M24-A, NCCLS, Wayne, PA, USA.
- 19) Woods GL, Williams-Bouyer N, Wallace Jr RJ, et al.: Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol*. 2003 ; 41 : 627-631.
- 20) Lee BY, Kim S, Hong Y, et al.: Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ; 59 : 2971-2977.
- 21) Koh WJ, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017 ; 50 : 1602503.
- 22) Furuuchi K, Morimoto K, Kurashima A, et al.: Treatment duration and disease recurrence following the successful treatment of patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2020 ; 157 : 1442-1445.
- 23) Kadota J, Kurashima A, Suzuki K: The clinical efficacy of a clarithromycin-based regimen for *Mycobacterium avium* complex disease : a nationwide post-marketing study. *J Infect Chemother*. 2017 ; 23 : 293-300.
- 24) Kim J-Y, Choi Y, Park J, et al.: Impact of treatment on long-term survival of patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2023 ; ciad108 doi.org/10.1093/cid/ciad108
- 25) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 174 : 928-934.
- 26) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: Analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ; 13 : 1904-1911.
- 27) Kim H-J, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2019 ; 19 : 212.
- 28) Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, et al.: Population-based survey of antimycobacterial drug use among patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease. *ERJ Open Res*. 2020 ; 6 : 00097-2019.
- 29) Morimoto K, Izumi K, Ato M, et al.: Actual practice of standard treatment for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Respir Med*. 2019 ; 158 : 67-69.
- 30) Moon SM, Park HY, Kim S-Y, et al.: Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 ; 60 : 6758-6765.
- 31) Asakura T, Suzuki S, Fukano H, et al.: Sifloxacin-containing regimen for the treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Open Forum Infect Dis*. 2019 ; 6 : ofz108.
- 32) Park Y, Lee EH, Jung I, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019 ; 20 : 286.
- 33) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本眼科学会, 日本神経眼科学会: エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解. 2022年2月一部改訂. *結核*. 2022 ; 97 : 129-130.
- 34) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, et al.: Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ; 172 : 250-252.
- 35) Jeong B-H, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 ; 191 : 96-103.
- 36) Ando T, Kage H, Matsumoto Y, et al.: Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig*. 2021 ; 59 : 777-782.
- 37) Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, et al.: Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* disease: a retrospective cohort study. *Infection*. 2022 ; 50 : 879-887.
- 38) Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Yoshida S, et al.: Resumption/efficacy and safety of an azithromycin-containing regimen against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who experienced adverse effect with a clarithromycin-containing regimen. *Respir Investig*. 2021 ; 59 : 212-217.
- 39) Wallace Jr RJ, Brown-Elliott B, McNulty S, et al.: Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2014 ; 146 : 276-282.
- 40) Nakagawa T, Hashimoto H, Yagi M, et al.: Multicentre, open label, randomized controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for non-cavitary nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease with rifampicin ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol. *BMJ Open Respir Res*. 2019 ; 6 : e000434.

- 41) Jhun BW, Moon SM, Kim S-Y, et al.: Intermittent antibiotic therapy for recurrent nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62 : e01812-17.
- 42) 滝 久司, 小川賢二, 中川 拓, 他: 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療に用いる rifampicin と clarithromycin が示す薬物相互作用の検討. *結核.* 2007 ; 82 : 641-646.
- 43) Iketani O, Komeya A, Enoki Y, et al.: Impact of rifampin on the pharmacokinetics of clarithromycin and 14-hydroxy-clarithromycin in patients with multidrug combination therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Chemother.* 2022 ; 28 : 61-66.
- 44) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; 11 : 23-29.
- 45) Ito Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Resp Med.* 2020 ; 169 : 106025.
- 46) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Resp Med.* 2007 ; 101 : 130-138.
- 47) Kim O-H, Kwon BS, Han M, et al.: Association between duration of aminoglycoside treatment and outcome of cavitary *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2018 ; 68 : 1870-1876.
- 48) Peloquin CA, Bering SE, Nitta AT, et al.: Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterium disease. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 38 : 1538-1544.
- 49) Aznar ML, Marras TK, Elshal AS, et al.: Safety and effectiveness of low-dose amikacin in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treated in Tronto, Canada. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 ; 20 : 37.
- 50) Fu X, Wan P, Li P, et al.: Mechanism and prevention of ototoxicity induced by aminoglycosides. *Front Cell Neurosci.* 2021 ; 15 : 692762.
- 51) McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, et al.: Clinical Pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycoside based on MT RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 ; 111 : 366-372.
- 52) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : 1559-1569.
- 53) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: アミカシン硫酸塩吸入用製剤 (amikacin liposomal inhalation suspension; ALIS) に関する使用指針. *結核.* 2022 ; 97 : 29-30.
- 54) O'Brein RJ, Geiter LJ, Lyle MA: Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 141 : 821-826.
- 55) Kidokawa M, Yamasaki K, Nemoto K, et al.: Liposomal amikacin inhalation suspension-induced pneumonia. *Intern Med.* 2023 ; 61 : 2547-2549.
- 56) Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al.: Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 30 : 779-783.
- 57) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetics interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-induced volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 631-639.
- 58) Sano C, Tatano Y, Shimizu T, et al.: Comparative *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of sitafloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 ; 37 : 296-301.
- 59) Fujita K, Fujita M, Ito Y, et al.: Preliminary evaluation of a sitafloxacin-containing regimen for relapsed or refractory pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Open Forum Infect Dis.* 2016 ; 3 : ofw147.
- 60) Shuto H, Komiya K, Goto A, et al.: Efficacy and safety of fluoroquinolone containing regimens in treating pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A propensity score analysis. *PLoS One.* 2020 ; 15 : e0235797.
- 61) Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al.: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 ; 44 : 131-135.
- 62) Moon SM, Choe J, Jhun BW, et al.: Treatment with a macrolide-containing regimen of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med.* 2019 ; 148 : 37-42.
- 63) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ: Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 37 : 1178-1182.
- 64) Shitrit D, Baum GL, Priess R, et al.: Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest.* 2006 ; 129 : 771-776.
- 65) Morimoto K, Nakagawa T, Asami T, et al.: Clinicomicrobiological analysis of 121 patients with pulmonary *Mycobacteroides abscessus* complex disease in Japan—An NTM-JRC study with RIT. *Respir Med.* 2018 ; 145 : 14-20.
- 66) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 183 : 405-410.
- 67) Choi H, Kim SY, Kim DH, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with acquired macrolide-resistant *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2017 ; 61 : e01146-17.
- 68) Fujiwara K, Furuuchi K, Aono A, et al.: Clinical risk factors

- related to treatment failure in *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 ; 40 : 247-254.
- 69) 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.
- 70) Jaramd 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 : 565-671.
- 71) Huang YC, Liu MF, Shen GH, et al.: Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010 ; 43 : 401-406.
- 72) Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus* complex, *Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum*, and *Mycobacteroides (Mycobacterium) chelonae*. *J Infect Chemother.* 2019 ; 25 : 117-123.
- 73) Kaushik A, Ammerman NC, Parrish NM, et al.: New β -lactamase inhibitors nacuvactam and zidebeactam improve the *in vitro* activity of β -lactam antibiotics against *Mycobacterium abscessus* complex clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 ; 63 : e00733-19.
- 74) 渡辺史也, 古内浩司, 藤原啓司, 他 : 非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について. *結核.* 2022 ; 97 : 111-119.
- 75) van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al.: *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ; 56 : 6234-6327.
- 76) Ferro BE, Meier A, Brown BA, et al.: Clofazimine prevents the regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 : 109.
- 77) Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, et al.: Minimum inhibitory concentrations before and after antibacterial treatment in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Microbiol Spectr.* 2021 ; 9 : e0192821.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員

委員長	長谷川直樹				
前委員長	小川 賢二				
委員	中川 拓	小林 岳彦	森本 耕三	木田 博	
	佐藤 和弘	鈴木 博貴	藤田 昌樹	原田 敏之	
	葉久 貴司	南宮 湖			

日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

部会長	佐々木結花		
前部会長	長谷川直樹		
部長	迎 寛	菊地 利明	

一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

定例理事会議事録

2023年度第1回

理事会報告

日時：2023年6月9日14時40分～16時00分
場所：京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

出席：出席：理事（36名中出席30名）：磯部威理事長、菊地・迎・佐々木常務理事、阿彦・網島・猪狩・石井・今泉・黒沼・桑原・権・白石・谷本・田村・露口・富岡・中野・新實・長谷川・平井・藤田昌樹・船山・松本・三木・御手洗・森高・矢寺・山本・吉山理事
永田（委員長）・大崎（97回会長）・加藤（98回会長）
委任状（6名）辻・木村・小林・須田・高橋典明・藤田次郎理事
出席監事：小倉・高橋洋監事
欠席監事：宮崎監事

議案

- 第1号議案 2022年度事業報告
- 第2号議案 2022年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2023年度事業計画
- 第4号議案 2023年度予算（案）・監事報告（推薦委員会について）
- 第5号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）
- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 規定の改定について
- 第8号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補
- 第9号議案 委員会報告
- 第10号議案 支部会報告
- 第11号議案 その他

佐々木常務理事より会の成立が宣言され、磯部威理事長の議長により開始。

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

第1号議案 2022年度事業報告

会員数3,709名（2023年3月31日現在）。5年連続減少している（2017年の会員数：4,218名）。

2022年度地方会開催と地方会会計報告、第97回学術講演会会計報告がされた。

第97回学術講演会の会計報告（大崎会長）（承認された）

第97回学術講演会は、現地・オンデマンド開催。参加者約1,730名。準備金438万円を規定に従い本部へ返金した。

第2号議案 2022年度決算報告・監査報告（承認された）

2022年度決算報告（権財務委員長）

学会の決算書は、公益社団法人の書式となっている。2022年度末の資産は2億1000万円（支部・本部・学術講演会会計を合算した金額）。負債を引くと学会の正味財産は1億8000万円。昨年より200万円財産が増加した。経常収益は8800万円。経常費用は8600万円。5月1日の監事会で、支部・本部・学術講演会の通帳残高を、税理士・理事長も入れ確認をした。

第3号議案 2023年度事業計画（承認された）

第99回学術講演会（迎寛会長）

2024年5月31日（金）～6月1日（土）の日程で「出島メッセ長崎」にて開催の予定。事務局長：高園貴弘。運営事務局：(株)コンベンションプラス。

第100回学術講演会（長谷川直樹会長）

2025年6月6日（金）～6月7日（土）の日程で「パシフィック横浜」にて開催の予定。運営事務局：(株)コンベンションプラス。

第4号議案 2023年度予算（案）・監事報告（承認された）

「結核診療ガイドライン」（南江堂）を2024年3月発行予定。正会員・名誉会員・功労会員には無料で配布する。予算600万円を計上した。

監事会報告（小倉監事）

定款第23条 監事の職務権限として、2023年5月1日に監事会を開催した（出席者：監事3名、財務委員長、理事長）。

①学術講演会の開催地について：第1回から第100回までの学術講演会の開催地に偏りがあるため、会長の選出には支部を考慮して選考することを提案する。東北支部では20年以上、学術講演会が開催されていない。

②学会の役員・委員会委員等の選出方法について：理事長および常務理事、委員会委員長等の選任は、定款第21条2、第47条2により、理事会が選任することになっているが、実際には、現在の理事長・常務理事・会長が推薦委員となり、役員を選任している。定款に基づき、推薦委員会は「選挙で選出された支部長（理事）」が運営できるよう、規定の改定を提案する。

〈提案〉

- 推薦委員会の構成員：8支部の支部長（選挙で選ばれた支部長）・現会長（議長）
 - 推薦委員会が推薦する役職：理事長・会長・常務理事・監事・委員長・委員（立候補者の承認）
 - 新委員長が推薦する役職：委員長推薦委員・副委員長（必要な場合のみ）
 - 常務理事・理事長（常務理事の期間を含む）の任期：1期（2年）。重任1回は可。再任は可。
 - 委員長の任期：1期（2年）。重任1回は可。再任は可。
- 監事からの提案が承認され、詳細な運営方法は、今回の推薦委員会で審議し、理事会に諮ることが承認された。

第5号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）（承認された）

磯部理事長より、石黒保雄弁護士（丸の内中央法律事務所）に相談したとの報告があった。

①今回の、新理事長・新常務理事・新委員長の選任には、役員選挙施行規則第28条4（下記）を適用しない。

②現在就任中の理事長・常務理事・委員長が、継続して就任が可能であると解釈する文書を、石黒保雄弁護士より提出された。

〈代議員および役員選挙施行細則〉

第28条4：委員会委員長の重任は原則として2期（4年）までとする。理事長あるいは常務理事としての選任は原則として2期（4年）までとする。

第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦（承認された）

名誉会員：該当なし

功労会員：阿彦忠之

第7号議案 規定の改定について（承認された）

①「結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度施行規則」細則3の（5）結核研究所コースの日数の変更を、細則に反映した。

②「学会賞選考委員会規程」第3条を変更した。委員

会委員長は当該年度の会長、副委員長は理事長、委員は支部長とする。

第8号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補（承認された）

今村賞：受賞者なし

研究奨励賞（2名）：稲葉龍之介「孤立結節型肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対する術後化学療法の必要性」。藤島宣大「大分県における COVID-19 拡大が与えた新規肺結核患者への影響」。

第9号議案 委員会報告

1. 編集委員会（菊地委員長）

一昨年より学会誌への投稿数を増やす取り組みをしている。① Vol. 98 支部別の投稿原稿数が報告された。② 委員会総説シリーズ（治療・予防・非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討 各委員会）の掲載状況が報告された。引き続き投稿をお願いしたい。

2. 治療委員会（吉山委員長）

①「総説」シリーズ2稿を学会誌に掲載した。

②委員会報告：「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」を学会誌 Vol. 98 No. 3 に掲載した。「多剤耐性結核治療の短期化、結核医療の基準に18カ月未満の治療を含める方向について」を学会誌 Vol. 98 No. 5 に掲載予定。国の指針「結核医療の基準」では、多剤耐性結核の治療は18カ月以上と定められているので、将来的にはこれを短縮する方向で進めていく。

③デラマニド・ベダキリン適格性確認システムの運用状況について報告された。デラマニドについては、後日、資料を送付する。

④エンビオマイシンの製造元からの販売中止について：治療委員会として販売中止やむなしとして意見をまとめた。

⑤「退院基準の改定」の要望について：委員会報告ではなく、学会から厚生労働省への提案書を提出する方法となったので、理事に意見募集している。修正案を理事へ提出する。

3. 社会保険委員会（佐々木委員長）

(1) 2024年診療報酬改定：①診療報酬改定について別扱いとなり、厚生労働省のヒアリング対象ともならないことから別手段を用いた。②今回の申請は、アミカシン血中濃度測定による投与計画策定について、月に1回という既定の方法から、測定時ごとの算定で月に4回まで、という案を提出した。これは、NTM症の治療を外来で行うための施策として評価を期待した。

(2) 加算等について：今般、結核に対する不採算医療の改善を図るために、国立病院機構結核協議会、結核予

防会、本学会で協議を行い、厚生労働省に陳情する予定としたが、結核医療全般の話に拡大されたため、理事長の参加をお願いし、3者協議となった。

4. 教育・用語委員会（藤田昌樹委員長）

第98回学術講演会「エキスパートセミナー」講演内容の一部を、教育の一環として学会ホームページ（会員専用サイト）で公開を予定している。

5. 予防委員会（露口委員長）

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

(2) 接触者健診の簡易版を作成して、全国に広めていきたい。

6. 非結核性抗酸菌症対策委員会（長谷川委員長）

(1) 「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂」を作成したので、学会誌 Vol. 98 No. 5 (2023年7月15日発行) に掲載する。

(2) 今後の計画：①「アミカシン硫酸塩吸入用製剤に関する使用指針」を改訂する。②「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008」の改訂。③学会誌へ総説を投稿する。④「肺非結核性抗酸菌症の診断、治療に関するガイドライン」策定計画を進める。

7. 抗酸菌検査法検討委員会（御手洗委員長）

(1) 抗酸菌検査アンケート調査の実施

2022年8月～12月にかけて、抗酸菌検査法検討委員会と日本臨床微生物学会（精度管理委員会）が協力して、検査に従事している全国の臨床検査技師を対象にしたウェブアンケート調査を実施した。本アンケートは、新型コロナウイルス感染症を考慮して、2019年1月～12月の1年間のデータを対象とした。有効回答は、132施設で全国40の都道府県から回答が得られた。これらの施設のうち、自施設で行うとした112施設のすべてで塗抹検査は行われていたが、培養検査、遺伝子検査、同定検査、薬剤感受性試験については、順に80（71.4%）、81（72.3%）、23（20.5%）、32（28.6%）の割合で実施されていた。特記事項として、塗抹陽性検体に占める培養陽性検体率は自施設での検査および外注検査ともに低く、雑菌汚染率については、固形培地・液体培地ともに低い傾向がみられた。過剰な前処理が行われている可能性が示唆された。本アンケート調査の結果は、両学会で委員会報告として公表する予定である。

(2) 「抗酸菌検査ガイド2020」の改訂

本年度に「結核診療ガイドライン」が新たに刊行予定

であること、前回の改訂から3年を経過して新技術が利用可能となったこと、結核菌に関する三種病原体等の定義が変更となる予定があること、感受性試験法の記述を一部改訂する必要があることなどから、新委員会（2023～2024）において「抗酸菌検査ガイド2020」の改訂版の作成を予定している。

8. 将来計画委員会（迎委員長）

アンケート結果について各委員長とともに検討していくため、WEB会議を進める。ご意見があれば連絡いただきたい。

9. 国際交流委員会（石井委員長）

(1) 海外の学術団体との連携について

アメリカ胸部疾患学会（ATS）をはじめとした、海外の結核・非結核性抗酸菌症に関する学術団体との連携、交流、特にATSのAssemblyを通じた交流を本年度は進めていきたい。Dr. Daley (National Jewish Health) からは、日本呼吸器学会と共同で交流を進めていくことを提案された。ATSは日本呼吸器学会と長く関係があることから、日本呼吸器学会と連携をとっていきたい。

(2) 国際学会や留学支援について

呼吸器関連学会の多くは海外留学助成を行っていることから、本学会でも留学支援を行うことを、昨年の理事会で提案した。留学金助成の支援に関して、企業に打診し、前向きな返事をいただいている。助成応募などの草案を委員会で決定し、今後、理事会に諮っていきたい。年間400万円が学会に支給されるかたちで内諾をいただいているので、今年から募集をしてよいとのことで、募集要項（案）を作成した。今後の審議事項として、400万円をどのように使うか。2名で各100万円の支給とし、最長2年間支給したい。募集スケジュール：夏に募集し、冬に許可を出したい。短期留学、国際学会参加への援助についての案を、メール審議により提示させていただく。

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

(4) 今後の活動テーマについて

コロナで滞っていたが、活動を再開したい。2013年までは「ツベルクリン反応の国際標準化」、「入国時の外国人労働者・学生の結核持ち込み」など具体的なテーマを定め活動を行ってきた。国際交流に関する活動を復活したい。テーマを学会員から募集し、採択課題を提案した会員には委員として活動を進めていただくことを考え

ている。

10. 認定制度審議委員会（磯部理事長）

11. 認定制度委員会（三木委員長）

①「結核・抗酸菌症認定医・指導医」登録者（2023年4月23日現在）

認定医：975名，指導医：604名，合計：1,579名。

②第98回学術講演会「生涯教育セミナー」としてシンポジウム4題を実施。

③第418回ICD講習会（第98回学術講演会時）

④呼吸器学会（第63回），感染症学会（第97回）との共同企画

12. エキスパート委員会（永田委員長）

①「登録／認定抗酸菌症エキスパート」の登録者（2023年4月17日現在）

登録エキスパート：222名，認定エキスパート：56名，合計：278名。

②第98回学術講演会「エキスパートセミナー」4セミナー（12題）

③エキスパート委員会・禁煙推進委員会合同による「結核患者（潜在性結核感染者含む）のための禁煙支援指針～呼吸器疾患との関連も含めて～」を作成，学会誌Vol. 98 No. 2に掲載した。

④登録・認定エキスパート登録者の都道府県別分布を報告した（2023年5月1日現在）。

13. ガイドライン施行委員会（平井委員長）

「結核診療ガイドライン」から，マニュアルを定め，出版物を発行する際の申請方法，COI表示の手順，マニュアルを定めた。今後は，手順に従っていただく。

14. 結核診療ガイドライン統括委員会（猪狩委員長）

「結核診療ガイドライン」へのご協力に感謝申し上げます。出版物は2部構成となっている。1部は『結核診療ガイド』に該当する部分で教科書的に使用いただける。もう1部はCQを12問作成した。それについてシステムティックレビューを作成いただいた。発行のお知らせの動画を，第98回学術講演会会場で配信する。正会員には無償で配布するので，楽しみにしていただきたい。

15. 禁煙推進委員会（網島委員長）

禁煙指針をエキスパート委員会との協力で策定した。禁煙学術推進ネットワークに加盟しているので，今後も学会への情報提供に務めたい。

16. 広報・ホームページ委員会（松本委員長）

①エムスリー(株)の動画で，学会の委員会活動，ガイドライン発行等の宣伝の場を設けられるので進めていく。（承認された）

②2014年に広報・ホームページ委員会から『結核・非結核性抗酸菌症診断Q&A』初版を発行している。改訂の時期。他のガイドラインとの整合性もあるので，ガ

イドライン統括委員長と相談のうえ，企画書をガイドライン施行委員会へ提出する。（承認された）

17. 倫理委員会（新實委員長）

①新理事のCOI審議が終了した。「結核診療ガイドライン」の発行準備が進められている。出版物のCOI表示形式を前版より改め，呼吸器学会の出版物と同じ形式にする。

②昨年の選挙より，委員会委員は立候補制度となった。委員長は，立候補者から推薦委員会で選出することを確認した。

③2023年3月日本医学会から「学術集会への演題応募における倫理手続に関する指針」が公開された。本学会でも検討する。

18. 100年記念誌編纂委員会（磯部理事長）

どのような体裁で作成するか，内容も決まりつつあるので，執筆依頼をしていく予定。

第10号議案 支部会報告

（佐々木常務理事）時間の関係により，各支部からの報告は資料によりご確認いただきたい。特記事項のある支部について，支部長よりご発言いただきたい。

（三木東北支部長）東北支部代議員会より，意見を申し上げる。先程，監事から推薦委員会の運営についてご報告いただいた時，ご指摘されたように，第80回（2006年）渡辺彰先生が会長を務めた後，第101回まで，20年以上東北支部での開催がない。第102回以降の学術講演会は東北支部での開催を希望する。

（猪狩関東支部長）支部長会議より検討依頼を受けた案件について，関東代議員会で検討した。①地方会の会長選任方法・女性の選任について。②地方会開催費用・方式（現地，ハイブリッド，オンデマンド）について。開催費用が高くなり，会長の負担が大きいことが共有された。今後どのようにするかは検討課題となった。

第11号議案 その他

(1) D&I（ダイバーシティ&インクルージョン）推進委員会の新設（磯部理事長）

男女共同参画のみならず，多職種からなる短期委員会として新設することが審議された。委員は理事長が推薦し，理事会に諮る。

(2) 秋の学術講演会開催について（磯部理事長）

会長の肩書を増やすために，秋にも学術講演会を開催したいとの要望が理事長より提出された。理事長が案を作成することが報告された。1日の学術講演会を開催し，会長を選任する。予算のこともあるので，案が出来次第，理事会で再検討する。

（松本理事）春の学術講演会，地方会だけでも，資金

集めが大変である。秋の学術講演会を開催するのであれば、開催を決定する前に、資金、準備に関する組織を学会内に編成して、予算、開催費用についてご検討いただきたい。開催を決めたが、資金や参加者が集まらないということがないようにしていただきたい。年2回、学術講演会を開催するのは、学会の事業としても、資金的にも大変なことである。

(佐々木常務理事) 総務担当の常務理事としてお答えする。秋の学術講演会は、結核の知識を広めること、底上げを目的としている。華美なものを企画する予定はない。まだ案を企画中である。予算、運営等の案を作成し、理事会へ提示するので、ご心配いただくようなことは発生しない。秋の学術講演会については常務理事会で検討

するので、案が定まった時点でご提案する。

(3) 今村賞について (磯部理事長)

数年前より代議員からの推薦を中止して、自己推薦にしたところ3年連続で応募がない。今後、執行部委員会で今村賞の選考規程(改定案)を提示し、毎年受賞者ができるよう理事会に諮る。

(4) (磯部理事長) 会員数が減少し続けているので、執行部で原因を追求する。会費が高いという意見もあるため、入会して認定医を目指す仕組みを作っていきたい。

以上で理事会は閉会。

次回の理事会開催は2023年12月18日。WEB開催とする。

新理事会報告

日 時：2023年6月9日16時45分～17時00分
場 所：京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

出 欠：出席：理事（36名中）25名、委任状：2名

議 事

1. 理事長の互選について

2. 常務理事の互選について
3. 第101回会長の推薦について
4. 委員長・委員の推薦について
5. その他

議長より、口頭で推薦委員会推薦（案）が提示され、拍手により承認された。

2023年度定例社員総会

日 時：2023年6月9日16時10分～17時25分
場 所：京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

出欠：出席：代議員（212名中）56名、委任状：113名
欠席：43名

議 案

- 第1号議案 2022年度事業報告
- 第2号議案 2022年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2023年度事業計画
- 第4号議案 2023年度予算（案）
- 第5号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）

- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 規定の改定について
- 第8号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補
- 第9号議案 委員会報告
- 第10号議案 支部会報告

佐々木常務理事より会の成立が宣言され、磯部威理事長の議長により進行。会員逝去の報告と黙禱。定款の規定により、小倉高志監事、高橋洋監事が議事録署名人に選任された。報告事項に引き続き、第1号議案から第10号議案について、理事会同様、承認された。以上で社員総会は閉会。

編集委員 委員長：菊地利明 委員：伊藤 穰，今泉和良，鈴木純子，豊嶋幹生，中野恭幸，松山政史

結 核 第 98 卷 第 5 号（7 - 8 月号） 隔月 15 日発行

2023 年 7 月 15 日 発行

編 集 兼 儀 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

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

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

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原著者の権利は、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、接続詞以外は大文字。ただし、タイトルの副題またはただし書き、カッコ内の文等は最初のみ大文字（表も同様）。

3. 原著・短報の抄録は、目的、対象、方法、結果、考察、結論等を項目立てにする。

4. 図・表の書き方：

- 1) 図表はできるだけ簡略にし、それに付する用語もできるだけ短くすること。
- 2) 表の各欄を分ける横罫、縦罫は、できるだけ省く。
- 3) 図の線・面種は、明確に区別できるものにする（データがある場合は添付）。
- 4) 図・表は、本文中に挿入箇所を明示する。
- 5) 表タイトルは上に、図と写真のタイトルは下につける。
- 6) 表、図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。

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

6. ホームページ等からの引用については、（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。

7. 「資料」を投稿する際、データ以外については、目的、考察、結論等を記載する。

8. 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