2024年 3 月15日発行（隔月15日発行）　　ISSN　0022－9776

Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 99　No. 2　March-April　2024

原　著　39……岡山晴れ晴れ DOTS 手帳と薬剤師介入の効果 ― 患者アンケート調査に基づく検討 ■佐藤可奈他

47……当院における新型コロナ感染症流行下における外国出生結核患者の動向 ■奥村昌夫他

短　報　51……抗酸菌症専門外来 ― 呼吸器内科専門医師からの肺 MAC 症治療関連紹介例の検討 ■中村祐太郎他

症例報告　55……アミカシン硫酸塩吸入用製剤による皮疹の既往があり，減感作療法により再投与が可能になった肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例 ■佐川　偲他

59……アミカシンリポソーム吸入用懸濁液による薬剤性肺障害をきたした肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例 ■石戸谷美奈他

63……早期からの集学的治療により喀痰培養陰性化を得た線維空洞型肺 *M. avium* 症の 1 例 ■遠藤卓人他

69……質量分析法で同定し，多剤併用療法が奏効している肺 *Mycobacterium abscessus* 症の 1 例 ■塩谷梨沙子他

73……再発性多発軟骨炎の治療中に発症した *Mycobacterium chelonae* による血流感染の 1 例 ■宇井雅博他

総　説　79……抗酸菌に対するマクロファージ殺菌能を担う各種抗菌エフェクター分子 ― ATP の抗菌作用との関連から ■多田納豊他

会　告　2024年度 結核・抗酸菌症認定医・指導医／抗酸菌症エキスパート 資格申請・更新受付について

日本結核・非結核性抗酸菌症学会誌

2024年3月

会　　告

2024年度 結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格申請受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

結核・抗酸菌症 認定医/指導医の資格申請受付を下記により行います。

1. 受付期間：2024年4月1日～2024年9月30日（必着）
2. 応募資格
   （1）認定医
      1）本学会の会員であること
      2）医師歴が2年以上の医師で，結核・抗酸菌症診療について研鑽を積もうとする者
      3）過去5年以内の本学会の生涯教育セミナーに参加（必須）し，研修単位50単位を取得した者
   （2）指導医
      1）会員歴：申請時まで継続して5年以上（2020年3月以前に入会）
      2）認定医歴2年以上の医師（認定医番号121001～221999）
      3）過去5年以内の本学会の生涯教育セミナーに参加（必須）し，研修単位80単位を取得した者。ただし，生涯教育セミナーについては認定医に認定された後に受講したものを単位として認める。
      4）学会誌「結核」に，結核・抗酸菌症に関する論文（原著・総説・症例報告等），または本学会（総会･支部会）における発表を3篇（題）以上（うち1篇は筆頭著者（演者）とする）。発表の期限はありません。
      5）次のいずれかを満たす者
         • 結核・抗酸菌症10症例以上を診療し，所属施設長が承認した者
         • ICDの資格を持ち結核院内感染対策に従事し，所属施設長が承認した者
         • 保健所（保健所に準ずる行政機関等を含む）勤務歴3年以上，かつ結核等感染症対策に関与している者
3. 「申請用紙」は学会ホームページ（https://www.kekkaku.gr.jp）
   認定医・指導医制度に掲載されています。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会　認定制度審議委員会
〒108－0074　東京都港区高輪4－11－24－A101
TEL：03－6721－9983　　FAX：03－6721－9986　　E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2024年3月

会　　告

2024年度 結核・抗酸菌症 認定医/指導医 資格更新受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

結核・抗酸菌症 認定医/指導医の資格更新受付を下記により行います。

1. 受付期間：2024年4月1日～2024年9月30日（必着）

2. 対 象 者：認定医番号：151001～151999，201001～201999
　　指導医番号：152001～152999，202001～202999
　※「現在の指導医」または「本年度指導医の新規申請者」は認定医の更新手続きは不要です。

3. 更新単位：認定医（50単位），指導医（80単位）
　更新単位に，「本学会の生涯教育セミナー（30単位）」，「本学会と日本呼吸器学会、または本学会と日本感染症学会との共同企画（20単位）」のいずれか1つの受講（必須）が含まれること。

4.「申請用紙」は学会ホームページ（https://www.kekkaku.gr.jp）
　認定医・指導医制度に掲載されています。

※単位不足等のやむを得ない理由で，本年度の更新を行えない方は，理由を付して「資格更新期限延長申請書」を提出して下さい。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会　認定制度審議委員会
〒108－0074　東京都港区高輪4－11－24－A101
TEL：03－6721－9983　　FAX：03－6721－9986　　E-mail：nintei@kekkaku.gr.jp

2024年3月

会　　告

2024年度 登録/認定 抗酸菌症エキスパート 資格申請受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

登録/認定 抗酸菌症エキスパートの資格申請受付を下記により行います。

1. 受付期間：2024年4月1日～2024年9月30日（必着）
2. 応募資格
   （1）登録 抗酸菌症エキスパート
      1）会員歴：非会員は，申請時に本学会への入会を申し込むことを必須とする。
      2）看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
      3）前項に掲げた資格の職歴が合わせて3年以上を有する者
      4）過去5年以内の，本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーのどちらかに参加（必須）し，研修単位50単位を取得した者
   （2）認定 抗酸菌症エキスパート
      1）会員歴：5年以上（2020年3月以前に入会）
      2）看護師，准看護師，保健師，理学療法士，栄養士・管理栄養士，薬剤師，診療放射線技師，臨床検査技師，その他，認定制度審議委員会が認めた資格を有する者
      3）過去5年以内の，本学会の生涯教育セミナーまたはエキスパートセミナーに参加（必須）し，研修単位80単位取得した者
3.「申請用紙」は学会ホームページ（https://www.kekkaku.gr.jp）
   エキスパート制度に掲載されています。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会　認定制度審議委員会
〒108－0074　東京都港区高輪4－11－24－A101
TEL：03－6721－9983　　FAX：03－6721－9986　　E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

2024年3月

会　　告

2024年度 登録/認定 抗酸菌症エキスパート 資格更新受付について

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

登録/認定 抗酸菌症エキスパートの資格更新受付を下記により行います。

1. 受付期間：2024年4月1日～2024年9月30日（必着）

2. 対 象 者：登録エキスパート番号：915001～915999，920001～920999
　　認定エキスパート番号：815001～815999，820001～820999

3. 更新単位：登録エキスパート（50単位），認定エキスパート（80単位）
　更新単位に，「本学会の生涯教育セミナー（30単位）」，「本学会のエキスパートセミナー（10単位）」または「本学会と日本呼吸器学会，または本学会と日本感染症学会との共同企画（20単位）」のいずれか1つの受講（必須）が含まれること。

4. 「申請用紙」は学会ホームページ（https://www.kekkaku.gr.jp/）
　エキスパート制度に掲載されています。

※単位不足等のやむを得ない理由で，本年度の更新手続きを行えない方は，理由を付して「資格更新期限延長申請書」を提出して下さい。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会　認定制度審議委員会
〒108－0074　東京都港区高輪4－11－24－A101
TEL：03－6721－9983　　FAX：03－6721－9986　　E-mail：nintei@kekkaku.gr.jp

会　　告

資格更新期限延長の扱いについて

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会
認 定 制 度 審 議 委 員 会

「結核・抗酸菌症 認定医/指導医」,「登録/認定 抗酸菌症エキスパート」の資格を取得された方で，単位不足等のやむを得ない理由で，本年度の更新手続きを行えない方は，理由を付して「資格更新期限延長申請書」を認定制度審議委員会宛に提出して下さい。

「資格更新期限延長申請書」は学会ホームページ（https://www.kekkaku.gr.jp/）
認定医・指導医制度，エキスパート制度に掲載されています。

※資格更新延長の場合の認定期間は遡った認定日から 5 年間となります。

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会　認定制度審議委員会
〒108－0074 東京都港区高輪 4－11－24－A101
TEL：03－6721－9983　　FAX：03－6721－9986　　E-mail: nintei@kekkaku.gr.jp

表紙（目次）にもどる

岡山晴れ晴れDOTS手帳と薬剤師介入の効果

― 患者アンケート調査に基づく検討 ―

佐藤　可奈　　菅　　直恵　　有澤　礼子　　赤木　晋介
徳田　衡紀　　高柳　和伸

要旨：〔目的･方法〕岡山県では2013年４月より地域連携強化および結核治療完遂率向上を目的に「岡山晴れ晴れDOTS手帳」を導入した。当院の薬剤師も外来結核患者のDOTSに主体的に介入している。DOTSにおける薬剤師介入は，海外では結核治療に一定の効果があると報告されているが，本邦では保健師・看護師のDOTS介入効果に比べ，報告が少ない。本研究では，外来結核患者にアンケート調査を実施し，DOTS手帳および薬剤師介入の効果を評価した。〔結果〕89％がDOTS手帳は服薬継続に役立つと回答した。また，94％が薬剤師介入により服薬継続の大切さの理解が深まった，85％が副作用を報告することの重要性の理解が深まったと回答しており，薬剤師介入は患者の服薬アドヒアランスや治療に対する理解の向上に役立つことが分かった。さらに，患者は体調不良や薬に対する不安を医師の次に薬剤師に多く相談していることから，薬剤師外来は副作用発現時の相談窓口の役割を担っていることが示唆された。〔結論〕DOTSにおける薬剤師介入は，服薬中断のリスクを回避し，包括的な服薬支援を提供することで，薬物療法のトータルマネジメントに貢献していると考える。

キーワーズ：外来結核，地域DOTS，DOTS手帳，薬剤師外来，患者アンケート

背景と目的

本邦の結核罹患率は減少傾向にあり，2021年ついに結核低蔓延国入り[1]を果たした。その背景には厚生労働省が結核の再発および薬剤耐性菌の出現防止を目指し，結核治療完遂を徹底することを示した2004年の「日本版21世紀型DOTS（directly observed treatment, short course：直接服薬確認療法）戦略」[2]，2011年５月の「結核に関する特定感染症予防指針」[3]の改定などさまざまな戦略の成果がある。WHOにより提唱されたDOTS戦略は脱落防止および確実な治療成功に向けた包括的結核対策であり，導入以降その有効性が報告されている[4]。「結核に関する特定感染症予防指針」の改定ではDOTSに関し，保健所，医療機関，社会福祉施設，薬局等が協力し，地域連携体制を強化することが強く求められ，結核専門医療機関だけでなく地域医療機関全体でDOTSに取り組む必要性が示された[3]。

岡山県では，2013年４月より「岡山晴れ晴れDOTS手帳」の導入を開始し，地域DOTSを推進することで，患者の治療完遂率の向上を図っている。結核病棟を有しない当院でも，外来における活動性結核および潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）患者に対する服薬支援を開始した。服薬指導の標準化[5,6]の実施により，当院では薬剤師が主体的にDOTS手帳の運用および服薬支援を行うことができている。本邦では保健師・看護師のDOTS介入効果は多く報告されており[7～9]，DOTS運用における柱となっている。一方，薬剤師介入効果および影響については，十分に検討されていない[10]。Iskandarらは，臨床での薬剤師による服薬指導や副作用モニタリングは結核治療に一定の効果があったと報告している[11]。そこで，本研究では，外来結核患者にアンケート調査を実施し，DOTS手帳および薬剤師介入効果を検討した。

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院薬剤部

連絡先：佐藤可奈，公益財団法人大原中央医療機構 倉敷中央病院薬剤部，〒710–8602 岡山県倉敷市美和1–1–1
（E-mail: ks13324@kchnet.or.jp）
（Received 21 Sep. 2023/Accepted 30 Dec. 2023）

方　　法

1．外来DOTSの運用体制

（1）対象患者

外来DOTS対象患者は，活動性結核もしくはLTBIと診断され，抗結核薬が処方された患者全員とする。

（2）DOTS手帳の導入

服薬状況，患者情報を記載する服薬手帳は，岡山県が作成したDOTS手帳を使用する（図1）。種類は，活動性結核患者用とLTBI患者用の2種類がある。内容としては，服薬期間，検査記録，服薬日記などの項目が設けられており，患者，医師，薬剤師，保健師の各々が記載することが可能である。当院では患者は毎日カレンダーに服薬記録を記載し（図1左：①），医師は休薬などの指導事項内容があれば診察時に医療機関欄に記載する（図1右：②）。薬剤師は診察後，面談ごとに保険薬局・院内薬局欄に服薬状況や交付した薬の日数などの必要事項，医療機関欄の検査値も含めた患者情報，情報共有すべき内容を記載する（図1右：③）。このDOTS手帳は，岡山県が主体で作成・導入しているため県下統一した書式であり，行政保健師との情報共有が可能となり，連携パスの役割も担っている。

（3）抗結核薬初回交付時の薬剤師外来

外来における抗結核薬初回交付時に薬剤師面談を実施し，薬剤師がDOTS手帳，副作用チェックシート（図2），空のPTPシート保管袋を交付のうえ，今後のDOTS運用の流れ，服薬継続の重要性，服用方法，副作用発現時の対応と副作用チェックシートの記載方法などについて説明する。また次回以降の受診時に，DOTS手帳，副作用チェックシートおよび空のPTPシート保管袋に服用後のPTPシートを入れて持参することを指導する。

（4）継続受診時における薬剤師外来

抗結核薬導入以降の受診時において，診察前面談と診察後面談の計2回の薬剤師外来を内服治療完遂時まで毎回実施する。

診察前面談では患者が持参した空のPTPシートおよび副作用チェックシートをもとに自宅での服薬遵守状況および副作用発現状況を確認する。得られた情報は，医師の診察までに電子カルテ内に記載する。

また，診察後面談は，院内薬局において薬交付時に検査値を確認し，服薬継続の重要性と副作用発現時の対応について説明し，空のPTPシート保管袋の返却，DOTS

図1　岡山晴れ晴れDOTS手帳

※①患者が記載，②医師が記載，③薬剤師が記載

手帳記載，次回受診までの副作用チェックシートの交付を行う。なお，服薬遵守が難しい場合は，通常のDOTSに加え一包化対応や電話フォローを実施し，患者個々に応じた適切な対応を行う。

（5）薬剤師の服薬指導の標準化と質の担保

薬剤師の服薬指導の標準化と質の担保を実施するため，面談担当薬剤師は勤務歴1年以上で，DOTS導入講義および試験に合格したものとした。DOTS導入講義は2部構成となっている。まず，日本結核・非結核性抗酸菌症学会 抗酸菌症エキスパートを取得した薬剤師から①結核について，②抗結核薬と副作用について，③モニタリングすべき点，④個々の症例時の対応策などの内容で60分の講義を受講する。次に運用手順や情報共有方法など実務内容について15分の講義を受講することで受験資格を取得する。試験は結核の概念，各々の模擬症例に対する薬剤師としての介入内容およびモニタリング項目を全て記述方式で実施し，100点満点中80点以上獲得できたものが面談担当薬剤師となる。

一方，患者管理，受診日確認，行政保健師との連携窓口は日本結核・非結核性抗酸菌症学会 抗酸菌症エキスパートを取得した専属薬剤師1名が実施し，患者への連絡および保健師への報告なども併せて行い，情報を一元管理する。

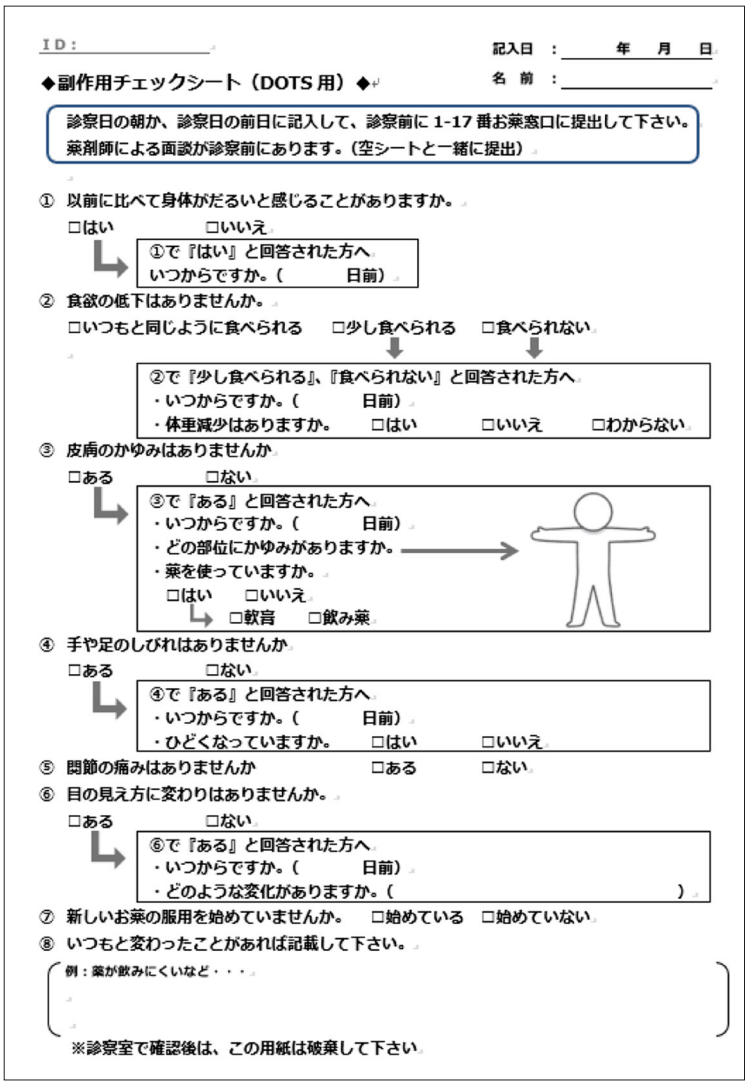
2. 調査方法

（1）調査期間および調査対象患者

2013年10月1日から2023年6月30日の間に内服治療を完遂した外来DOTS患者全員を対象とした。ただし，服用期間中に死亡した者は除外した。

（2）患者背景の調査

患者背景は，抗結核薬導入前の併用診療科，内服併用数は電子カルテ，診療情報提供書およびお薬手帳をもとに，併存疾患と利用中の保険は院内のDataWareHouseの情報をもとに，後方視的に調査した。内服併用数は薬の種類ごとに1カウントとした。また，患者背景の情報の


ID：　　記入日　：　年　月　日

◆副作用チェックシート（DOTS用）◆　　名　前　：

診察日の朝か、診察日の前日に記入して、診察前に 1-17 番お薬窓口に提出して下さい。
薬剤師による面談が診察前にあります。（空シートと一緒に提出）

① 以前に比べて身体がだるいと感じることがありますか。
□はい　□いいえ
→ ①で『はい』と回答された方へ
いつからですか。（　日前）

② 食欲の低下はありませんか。
□いつもと同じように食べられる　□少し食べられる　□食べられない
→ ②で『少し食べられる』、『食べられない』と回答された方へ
・いつからですか。（　日前）
・体重減少はありますか。　□はい　□いいえ　□わからない

③ 皮膚のかゆみはありませんか
□ある　□ない
→ ③で『ある』と回答された方へ
・いつからですか。（　日前）
・どの部位にかゆみがありますか。
・薬を使っていますか。
□はい　□いいえ
→ □軟膏　□飲み薬

④ 手や足のしびれはありませんか
□ある　□ない
→ ④で『ある』と回答された方へ
・いつからですか。（　日前）
・ひどくなっていますか。　□はい　□いいえ

⑤ 関節の痛みはありませんか　□ある　□ない

⑥ 目の見え方に変わりはありませんか。
□ある　□ない
→ ⑥で『ある』と回答された方へ
・いつからですか。（　日前）
・どのような変化がありますか。（　）

⑦ 新しいお薬の服用を始めていませんか。　□始めている　□始めていない

⑧ いつもと変わったことがあれば記載して下さい。
例：薬が飲みにくいなど・・・

※診察室で確認後は、この用紙は破棄して下さい

図2　当院オリジナル副作用チェックシート

うち内服併用数は，抗結核薬導入前の状況を反映しているため本研究では変更内容は調査対象外とした。

（3）服薬遵守率の算出

内服期間中における抗結核薬の服薬遵守率は，以下の式より算出した。

$$\text{服薬遵守率（\%）}=\frac{\text{持参された空のPTPシート錠数}}{\text{内服しなければいけない錠数}}\times 100$$

（4）アンケート内容

アンケート内容は，「DOTS手帳は服薬継続に寄与したか」「DOTS手帳記載の負担について」「薬剤師面談は服薬継続の理解を深めたか」「薬剤師面談は副作用を伝える重要性の理解を深めたか」「医療従事者に薬に対する不安や体調不良を伝えることができたか」「薬を飲み続けることで大変だったこと」「服薬継続できた要因について」をチェックボックス形式および直接記載方式で実施した。調査方法は内服治療完遂時に薬剤師よりアンケート用紙を対象患者に手渡しした。その後，同意が得られた患者より次回受診時もしくはその場で記入してもらい，アンケート用紙を回収する方式とした。

a．DOTS手帳の効果：アンケートでの評価項目は，「DOTS手帳が服薬継続に寄与したか」「DOTS手帳記載の負担について」とした。

b．薬剤師介入効果：アンケートでの評価項目は，「薬剤師面談は服薬継続の理解を深めたか」「薬剤師面談は副作用を伝える重要性の理解を深めたか」「医療従事者に薬に対する不安や体調不良を伝えることができたか」とした。

c．服薬継続性に寄与する因子：アンケートでの評価項目は，「薬を飲み続けることで大変だったこと」「服薬継続できた要因について」とした。

3. 倫理的配慮

本研究は当院医の倫理委員会の承認を得て実施した（申込番号2145）。

結　　果

1. 患者背景

本研究のフローダイアグラムを図3に示す。調査期間の外来DOTS患者は174人で，そのうち服薬期間中に死亡した9人を除いた165人（活動性結核86人，LTBI 79人）は，服薬中断を認めず，治療完遂率は100%で，耐性菌の検出も認めなかった。アンケート回収率は75%（123人）で，未回収の理由は「アンケートを実施するタイミングが抗結核薬の内服治療完遂時のため継続する薬剤がなくなり次回の来局予定がなかった」もしくは「同意が得られなかった」（42人）であった。

患者背景を表1に示す。服薬中断リスクである認知症は8人，生活保護受給者は9人存在したものの，アルコール依存症患者は認めず，DOTS実施により自己中断なく内服治療を完遂することが可能であった。

併用診療科については，120人（72.7%）が「あり」で，そのうち活動性結核患者は38人（65.5%），LTBI患者で59人（100%）であった。全体の服薬遵守率は中央値（範囲）100%（74～100）であった。

2. アンケート結果

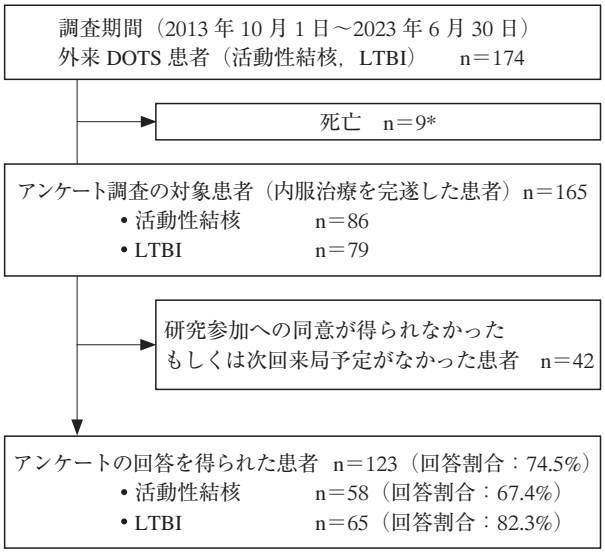
アンケート調査項目および結果を図4に示す。

（a）DOTS手帳の効果

「DOTS手帳は服薬継続に寄与した」と回答した割合は全体で89%であった。「DOTS手帳の記載負担について」は，76%が負担に感じていなかった。一方24%が「毎日の記載が面倒である」などと回答しており，活動性結核，LTBI両者ともに概ね同様の結果であった。

（b）薬剤師介入効果

「薬剤師面談は服薬継続の理解を深めたか」の質問に対し，94%が「はい」と回答していた。「薬剤師面談は副作用を報告することの重要性の理解を深めたか」の質問に対し，85%が「はい」と回答しており，そのうち活動性結核患者において82%で，LTBI患者においても87%と概ね同様の結果であった。「体調の変化や薬に対する不安があった時に医療従事者に伝えることができたか」の質問に対し，全体のうち121人（98.4%）が「伝えられた」と回答していた。また活動性結核患者では25人，LTBI患者では15人が薬剤師に体調不良時や薬に対する不安を伝えられており，両者ともに医師の次に薬



*死亡理由は，がん2人，心筋梗塞1人，誤嚥性肺炎2人，間質性肺炎1人，慢性腎不全1人，骨折1人，急性心不全1人であった。

LTBI: Latent tuberculosis Infection

図3　本研究のフローダイアグラム

剤師に体調不良や薬に対する不安を伝えていた。

（c）服薬継続性に寄与する因子

「薬を飲み続けることで大変だったこと」の質問に対し，活動性結核患者では，特になし以外に副作用（17件），薬の数が多い（16件），飲み忘れ（10件）を挙げていた。LTBI患者では，特になし以外に薬の数が多い（20件），飲み忘れ（15件）を挙げていた。活動性結核患者は3 ～4剤内服するため副作用リスクが高く，副作用発現により内服継続に影響を及ぼしていたことが分かった。「服薬継続できた要因について」は，治療に対する強い意志（85人），家族の協力（25人），DOTS手帳（20人）を挙げていた。薬物有害事象リスクが高まるとされている[12] 6種類以上内服している割合は，全体で68人（41.2%）であった。アンケート回収できた者のうち活動性結核患者で6種類以上内服している割合は21人（36.2%），LTBI患者においては37人（56.9%）であった（表1）。

考　察

本研究では患者アンケート調査および患者背景を後方視的に調査し，DOTS手帳および薬剤師介入効果を検討

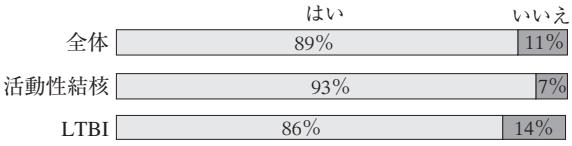
表1　患者背景

		全体 (n＝165)	アンケートの回答あり（回答割合 74.5%） 活動性結核 (n＝58)	LTBI (n＝65)
年齢	中央値［四分位数］	72 [58, 80]	76 [63.3, 80]	69 [54, 78]
	0–9	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20–29	8 (4.8)	2 (3.4)	3 (4.6)
	30–39	12 (7.3)	4 (6.9)	4 (6.2)
	40–49	7 (4.2)	3 (5.2)	4 (6.2)
	50–59	14 (8.5)	2 (3.4)	8 (12.3)
	60–69	28 (17.0)	11 (19.0)	14 (21.5)
	70–79	45 (27.3)	17 (29.3)	19 (29.2)
	80–89	42 (25.5)	18 (31.0)	13 (20.0)
	90–99	6 (3.6)	1 (1.7)	0 (0.0)
性別	男性	88 (53.3)	39 (67.2)	25 (38.5)
感染巣	肺	39 (45.3)	25 (43.1)	–
	肺外	47 (54.7)	33 (56.9)	–
併用診療科あり		120 (72.7)	38 (65.5)	59 (90.8)
他院		34 (28.3)	19 (50.0)	5 (8.5)
当院	リウマチ科	46 (38.3)	8 (21.1)	34 (57.6)
	血液内科	9 (7.5)	1 (2.6)	7 (11.9)
	腎臓内科	8 (6.7)	2 (5.3)	2 (3.4)
	脳神経内科	4 (3.3)	2 (5.3)	1 (1.7)
	泌尿器科	3 (2.5)	1 (2.6)	1 (1.7)
	循環器内科	3 (2.5)	2 (5.3)	1 (1.7)
	消化器内科	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (5.1)
	内分泌内科	3 (2.5)	1 (2.6)	2 (3.4)
	糖尿病内科	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
	複数診療科併診	6 (5.0)	2 (5.3)	2 (3.4)
内服併用数	0	46 (27.9)	19 (32.8)	7 (10.8)
	1	6 (3.6)	4 (6.9)	1 (1.5)
	2	10 (6.1)	1 (1.7)	6 (9.2)
	3	11 (6.7)	4 (6.9)	6 (9.2)
	4	13 (7.9)	3 (5.2)	5 (7.7)
	5	11 (6.7)	6 (10.3)	3 (4.6)
	6	11 (6.7)	2 (3.4)	8 (12.3)
	7以上	57 (34.5)	19 (32.8)	29 (44.6)
中断リスク	アルコール依存症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知症	8 (4.8)	2 (3.4)	2 (3.1)
	生活保護受給	9 (5.5)	4 (6.9)	2 (3.1)
服薬遵守率*		100 (74–100)	100 (91–100)	100 (76–100)

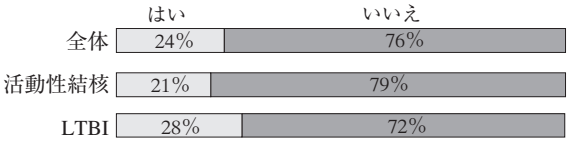
*割合（範囲）で示す。

(a) DOTS手帳効果について

• DOTS手帳はお薬を「きちんと飲む」ことに対して，役立ちましたか？

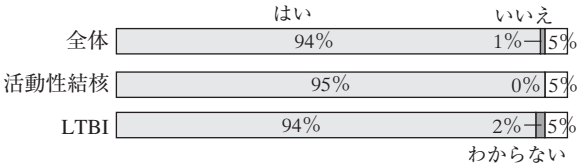


• DOTS手帳を記入することに負担を感じましたか？

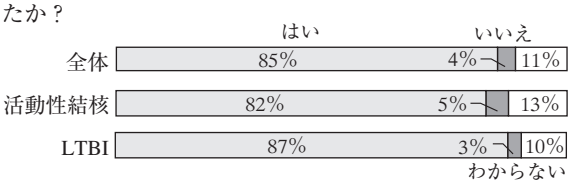


(b) 薬剤師介入効果について

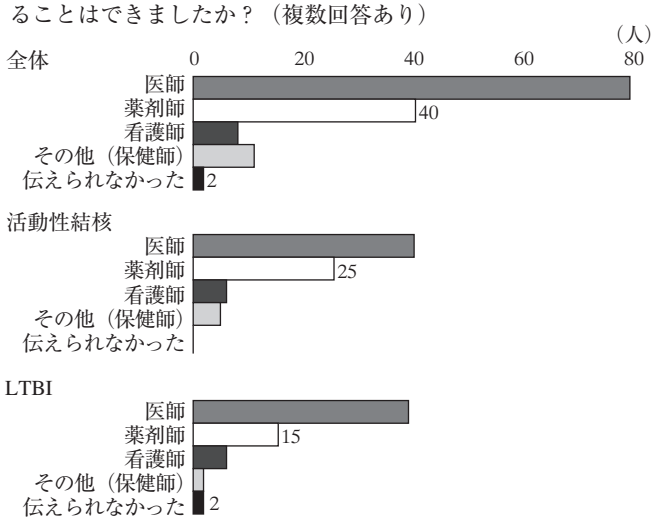
• 薬剤師との面談は結核治療においてお薬を「きちんと飲む」ことの大切さの理解が深まりましたか？



• 薬剤師との面談は，副作用を伝えることの重要性の理解が深まりましたか？

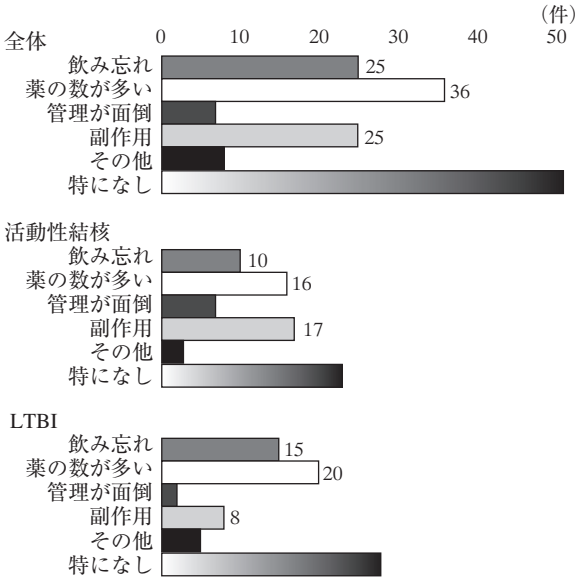


• 体調の変化や薬に対する不安があった際に，医療従事者に伝えることはできましたか？（複数回答あり）



(c) 服薬継続性に寄与する因子

• 薬を飲み続けることで大変だったことは何ですか？（複数回答あり）



• お薬を「きちんと飲む」ことができた一番の要因は何ですか？（複数回答あり）

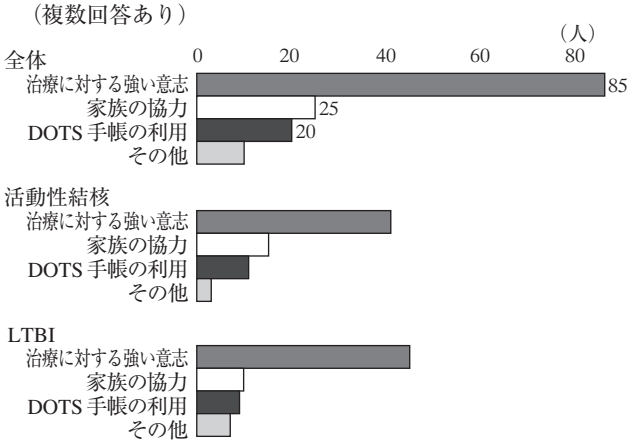


図4　アンケート調査項目および結果

した。その結果，DOTS手帳は服薬継続の一助となることが分かった。また薬剤師介入が患者の服薬継続の大切さおよび副作用を報告することの重要性の理解に役立ち，副作用や不安を伝える相談窓口の役割も担っていることが明らかになった。したがって，結核治療に対する薬剤師外来は，治療を完遂するうえで有用であることが示された。

外来DOTS対象者は自己中断なく内服治療を完遂した。永田らの報告[13]では，結核治療継続阻害リスク因子は，①生活困窮・孤独，②医学的困難，③生活習慣上の問題，④人間関係関連，⑤脱落歴・再発の5つの因子に分類されていた。本研究ではアルコール依存症患者はいなかったものの，生活保護受給者9人（5.5%）および認知症8人（4.8%）の服薬中断リスク因子が高い患者も含まれていたが，自己中断なく内服治療を完遂できた。認知症患者のうち，家族も高齢のため家族支援のみでは服薬遵守が難しい場合は，一包化や電話フォローという個別化した対応を行い，さらに薬剤師が行政保健師と連携することで，自己中断することなく服薬遵守を維持し，治療を完遂することが可能であった。服薬中断リスクの高い患者も含めて，全員が治療を完遂できた背景の一つにDOTS手帳による地域連携強化がある。日本結核病学会（当時）治療委員会は，結核治療における地域医療連携の必要性，地域医療機関における役割分担と情報共有の重要性を指摘しており[14]，患者を中心とした包括的支援として，各医療職種の役割を発揮し，相互に補完できる対策が治療継続上重要であると考える。本研究においても行政保健師との連携により服薬中断を回避できた患者が複数存在した。医療者側におけるDOTS手帳の効果はこれまで報告[15)16)]があるように，多職種連携および地域連携強化に効果的であったと推察される。また，患者側のDOTS手帳の効果については，「服薬継続に寄与できた」と活動性結核患者では93%，LTBI患者では86%が回答しており，DOTS手帳の有用性が示唆された。一方，DOTS手帳の記載負担については，24%が「毎日の記載が面倒である」と回答しており，改善の必要性が示された。

薬剤師介入効果については，服薬継続および副作用を報告することの重要性の理解向上に役立つことが示された。「服薬継続の重要性の理解向上に役立った」と回答した94%に比べ，「副作用を報告することの重要性の理解が深まった」と回答した割合は85%と差があったことから，副作用を報告することの重要性の理解が患者にされにくいことが推察された。一方，121人（98.4%）が体調の変化や薬に対する不安があった際に医療従事者に伝えており，体調変化を伝えるという必要性は理解されているが，患者自らが薬の副作用と結びつけ伝えることは難しいと考えられた。そのため医療従事者が定期的かつ継続的に介入することが重要である。また，体調の変化や薬に対する不安があった時に，医師の次に薬剤師に報告および相談していることから，薬剤師介入が副作用や不安を伝える相談窓口の役割を果たしていると考える。このように，DOTSへの薬剤師の主体的な介入は，保健師や看護師の介入効果と同様に治療完遂に寄与しうることが示唆された。また，薬を飲み続けることで大変だったことの上位3項目は，活動性結核，LTBI患者共に，「副作用」「薬の数が多い」「飲み忘れ」であった。副作用および内服薬剤数の増加は，永田らの報告[13]にある結核治療継続阻害リスク因子の「医学的困難」に該当し，服薬継続に影響することが示唆された。本研究の対象患者における内服薬剤数は，活動性結核患者では結核治療の内服薬剤数が3～4剤と多剤併用のため，結核治療自体が薬剤数の増加に繋がっていること，LTBI患者では多くが免疫抑制剤・抗がん剤使用開始に合わせてLTBIの治療も開始するため，内服薬剤数の増加に繋がっていた。また，内服薬剤数の増加は，飲み忘れのリスクのみならず有害事象とも関係しており，副作用発現のリスク因子でもある[12]。活動性結核患者においては多剤併用のため副作用リスクが懸念されるが，LTBI患者においても併存疾患の治療薬を併用するため内服薬剤数の増加により，副作用発現のリスクが高く，治療継続に影響を及ぼすことを考慮しなければいけない。そのため，患者中心のDOTSにおいて結核治療にフォーカスする関わりに加えて，併存疾患を考慮した薬物療法のトータルマネジメントが重要となり，薬物療法の専門家である薬剤師がその役割を担うべきと考える。

本研究ではいくつかの限界点，課題が存在する。併存疾患の情報などの患者背景情報は電子カルテに入力されたデータに基づくものであり，記録されていない情報については不明である。また，アンケート調査では，比較的高い回答割合が得られたが，全体の約25%に相当する未回答者の当院DOTSに対する評価は不明であり，課題が潜在する可能性がある。さらに，本研究は当院の患者に限定した単一施設における調査であり，倉敷地域特有の患者背景や施設特性に依存する結果である可能性があり，さらなる検討が必要である。

結　　論

薬剤師のDOTSへの主体的な介入は，患者の服薬アドヒアランスや治療に対する理解の向上に役立ち，副作用発現時の相談窓口の役割を担うことが判明した。今後さらなる高齢化社会を迎える本邦においては，ますます薬物療法のトータルマネジメントに対応したDOTSの遂行が望まれ，薬物療法の専門家である薬剤師が介入する意

義は大きいと考える。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：特になし。

文　献

1）結核研究所疫学情報センター：2021年結核年報速報. https://jata-ekigaku.jp/nenpou/（2023年2月14日アクセス参照）
2）厚生労働省健康局結核感染症課長：結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について. 健感発第1221001号, 平成16年12月21日.
3）厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」の一部改正について. 健感発第1125第1号, 第2号, 平成28年11月25日.
4）Fujiwara PI: A decade of successful tuberculosis control in New York City — the role of DOT vs DOTS. Kekkaku. 2002 ; 77 : 29–35.
5）佐藤可奈：活動性結核に対するDOTS導入による当院の取り組み. 倉敷中央病院年報. 2015 ; 77 : 105–109.
6）佐藤可奈：岡山晴れ晴れDOTS手帳導入による薬剤師の関わり. 複十字. 2016 ; 371 : 10–11.
7）池田優美, 松本健二, 髙野智恵, 他：治療中断リスクスコア別のDOTSの有効性の評価. 結核. 2020 ; 95 : 149–154.
8）松本健二, 小向　潤, 津田侑子, 他：地域DOTS実施方法別のDOTS完遂率と治療成績. 結核. 2015 ; 90 : 431–435.
9）星野斉之, 小林典子：結核発生動向調査結果を用いた地域DOTSの効果の評価. 結核. 2006 ; 81 : 591–602.
10）黒木美弥：地域DOTSの体制づくり～薬局DOTSの効果. 第84回総会シンポジウム「地域DOTSの課題と今後の展望」. 結核. 2010 ; 85 : 184-186.
11）Iskandar D, Suryanegara FDA, van Boven JFM, et al.: Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review. Front Pharmacol. 2023 ; 14 : 1186905.
12）Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al.: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012 ; 12 : 761–762.
13）永田容子, 井上恵美子, 座間智子, 他：結核患者の服薬指導に用いられる治療継続阻害リスク要因に関する統計学的検討. 結核. 2022 ; 97 : 147–154.
14）日本結核病学会治療委員会：地域連携クリニカルパスを用いた結核の地域医療連携のための指針―地域DOTSにおける医療機関の役割. 結核. 2013 ; 88 : 687–693.
15）辻　佳織：結核地域連携パスの実践と課題. 第84回総会シンポジウム「地域DOTSの課題と今後の展望」. 結核. 2010 ; 85 : 186–187.
16）松岡明子：患者中心の結核医療～地域連携パスの取り組みを中心に～. 第87回総会シンポジウム「患者中心の結核医療」. 結核. 2012 ; 87 : 796–797.

表紙（目次）にもどる

当院における新型コロナ感染症流行下における外国出生結核患者の動向

奥村　昌夫　　児玉　達哉　　上杉夫彌子　　大澤　武司
吉山　　崇

要旨：〔目的と方法〕新型コロナ感染症流行に伴う外国出生結核患者の動向を調査するために，当院における外国出生結核患者の動向を流行前，流行後と比較検討した。〔結果〕2018年から2022年にかけて調査を行い，毎年全入院患者の10～12%が外国人結核で，感染症流行前と比較して比率に大きな変化はみられなかった。年齢の中央値は30歳であった。新型コロナ感染症流行前は中国出身者が多かったが，流行後はフィリピン，ベトナム出身者が増加傾向となった。流行前は入国後1年以内に診断される患者が多かったが，流行後は入国後3年以上経過している患者が多かった。外国出生結核患者全体の約20%が多剤耐性結核であり，初回治療例が多かった。入院期間中多くの患者が菌の陰性化を確認し退院可能となったが，コミュニケーションが困難な場合もあり，治療中断，帰国する患者もみられた。〔結論〕新型コロナ感染症流行前と比較して，流行後は入国制限に伴い入国から診断までの期間が長かった。患者は若年で治療アドヒアランスは良好であったが，薬剤耐性結核もみられ治療継続が困難な場合もあった。

キーワーズ：外国出生結核，新型コロナ感染症，多剤耐性結核

はじめに

2022年に日本で結核と診断され登録された患者数は10,235人で年々減少傾向にあり，人口10万対罹患率は8.2で，2021年にはじめて結核低蔓延国となった状況が続いている[1]。新登録結核患者のうち，外国出生者は1,214人で，前年の1,313人より99人の減少であった。しかし外国出生者の割合は11.9%と前年の11.4%と比較して増加がみられた。新登録結核患者全体の年齢の平均は，70.1歳（男性70.0歳，女性70.1歳）で，65歳以上が70.2%を占め，男女ともに85～89歳が最も多かった。一方で20歳代に小さなピークがみられたが，これは外国出生患者の影響であった。

既に低蔓延状況を達成した欧米の先進諸国では，新登録患者に占める外国出生者の割合が高く，豪州では2010年に既に90%を超える[2]など，結核対策は移民政策における重要な課題と考えられている。2021年に低蔓延状況を達成した日本でも同様と思われる。一方で2019年末期に始まった新型コロナ感染症の蔓延は，多くの疾患に影響を及ぼしたが，結核も例外ではない。日本でも多くの外国人の入国が制限されたことにより，外国出生結核患者の動向にも影響を及ぼしていると思われる。

以上より，新型コロナ感染症流行の影響により入国制限がかかり，結核患者全体における外国出生結核患者の占める比率が大きく減少したのではないかと推測される。一方で低蔓延状況を達成したことにより欧米の先進諸国と同様，日本においてもさらに外国出生結核患者が新登録患者の大きな比率を占めているかもしれない。今回われわれは新型コロナ感染症流行により，当院の結核患者全体における外国出生結核患者の動向について調査を行った。

方　　法

当院における新型コロナ感染症流行に伴う入国制限に

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター

連絡先：奥村昌夫，公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター，〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24
（E-mail: okumuram@fukujuji.org）
（Received 6 Nov. 2023/Accepted 5 Jan. 2024）

よる入国者の減少が外国出生結核患者にどのような変化をもたらしたか，また新型コロナ感染症流行前，流行後で外国出生結核患者の特徴に変化がみられたか，流行前の2018年，2019年と流行後の2020年，2021年と2022年に分けて比較検討を行った。

統計解析は「独立多群間の検定一元配置分散分析法・多重比較法」を用いた。母分散が等しい場合には$p<0.05$をもって有意差とし，母分散が等しくない場合は「独立2群間の差の検定，正規分布性とt検定」により$p<0.05$をもって有意差とした。

結　　果

2018年から2022年にかけて当院に入院した結核患者は外国人も含めて2018年は285人，2019年は249人，2020年は270人，2021年は245人，2022年は245人で，合計1294人が入院した。そのうち外国人結核患者は全体の11.5%にあたる149人で，2018年36人（全体の12.6%），2019年26人（同10.4%），2020年32人（同11.9%），2021年27人（同11.0%），2022年28人（同11.4%）と毎年入院患者の10%から12%を外国人結核患者が占め，新型コロナ感染症流行前，流行後で結核患者全体における外国出生結核患者の割合に大きな変化はみられなかった。

Table 1に示すように，男性78人で平均年齢30歳，女性は71人で平均年齢30歳であった。出生国は，中国31人，ネパール24人，ベトナム23人，フィリピン22人，ミャンマー19人，インドネシア10人の順で多く，これら上位6カ国が全体の86.6%を占めた。

Fig. 1に示すように，年代別では20歳代の若年者が最も多かった。日本語学校を含めた学生が47%（70人）を占めた。結核既往のある患者は14人（9.4%）のみであった。115人（77.2%）が入院時喀痰塗抹陽性培養陽性であった。画像上空洞を伴った所見が認められたのは77人（51.7%）であった。

外国人結核患者を新型コロナ感染症流行前（2018年，2019年），流行後（2020年，2021年）で比較した。Fig. 2に示すように流行前は中国出生が最も多かったが，流行後はベトナム，フィリピンが増加傾向にあった。またFig. 3に示すように，入国から診断までの期間を流行前，流行後と比較すると，流行前は入国後1年以内が最も多かったが，流行後は入国後3年以上経過した者が最も多かった。

Table 1　Geographic data of foreign tuberculosis patients in our hospital

All	n＝149	30.3 y/o	
Male	78	30.3 y/o	
Female	71	30.4 y/o	
Country	n＝149	(100%)	
China	31	(20.8%)	86.6%
Nepal	24	(16.1%)	
Vietnam	23	(15.4%)	
Philippines	22	(14.8%)	
Myanmar	19	(12.8%)	
Indonesia	10	(6.7%)	
Other countries	20		

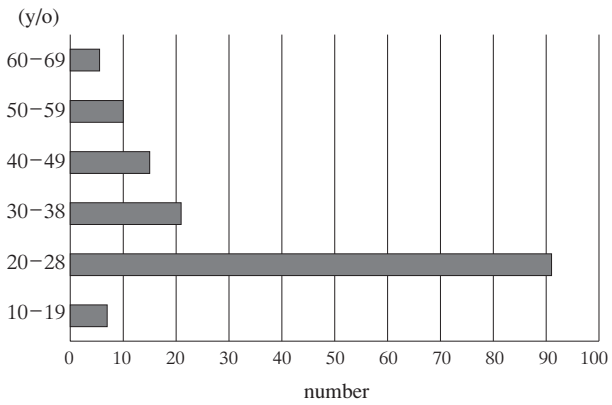


Fig. 1　Characteristics of foreign tuberculosis patients in our hospital

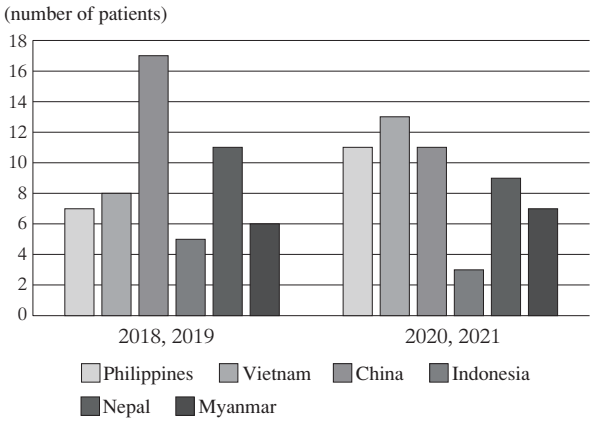


Fig. 2　Geographic data of foreign tuberculosis patients (2018−2019 vs. 2020−2021)

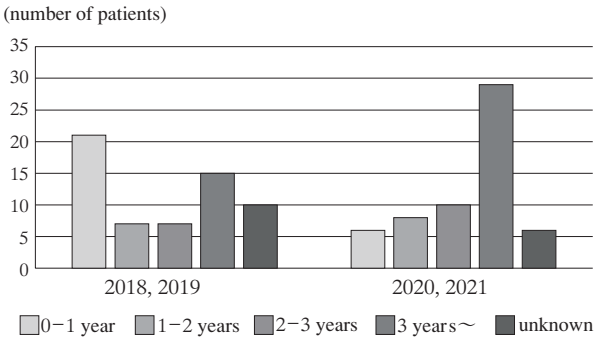


Fig. 3　Duration from period of coming to Japan to diagnosis

Table 2　Results of drug sensitivity test foreign tuberculosis patients in our hospital

Drug resistant type	Number
None (INH, RFP, EB, SM sensitive)	97　(65.1%)
INH	7　(4.7%)
RFP	2　(1.3%)
INH, RFP (MDR-TB)	32　(21.5%)

INH: isoniazid　RFP: rifampicin　EB: ethambutol
SM: streptomycin　MDR-TB: multidrug resistant tuberculosis

Table 3　Comparison of MDR-TB cases between Japanese and foreigners (2018−2022)

	MDR-TB (% of all TB cases)	All TB cases	
All	72 (5.6%)	1294	
Japanese	40 (3.5%)	1145	P＜0.001
Foreigner	32 (21.5%)	149	

薬剤感受性検査結果をTable 2に示す。主要な抗結核薬イソニアジド（isoniazid; INH），リファンピシン（rifampicin; RFP），エタンブトール（ethambutol; EB），ストレプトマイシン（streptomycin; SM）に感受性であったのが97人（65.1%），INH単独耐性が7人（4.7%），RFP単独耐性が2人（1.3%）であった。INH，RFP両剤耐性の多剤耐性結核（multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB）は32人で外国出生結核患者全体の21.5%を占めた。初回治療例は25例，再治療例は7例で，初回治療例が多くみられた。MDR-TB患者の出生国では中国出身が12人と最も多く，以下ミャンマー7人，フィリピン5人，ベトナム3人，モンゴル2人，ペルー1人，タイ1人，パキスタン1人と続いた。

次に当院ではTable 3に示すように，2018年から2022年にかけて合計1294人の結核患者が入院した。そのうちMDR-TBであった患者は，外国出生者，日本人をあわせて72人であったが，そのうち44.4%にあたる32人が外国人結核であった。外国出生結核患者数全体における多剤耐性結核患者数の比率を日本人結核患者数全体における多剤耐性結核患者数の比率と比較すると統計的有意差が得られた。

次に治療成績を示す。治療中死亡が1例，中断3例，治療中出生国に帰国が5例であった。その他は入院期間中喀痰から菌の陰性化が確認され退院となった。

考　　察

2019年末から始まった新型コロナ感染症の蔓延は多くの疾患に影響を及ぼしたが，結核もまたそのひとつである。世界保健機関（WHO）によるGlobal Tubeculosis Report（2023）[3]によると，全世界で新規に結核と診断された患者は2019年の710万人から2020年の580万人へと18%も減少した。これまで結核対策に多くの時間を費やしてきた医師，看護師，薬剤師等が新型コロナ感染症対策に費やさなくてはならなくなったことと，患者自身が医療機関受診を控えたことが診断率の低下につながったと思われる。ところが2021年には640万人と増加に転じ，2022年には750万人とさらに増加した。今後外国人の国内への流入に伴い外国人結核が増加し，それに伴い新規結核登録患者数に占める外国出生結核患者数の割合がさらに増加に転じることが起こりうるかもしれない。

新型コロナ感染症流行に前後して2018年2月に行われた厚生科学審議会で，3カ月以上の中長期滞在者における結核入国前スクリーニング検査を義務付け，結核非罹患証明あるいは治癒証明を査証発給の際の条件とする，との方針が確認された[4)〜6)]。具体的には海外からの結核患者の流入を防ぐ狙いで，2024年度から日本に中長期の滞在を予定し，フィリピン，ベトナム，インドネシア，ネパール，中国，ミャンマーのアジア6カ国から訪れる外国人を対象に，結核を発病していないか入国前に調べる検査を義務付ける方針を明らかにした。

日本の結核罹患率は近隣アジア諸国に比較して低い水準である。結核の統計2023[1)]によると，外国出生者の結核患者数は2018年の1,667人をピークに減少傾向が続いているが，新登録結核患者数のうち外国出生者の占める割合は増加している。今回われわれの検討では，新型コロナ感染症流行前，流行後と比較して結核患者数全体に占める外国出生結核患者数の割合は大きな変化はみられなかった。出生国も中国，ネパール，ベトナム，フィリピン，ミャンマー，インドネシアのアジアの主要国出生者の若年者であった。また入国から診断までの期間は，新型コロナ感染症流行前は入国から1年以内が最も多かったが，流行後は3年以上経過した患者が最も多かった。入国前審査を実施することによって，入国前から発症し入国後に有症状で塗抹陽性と判明する症例は今後減少すると予想されるが，今回のわれわれの検討でもみられたように入国後3年以上経過してから診断される症例も多くみられることから，外国人に対する健診を入国後も定期的に着実に行う仕組みがより重要となると思われる。

今回の検討では多くが若年者であり過去に結核既往歴を有する者は少なかったが，一方で薬剤耐性結核の占める割合が高かった。日本における多剤耐性結核は初回治療0.5%，既治療3〜4%と2012年以降おおよそ横ばいである[7)]。しかし世界ではロシアとその周辺国，中国を中心に耐性率は高く大きな問題となっている。結核の統計2022[8)]においても，日本における多剤耐性結核患者は41人で，このうち19人が外国出生者であった。今回われわれが検討した外国出生者の約20%が多剤耐性結核で

あり，入院した多剤耐性結核患者のうち半数近くが外国出生者であった。今後外国人の流入が増加するにつれて外国出生結核患者の流入とともに多剤耐性結核も増加するかもしれない。そのため母国で結核治療歴のある患者や，薬剤耐性率の高い国々出身の患者では，診断時に薬剤耐性結核である可能性を十分に考慮する必要がある。

新登録患者の標準治療における治療成功率は64.2%と高くない[1)]。今回の検討では多くの患者は感染性低下が得られ，退院可能となった。外国出生患者の多くは若年者で，服薬のアドヒアランスが良好で，高齢者結核のように死亡の影響が少ないことが要因として挙げられる。一方で治療中断が3例，治療中帰国が5例みられた。北岡ら[9)]は，特に言語の壁や文化の違いによるコミュニケーション困難から治療の必要性についての理解が得られづらいことが治療完遂の障害となってしまうことを指摘している。また，Daraら[10)]，大角ら[11)]は，結核治療中の患者が居住地を移動するのは，治療中断の危険性を高め，薬剤耐性化獲得の原因となることを指摘している。WHOは，結核治療中に国境を越えて移動する結核患者が，確実に治療継続・終了できるための多国間の医療連携の重要性を訴えている[12)]。今回のわれわれの検討は入院期間中の検討であり，退院後の経過は追えていない。しかし当院退院後転院，あるいは母国に帰国後治療中断した症例も少なからず存在していた可能性がある。転院した患者については，医療従事者は本人と綿密にコミュニケーションを行って意思疎通を図り，服薬が確実に行えるように支援する必要がある。帰国した患者については，結核研究所がフィリピン，ベトナム，ミャンマー，インドネシア，ネパール，バングラデシュ，中国，韓国出身の患者に対して，結核対策関係機関と連携してBRIDGE TB CARE（BTBC）により結核医療国際連携支援サービスを行っている[13)]。今回のわれわれの検討でも患者の多くは結核研究所が支援する国々の出身者であり，このようなサービスを利用するなどして，今後も服薬を最後まで継続できるように努めていかなければならない。

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）公益財団法人結核予防会：結核の統計2023.
2）結核予防会結核研究所疫学情報センター：入国前結核健診に関するセミナー．http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/other/（2019.9.18閲覧）
3）World Health Organization: Global tuberculosis report 2023. World Health Organization, Geneva, 2023.
4）出入国在留管理庁，外務省，厚生労働省：入国前結核スクリーニングの実施に関するガイドライン．https://www.mhlw.go.jp/content/000613443.pdf（2021.2.25閲覧）
5）厚生労働省：第9回厚生科学審議会結核部会資料．https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000195581.html（2019.8.18閲覧）
6）高柳喜代子：外国出生結核患者の現状と対策―外来診療での取り組みを中心に．結核．2019；94：541−546.
7）吉山　崇：第93回総会特別講演「多剤耐性結核」．結核．2018；93：553−560.
8）公益財団法人結核予防会：結核の統計2022.
9）北岡有香，小澤　優，野中　水，他：当院における外国生まれ結核自験23名の臨床的検討．結核．2021；96：149−152.
10）Dara M, de Colombani P, Petrove-Benedict R, et al.: Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012；40：1081−1090.
11）大角晃弘，河津里沙，濱口由子，他：治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査―第1報 出国前の概況．結核．2021；96：195−202.
12）World Health Organization. Western Pacific Region: Chapter 2. Guiding Principles and proposed actions for migrant TB control. In: Tuberculosis Control in Migrant Populations: Guiding Principles and Proposed Actions. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific, Manila. 2016, 7−23. https://www.who.int/about/increasing/copyright-form/en/index..html. (2021.7.17閲覧)
13）結核予防会結核研究所：BRIDGE TB CARE．結核医療国際連携支援 結核予防会結核研究所ホームページ．https://jata.or.jp/bridge.php (2023.10.15閲覧)

表紙（目次）にもどる

抗酸菌症専門外来

― 呼吸器内科専門医師からの肺MAC症治療関連紹介例の検討 ―

中村祐太郎　藤阪　由佳　金井　美穂　大場　久乃
藤田　　薫　岩泉江里子　永福　　建　伊藤　靖弘
大嶋　智子　白井　正浩

要旨：〔目的〕当院の抗酸菌専門外来において，総合病院に勤務する呼吸器内科を専門とする医師からの非結核性抗酸菌（NTM）に関連する紹介例を通して，肺MAC症治療の課題を明らかにする。〔対象と方法〕2013年1月～2023年4月の間に病院勤務の呼吸器内科医から肺MAC症の治療関連の紹介例を対象に紹介契機および治療内容を中心に検討した。〔結果〕対象は36例で平均年齢69歳，94%が女性で，診断から紹介まで平均6年であったが，6年以内および9年以上の明らかな二峰性となっていた。また31%が患者側からの紹介希望であった。紹介元施設ではほとんどの症例で標準治療がなされていたが，薬剤副作用歴が半数以上で認められ原因薬剤はethambutolが最も多かった。標準治療薬以外では経口ニューキノロン製剤が約50%の症例で使用されていた。〔結論〕呼吸器内科専門医師からの治療関連の紹介例は約3割が患者側の希望で，薬剤副作用歴が多く，標準治療薬以外の薬剤では経口ニューキノロン製剤が多く使用されていた。

キーワーズ：非結核性抗酸菌症，肺MAC症，紹介，呼吸器内科医

はじめに

本邦では肺結核症患者が減少する一方，肺非結核性抗酸菌（Non-tuberculous mycobacteria: NTM）症は明らかに増加傾向である。さらに肺NTM症は呼吸器内科を専門とする医師であっても，診断および治療に苦慮する症例が多い。こうした現状を鑑みて当院では2013年に県内初の抗酸菌専門外来を開設した。今回われわれは，総合病院に勤務する呼吸器内科を専門とする医師からの紹介症例の実態を通して，肺NTM症，中でも最も頻度の高い肺MAC症の治療における課題を明らかにすることを目的に，紹介前の経緯および使用薬剤を中心に調査検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象：2013年1月～2023年4月の間にNTM，あるいはNTM疑いで紹介となった症例の中で，総合病院勤務の呼吸器内科医からの肺MAC症の治療目的での紹介症例を対象とした。

方法：紹介までの期間，契機，治療内容を中心に患者の背景を調査した。紹介前の情報は主として診療情報提供書（紹介状）より収集し，紹介後の情報は当院の電子カルテにより収集した。

結　　果

NTMまたはNTM疑いの紹介例401例中，病院勤務の呼吸器内科医以外から，または療養目的の343例，および病院勤務の呼吸器内科医からの診断目的の18例，肺MAC症以外の菌種の治療目的（*M. abscessus*）4例を除外した36例（12施設より）が対象となった。平均年齢は69歳，女性34例，男性2例であり，胸部CT画像上36例中21例（58%）で空洞形成を認めた。菌種は*M. avium* 29例，*M. intracellulare* 9例，*M. avium*および*M. intracellulare* 2例，MACまでの同定が1例であった。紹介前にCAM耐性菌

独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器・アレルギー科

連絡先：中村祐太郎，独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器・アレルギー科，〒434-8511 静岡県浜松市浜北区於呂4201-2
（E-mail: nakamura.yutaro.je@mail.hosp.go.jp）
（Received 7 Dec. 2023/Accepted 19 Dec. 2023）

検出歴のある症例は2例であった。診断から紹介まで平均72カ月（約6年）で，年ごとの層別化では明らかな二峰性となっており，また患者希望での受診が11/36（31%）を占めていた。これら患者希望での紹介は1年以上9年以内と偏っており，10年以上経過した症例では医師の勧めあるいは医師の判断での紹介例のみであった（Fig. 1）。紹介元での薬物療法後紹介となった症例は30例で，20例（67%）は治療効果不十分，6例（20%）は薬剤副作用が紹介の契機となっており，双方による理由が約9割を占めていた。治療においては26例（87%）でclarithromycin (CAM)/ethambutol (EB)/rifampicin (RFP)の3剤による標準治療薬導入歴があり，その他の4例もCAM/EB（3例），CAM/RFP（1例）の2剤による治療歴があった。初回治療導入後の用量調整を除く薬剤変更歴は平均3回（1～6回）で，薬剤副作用歴は18例（60%）で認め，原因薬剤別ではEB（8/18例：44%）が最も多く，種類は視神経障害が多かった（Fig. 2a）。減感作は少なくとも3例で行われていたが，2例においては再投与困難とのことであった。また19例（63%）でCAM，EB，RFP以外の治療薬の使用歴があり，経口ニューキノロン製剤（LVFX: levofloxacin, MFLX: moxifloxacin, GRNX: garenoxacin, STFX: sitafloxacin）が14例（47%）に使用されていた（Fig. 2b）。当院紹介後は，22例（73%）で薬剤変更，2例（7%）で手術，その他変更なし，受診拒否，転院等が7例であった。薬剤変更がなされた22例中CAM，EB，RFPのいずれかを含む治療は12例（55%）になされ，いずれも含まない治療は10例（45%）に行われ紹介前治療に比しEM（erythromycin），AZM（azithromycin），AMK（amikacin），ALIS（amikacin liposome inhalation suspension）が多く使用されていた（Fig. 2b）。

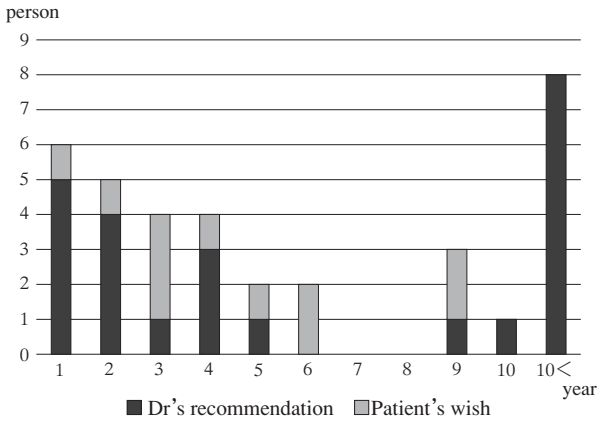
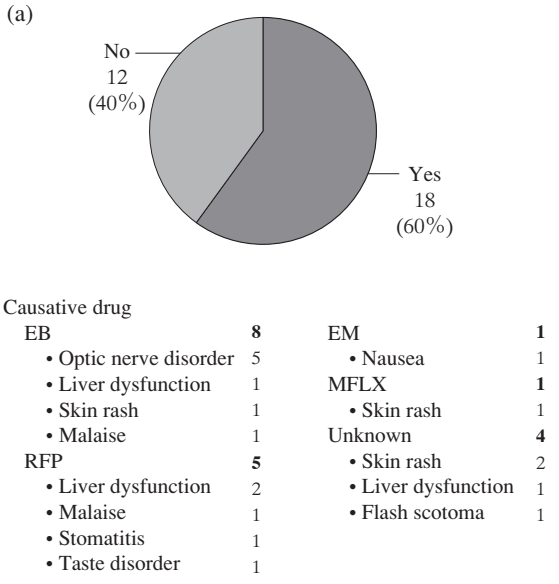
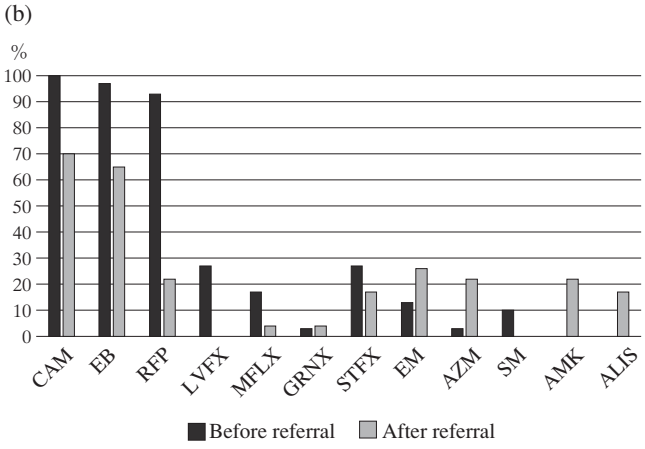


Fig. 1 Period from diagnosis of nontuberculous mycobacteria to referral to our hospital

考　　察

今回の結果では，診断から紹介までの期間は平均約6年であったが，明らかに二峰性分布となっていた。さらに紹介契機は患者希望が約30%を占め，多くが6年以内であった。これらより初回治療開始後の数年以内で患者の不安が増大し[1]患者自身での治療の模索も含め相談を希望される例がある一方，既に長期加療が継続された症





CAM: clarithromycin　EB: ethambutol　RFP: rifampicin
LVFX: levofloxacin　MFLX: moxifloxacin　GRNX: garenoxacin
STFX: sitafloxacin　EM: erythromycin　AZM: azithromycin
SM: streptomycin　AMK: amikacin
ALIS: amikacin liposome inhalation suspension

Fig. 2 Medication use
a) History of drug discontinuation due to side effects. In one case, there were two instances of side effects. The causative drug of the first occurrence is unknown, while the second occurrence was due to a side effect related to erythromycin (EM), leading to discontinuation.
b) Medications used before and after referral.

例においては，ある程度予後が保たれていること，紹介元の主治医との信頼関係が長期継続していること等より，主治医からの長期的見解を含めた症例の相談が多いことが考えられた。紹介前の治療では約90%の症例でCAM，EB，RFPの3剤による治療歴がある一方，約60%で治療中に副作用による中止歴がありEBが最も多かった。臨床的にはEBを含む薬物療法による菌陰性化率達成率が高いことも報告されており，EB使用を控えることが，その後の治療戦略に影響を与え紹介の転機に関連したことも考慮された[2]。

さらに約60%の症例でCAM，EB，RFP以外の治療薬の投与歴もあり，経口ニューキノロン製剤が最も多かった。肺NTM症に対するニューキノロン製剤の効果を証する結果は乏しいものの[3]，多忙な急性期病院の外来においては注射薬の煩雑性に加え，特に呼吸器内科医においては肺NTM症以外の呼吸器感染症で経口ニューキノロン製剤の使用に慣れていることも原因のひとつとして考慮される。ここ数年で，注射用AMKおよびAZMの保険審査上の認可，ALISの適応承認，そして国際ガイドラインや本邦の「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」[3]の公表等により治療方針もより明確化されてきており，今後病診連携における紹介患者の傾向にも大きく変化がみられる可能性もある。一方で本邦においてこのような観点からの報告はなく肺NTM症を診療するうえで意義ある結果と考え報告した。

なお，本研究の限界の一つに，多くの情報が紹介元からの診療情報提供書からの収集である点が挙げられる。当院紹介後の転帰については，治療変更例においても菌陰性化例は約30%程度であり，真菌検出や新たにCAM耐性の判明した症例等，やはり難治症例を多く認めている。今回は主として紹介元での紹介の契機に焦点を絞り検討を行ったが，長期予後も含めた紹介後の詳細については今後，さらなる解析後に報告する予定である。

本論文の要旨は第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術集会2023年6月（東京）において発表した。

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

文　献

1）Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, et al.: Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. Respir Med. 2019 ; 152 : 74–80.

2）Kim HJ, Lee JS, Kwak N, et al.: Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2019 ; 19 (1) : 212.

3）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：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．結核．2023 ; 98 (5) : 178–187.

表紙（目次）にもどる

アミカシン硫酸塩吸入用製剤による皮疹の既往があり，減感作療法により再投与が可能になった肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例

[1]佐川　偲　[1]萩原　恵里　[2]今井　智子　[1]山田千枝里
[1]村岡　達哉　[1]渡邊　真之　[1]池田　慧　[1]奥田　良
[1]小倉　高志

要旨：アミカシン硫酸塩吸入用製剤（amikacin liposome inhalation suspension: ALIS）による皮疹に対し，本邦で初めてALISの減感作療法を行い，再投与可能になった肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症の症例を経験したので報告する。患者は61歳女性，マクロライド耐性があり，標準治療に加えカナマイシンの筋注を行うも全身性の皮疹を認め，中止となった。中葉舌区切除術を行うも排菌は持続しており，患者の強い希望によりALISの導入を行ったが，カナマイシンと同様の皮疹を認め，投与中止となった。患者のALIS継続希望があったため，入院下でALISの減感作療法を開始した。抗アレルギー薬を併用しつつ，少量からALISを開始し，増量中に下腹部に限局性の皮疹を認めたが，ステロイド外用薬やH1受容体拮抗薬の追加により皮疹は消退した。ALISを通常用量まで増量したが皮疹の再燃はなく，退院後もALISを継続できた。マクロライド耐性の肺MAC症の場合，治療に難渋することが多いが，ALISによるアレルギーの既往があっても減感作療法により再投与が可能となる場合があり，今後の治療の選択肢の一つと考えられる。

キーワーズ：クラリスロマイシン耐性，MAC，ALIS，減感作療法

緒　　言

マクロライド系抗菌薬は肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症における化学療法において中心となる薬剤である。マクロライド耐性の肺MAC症は予後不良であるとされ，アミノグリコシド薬剤や手術なども治療の選択肢となるものの，治療に難渋することが多い[1]。以前にわれわれはカナマイシン（KM）の皮疹の既往があり，アミカシン硫酸塩吸入用製剤（ALIS）を投与し，同様の皮疹を呈した症例を報告したが[2]，その患者に対してALISの減感作療法を施行し，再投与が可能になった事例を経験したため，報告する。

症　　例

症　例：61歳，女性。

主　訴：喀痰，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，介護職。

現病歴：喀痰を主訴に2008年に近医を受診し，喀痰抗酸菌検査の培養より複数回 *Mycobacterium avium* が検出され，肺MAC症の診断となった。当初クラリスロマイシン（CAM），リファンピシン（RFP），エタンブトール（EB）の3剤で加療が開始されたが，肝機能障害があり，CAM 200 mg/日単剤で加療されていた。2015年8月より胸部X線写真で陰影が悪化したため，同年10月よりEBやRFPが追加されるも倦怠感により中止となり，再びCAM単剤に変更となっていた。同年11月に当院へ紹介受診となり，喀痰塗抹検査ではガフキー 5 号，培養検査では *M. avium* が検出された。CAM耐性（MIC 64 μg/mL）と判明したが，同年12月よりEB 750 mg/日，RFP 450 mg/

神奈川県立循環器呼吸器病センター [1]呼吸器内科，[2]薬剤部

連絡先：佐川　偲，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科，〒236–0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6–16–1
（E-mail: sagawa.8z30n@kanagawa-pho.jp）
（Received 31 Oct. 2023/Accepted 11 Dec. 2023）

日，CAM 800 mg/日の内服を行った。2017年夏頃に陰影が増悪したため，KMの筋注投与を行ったが，投与して2日後に体幹部の一部に丘疹を伴う広範囲の皮疹が出現し，薬疹と考えられたため，中止した。その後，2018年6月に姑息的に中葉舌区切除術を行い，一度排菌は陰性化したが，2019年10月に再度排菌を認め，CAMをシタフロキサシン（STFX）へ変更し，2022年10月にアジスロマイシン（AZM）を追加したが，排菌は持続していた。KMによる皮疹の既往があったが，本人希望もあり，ルパタジンフマル酸を併用下で2023年1月にALISの導入を行った。しかし，投与3日目にKM筋注製剤と同様の全身性の皮疹を認め，ALISの副作用と判断し，中止したところ皮疹は改善した。その後も排菌は持続しており，本人の強い希望もあったことから，副作用を十分に説明したうえで同年7月に入院下でALISの減感作療法を行う方針となった。

入院時現症：意識清明，身長158.7 cm，体重43.1 kg，Body Mass Index 17.11 kg/m^2，体温36.9℃，心拍数78回/分・整，呼吸数18回/分，血圧118/76 mmHg，SpO_2 96%（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，呼吸音清，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 1）：入院時喀痰検査：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。

胸部X線写真：両側下肺野を主体に結節影あり（Fig. 1a）。

胸部単純CT画像：左舌区に粒状影や結節影，気管支拡張を認める。右下葉に空洞病変あり（Fig. 1b）。

入院後経過：AZM，STFX，EBの内服を継続したうえで，ルパタジンフマル酸の内服を開始し，同日よりALISの吸入を開始した。初回は抗結核薬の減感作療法時の用量25 mgの半量であるALIS 12.5 mg/0.18 mLより開始し，3日ごとに増量とし，19日間で590 mg/8.40 mLとなるよ

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4410	/μL	TP	6.8	g/dL	Cr	0.54 mg/dL
neut	53.0	%	Alb	4.1	g/dL	Na	141 mEq/L
lymph	39.5	%	T-Bil	0.6	mg/dL	K	4.2 mEq/L
mono	6.8	%	AST	25	U/L	Cl	107 mEq/L
RBC	434×10^4	/μL	ALT	19	U/L	CRP	0.14 mg/dL
Hb	13.6	g/dL	LDH	196	U/L		
Hct	40.1	%	γ-GTP	25	U/L		
Plt	15.9×10^4	/μL	BUN	18	mg/dL		

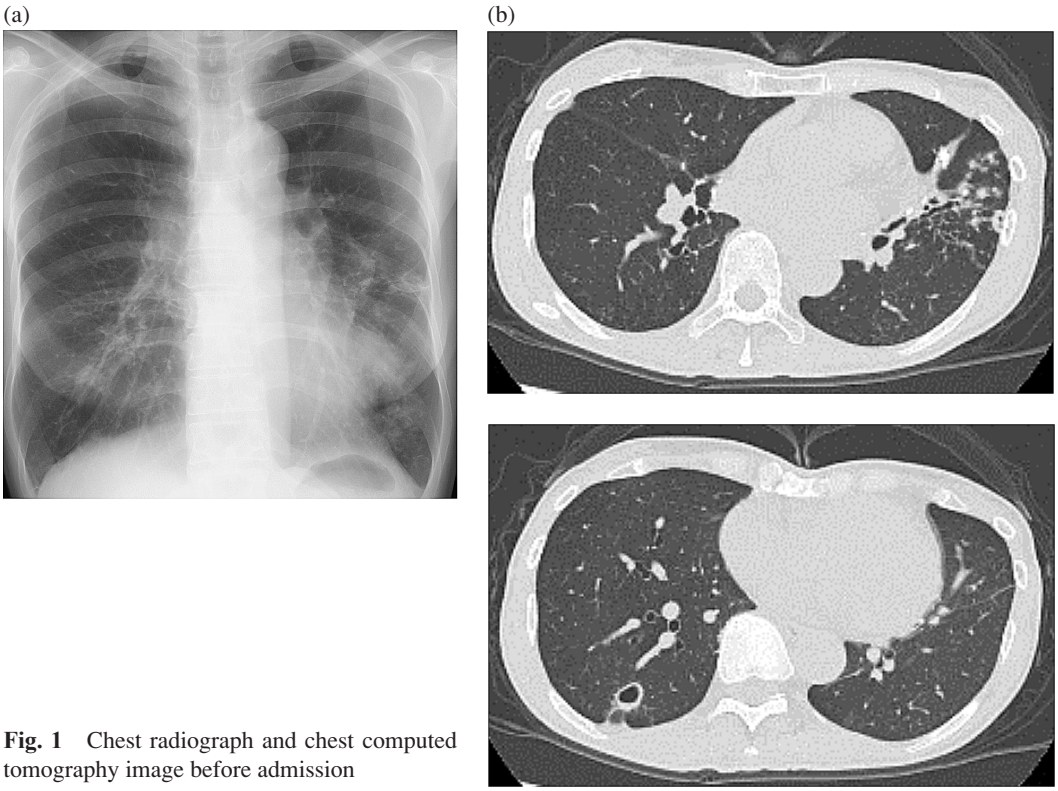


Fig. 1 Chest radiograph and chest computed tomography image before admission

Table 2　Schedule of desensitization therapy

病日	ALIS
1	12.5 mg/0.18 mL
4	25 mg/0.36 mL
7	50 mg/0.71 mL
10	100 mg/1.42 mL
13	195 mg/2.78 mL
16	300 mg/4.27 mL
19	590 mg/8.40 mL

ALIS: amikacin liposome inhalation suspension

う薬剤の用量を調整した（Table 2）。副作用は認めず，195 mg/2.78 mLまで増量していたが，第14病日に右下腹部に掻痒感を伴わない限局性の紅斑を認めたため，クロルフェニラミンマレイン酸の内服の追加やベタメタゾンの外用薬を塗布した。第15病日に左下腹部にも同様の限局性の紅斑を認めたが，その後は皮疹の拡大は認めず，消退傾向であった。第19病日より通常用量の590 mg/8.40 mLまで増量したが，皮疹は消退したため，クロルフェニラミンマレイン酸の内服やベタメタゾンの外用薬は終了とした。第24病日に退院となり，その後もALISは外来で通常用量で継続しえた。

考　　察

マクロライド耐性の肺MAC症は治療に難渋する場合が多く，予後不良であるとされる。CAM耐性の肺MAC症ではAMKの点滴治療や外科的治療を行うことにより排菌の陰性化が期待できるとされるが[3]，外科的治療ができる症例は限られている。肺MAC症においてガイドラインに基づく標準的な経口レジメンを6カ月間以上継続しても培養で排菌の陰性化が達成されない場合にALISの追加が推奨されている[4]。AMKの点滴製剤の場合，肺への浸透性が低く，腎毒性や聴覚障害が生じる点が問題であったが，ALISはリポソーム粒子に封入されているため，肺内に効率よく薬剤が到達し，全身毒性の軽減も期待できる[5]。有害事象としては気管支痙攣（21.5%），第8脳神経障害（15.1%），急性腎障害（3.2%），過敏性肺炎（2.7%）が報告されており，皮疹は5%以内とされる[6]。本症例ではKM筋注製剤による皮疹の既往があり，ALISによる皮疹はアミノグリコシド系薬剤の化学構造が類似しているためと考えられるが，ALISのリポソームによる影響も否定はできない。副作用によりALISを中止し，その後ALISを再開できる頻度は不明であるが，ALISによる喉頭炎を発症し，一度中断して症状改善後にALISを再開したところ，再燃を認めなかったという報告がある[7]。本症例では病勢のコントロールが十分にできず，KM筋注製剤やALISによる薬疹の既往があるため，使用できる薬剤が限られており，治療に難渋していた。またALISによる薬疹の既往があるため，減感作による再投与を行うかどうかは議論のあるところであるが，本人のALIS再開希望も強く，アナフィラキシーも含めた副作用を同意のうえ，入院下で少量から再開した。抗酸菌治療薬による減感作療法については以前から海外で検討されており[8,9]，本邦においても減感作療法の報告があるものの[10]，ALISに関する減感作療法の報告は初めてであり，今後の治療選択肢の一つになりうると考えられる。今回は抗結核薬の減感作の量を参考に用量を決定し，少量から緩徐にALISを増量としたが，より短期間での増量も可能かもしれない。またALISの皮疹以外の副作用の既往がある場合では減感作療法が可能かについては今後の検討課題である。

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）Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367–416.
2）石田有莉子，萩原恵里，村上陽亮，他：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の1例．結核．2023 ; 98 : 155–158.
3）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.
4）Daley CL, Laccarino 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.
5）Marras TK, Hassan M, Mange KC, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension clinical benefit-risk assessment for refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease. ERJ Open Research. 2022 8 : 00623-2021. doi: 10.1183/23120541. 00623–2021
6）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.
7）Morita A, Namkoong H, Hosoya M, et al.: Laryngitis after inhalation of liposomal amikasin. Clinical Case Reports. 2022 ; 10 (2) : e05350. doi: 10.1002/ccr3.5350
8）Cernandas JR, Brockow K, Romano A, et al.: General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity — a consensus statement. Allergy. 2010 ; 65 : 1357–1366.
9）Holland CL, Malasky C, Ogunkoya M, et al.: Rapid oral

desensitization to isoniazid and rifampin. Chest. 1990 ; 96 : 1518–1519.
10）佐々木結花, 倉島篤行, 森本耕三, 他：抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験. 結核. 2014 ; 89 : 797–802.

表紙（目次）にもどる

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液による薬剤性肺障害をきたした肺*Mycobacterium avium* complex症の1例

[1]石戸谷美奈 [1]當麻 景章 [2]糸賀 正道 [3]白鳥 俊博
[1]田中 佑典 [1]中鉢 敬 [1]小田切 遥 [1]布村 恭仁
[1]田坂 定智

要旨：症例は72歳，女性。X−33年より気管支拡張症を指摘され，X−9年に肺*Mycobacterium avium* complex（MAC）症の診断となった。治療目的に当科紹介となり，リファンピシン，エタンブトール，クラリスロマイシンによる化学療法が開始された。一旦喀痰培養陰性化が得られたが，有害事象による治療中止後に排菌が再開した。X−1年9月にリファブチン，クラリスロマイシン，シタフロキサシンおよびアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）を開始し，同年11月には喀痰培養陰性化が得られた。X年2月より呼吸器症状の悪化はないものの，倦怠感，体重減少が出現し，X年4月のCTでは肺野に小葉中心性粒状影を対称性，広範に認めた。気管支鏡検体からMACは検出されず，気管支肺胞洗浄ではリンパ球，好中球分画の上昇，経気管支肺生検で気道への慢性炎症細胞浸潤を認めた。ALISの中止により，症状，画像所見の改善が得られ，ALISによる薬剤性肺障害と診断した。気管支鏡検査が実施されている症例は限られており，本病態を把握するうえで重要な症例と思われ，報告する。
キーワーズ：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液，薬剤性肺障害，肺MAC症

緒　　言

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（amikacin liposome inhalation suspension: ALIS）は2021年に難治性肺*Mycobacterium avium* complex（MAC）症に対して適用承認されたが，有害事象として過敏性肺炎が報告されている。今回，ALIS導入7カ月後に肺野陰影が出現し，気管支鏡検査所見などからALISによる薬剤性肺障害と診断した1例を経験した。気管支鏡検査が実施された報告は限られており，文献的考察を加えて報告する。

症　　例

症　例：72歳，女性。
主　訴：全身倦怠感，体重減少。
既往歴：62歳，子宮体癌に対して手術施行。
合併症：Sjögren症候群，排尿障害（術後合併症）。
生活歴：喫煙歴はなし。職業は会社経営で粉塵曝露はなし。海外渡航やペット飼育歴はなし。
家族歴：特記事項なし。

現病歴：X−33年に気管支拡張症と診断され，近医に通院していた。X−9年に喀痰検査で*Mycobacterium avium*が繰り返し検出され，症状や画像所見の悪化も認めたため当科紹介となった。経過中に乾燥症状，高γグロブリン血症，尿細管性アシドーシスを認めてSjögren症候群の診断が得られている。なお，気管支拡張に関しては肺MAC症によるものか，Sjögren症候群によるものかの判別は困難だが，明らかな間質性肺炎は認めなかった。肺MAC症に対してはX−8年6月よりリファンピシン（rifampicin: RFP）450 mg，エタンブトール（ethambutol: EB）750 mg，クラリスロマイシン（clarithromycin: CAM）800 mgによる化学療法を開始した。治療開始4カ月目で喀痰培養陰性化が得られたが，1年4カ月目でEBによる視力障害が出現したため治療を中止した。その後，3カ月（X−6年2月）で再燃したが，EBが視力障害で使用できない

弘前大学医学部附属病院[1]呼吸器内科・感染症科，[2]感染制御センター，[3]高度救命救急センター
連絡先：石戸谷美奈，弘前大学医学部附属病院呼吸器内科・感染症科，〒036−8562 青森県弘前市在府町5
（E-mail: m12241amn@gmail.com）
（Received 14 Dec. 2023/Accepted 19 Dec. 2023）

こともあり，経過観察となっていた。X－2年6月の胸部CTでは陰影の悪化を認め，喀痰培養に加え，塗抹検査からも菌が検出され，同年7月よりRFP 450 mg，CAM 800 mg，シタフロキサシン（sitafloxacin: STFX）100 mgの3剤で治療を再開した。しかし，喀痰培養陰性化は得られず，治療効果は乏しいと判断し，治療開始9カ月で中止した。この時点でCAMに対する感受性は保たれていた。X－1年9月よりリファブチン（rifabutin: RBT）150 mg，CAM 800 mg，STFX 100 mg，ALIS 590 mgによる4剤治療を行い，X－1年11月（ALIS導入2カ月目）で喀痰培養陰性化が得られた。X年2月（ALIS導入5カ月目）より全身倦怠感と体重減少を認め，X年4月（ALIS導入7カ月目）には胸部CTで両肺に広範で対称性の小葉中心性粒状影が出現したため，精査を行った。

身体所見：身長156 cm，体重41 kg，BMI 16.8 kg/m^2。体温37.1℃。脈拍73/分，整。血圧120/74 mmHg。呼吸数15/分，SpO_2 96%（室内気）。口腔内やや乾燥。齲歯なし。表在リンパ節触知せず。心音整，心雑音なし。肺音両肺でcoarse crackles を聴取。

血液検査所見（Table 1）：高γグロブリン血症に加え

Table 1 Laboratory data

Hematology			Biochemistry			Serology		
WBC	5720	/μL	TP	9.5	g/dL	CRP	0.20	mg/dL
Neut	60.8	%	Alb	3.8	g/dL	IgG	2771	mg/dL
Lymph	28.3	%	T-Bil	0.9	mg/dL	IgG4	15	mg/dL
Mono	6.6	%	AST	45	U/L	IgA	357	mg/dL
Eos	4.0	%	ALT	31	U/L	IgM	89	mg/dL
Baso	0.3	%	LDH	216	U/L	RF	88	U/mL
RBC	385×10^4	/μL	γ-GTP	27	U/L	ACPA	0.7	U/mL
Hb	11.8	g/dL	BUN	13	mg/dL	MPO-ANCA	(－)	
Plt	23.0×10^4	/μL	Cre	0.55	mg/dL	PR3-ANCA	(－)	
			Na	136	mmol/L	ANA	1280	×
Coagulation			K	4.0	mmol/L	Speckled	1280	×
PT-INR	0.94		Cl	101	mmol/L	Nucleolar	640	×
APTT	28.3	Sec	KL-6	395	U/mL	SS-A	(＋)	
Fib	495	mg/dL				SS-B	(＋)	
FDP	2.5	μg/mL				T-spot	(－)	

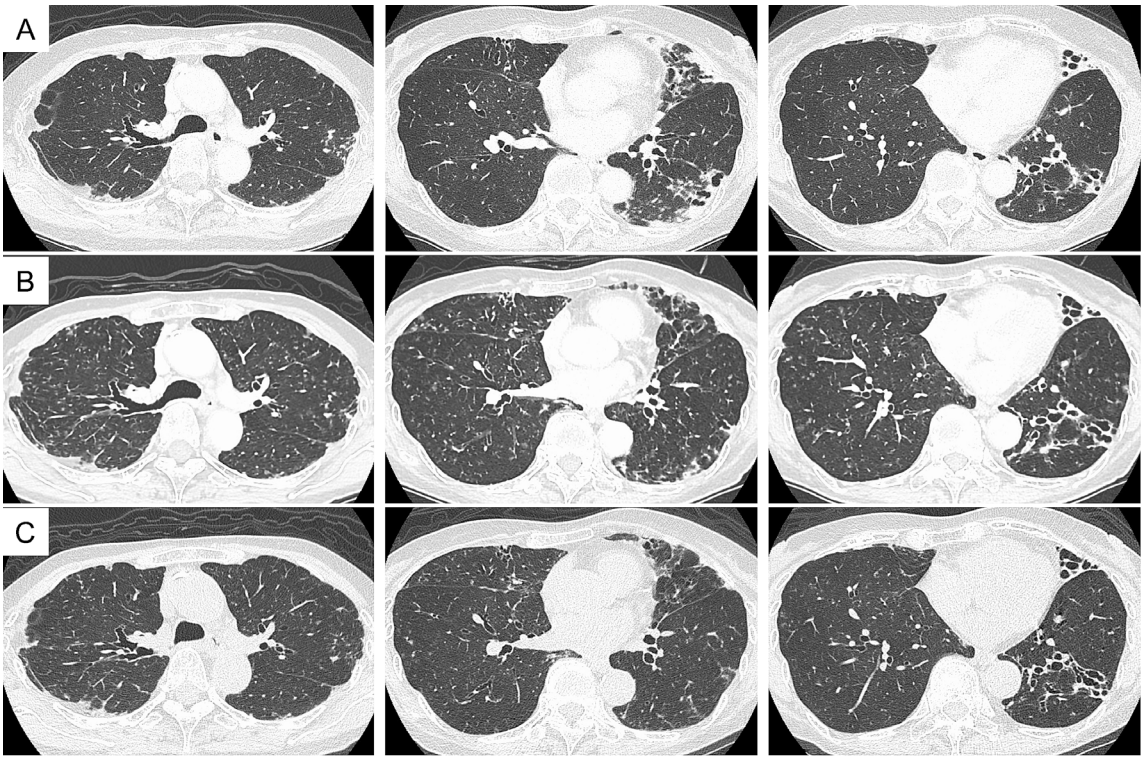


Fig. 1 (A) High-resolution CT scan before the start of ALIS. (B) High-resolution CT scan 7 months after starting ALIS shows diffuse granular opacities. (C) 7 months after discontinuing ALIS, the bilateral diffuse granular opacities improved.

て，抗核抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体が検出された。KL-6は基準値内であった。

胸部CT：ALIS導入前（Fig. 1A）には，左肺上葉，舌区や下葉などに限局した粒状影，気管支拡張，浸潤影を認める。ALIS導入7カ月時（Fig. 1B）では，左舌区の浸潤影は改善しているものの，両肺に広範で対称性の小葉中心性粒状影が新たに出現している。

経　過：X年4月19日に気管支鏡検査を施行した。右中葉より気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）を施行し，75/150 mLを回収した。BAL液では，細胞数2.88×10^5/mL，Lymph 35%，Neut 29%と上昇しており，CD4/CD8比は0.58であった（Table 2）。また，抗酸菌検査で有意菌は検出されず，細胞診はclass Ⅰであった。経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）では，気管支にリンパ球などの慢性炎症細胞浸潤を認めたが，胞隔炎，肉芽腫など特異的所見は得られなかった（Fig. 2）。経過よりALISによる薬剤性肺障害を考えて中止したところ，その後は症状，胸部X線写真の改善を認めた。ALIS中止後7カ月時（X年11月）に施行したCT（Fig. 1C）では肺野に広範に認めていた小葉中心性粒状影は消退していた。肺MAC症に関してもRBT，CAM，STFXの3剤を継続し，喀痰培養陰性化が維持され，病状は安定している。

考　　察

本症例は難治性肺MAC症に対してALISを導入し，導入7カ月後で両肺に広範で対称性の小葉中心性粒状影をきたした。鑑別診断としてMACの増悪や混合感染などの感染症，出血，Sjögren症候群による気道病変なども考えられたが，気管支鏡検査で有意菌が検出されず，発症時期[1]，画像所見[2]，BAL所見[3]など既報と矛盾しないことより，ALISによる薬剤性肺障害（過敏性肺炎パターン）と診断した。ALISの中止により改善が得られ，喀痰培養陰性化が導入2カ月で得られていたが，再燃なく経過している。

ALISは本邦では2021年に難治性肺MAC症に対して承認された。CONVERT試験においてガイドラインに基づいた多剤併用療法にALISを追加することにより，投与6カ月目までの喀痰培養陰性化率が有意に改善することが示されている（ALIS 29.0% vs プラセボ8.9%）[4]。毒性に関しては，吸入用薬剤であることから注射薬でみられる腎機能障害や第8脳神経障害などの有害事象が少ないという利点がある一方で，発声障害や咳嗽，呼吸困難などの気道・呼吸器系の副作用が問題となる[5]。特に，過敏性肺炎はCONVERT試験において3.1%[4]，Moritaらによる国内の検討においては11例中2例（18.2%）[1]とされているが，その臨床像に関して詳細な報告はされていない。本例は，CTで両肺に広範で対称性の小葉中心性粒状影を認めて過敏性肺炎と同様の像を呈したが，TBLBで得られた病理像やKL-6は過敏性肺炎と合致するものではなく，薬剤性肺障害（過敏性肺炎パターン）と考えた。なお，KL-6に関しては薬剤性肺障害（過敏性肺炎パターン）で上昇しにくいことが報告されており，本例もそれに合致すると考える[6]。

ALISは専用の吸入装置を用いることにより主な肺MAC症の感染部位である肺末梢気道や肺胞に効率的に薬剤を到達させ[7]，さらにリポソーム技術により主要な感染細胞であるマクロファージへの取り込みを促進するとされている[8]。このリポソーム技術を用いた吸入用抗菌薬はアミカシン以外にもトブラマイシン，シプロフロキサシンなどが使用されているが，いずれも同様の過敏性肺炎が有害事象として報告されており[9]，抗菌成分よりもリポソーム化が発症に関与している可能性がある。Takaoらは ALIS投与により器質化肺炎をきたした症例を報告しているが，TBLBでは肉芽腫がなく，組織への脂肪沈着を伴う炎症細胞浸潤が確認された。また，その後にア

Table 2　Bronchoalveolar lavage fluid findings

Recovery (75/150 mL)	
Cell	2.88×10^5 /mL
Neutrophil	29 %
Lymphocyte	35 %
Eosinophil	2 %
Basophil	0 %
Macrophage	34 %
CD4/CD8	0.58
Acid-Fast bacteria	−
Cytology	Class Ⅰ

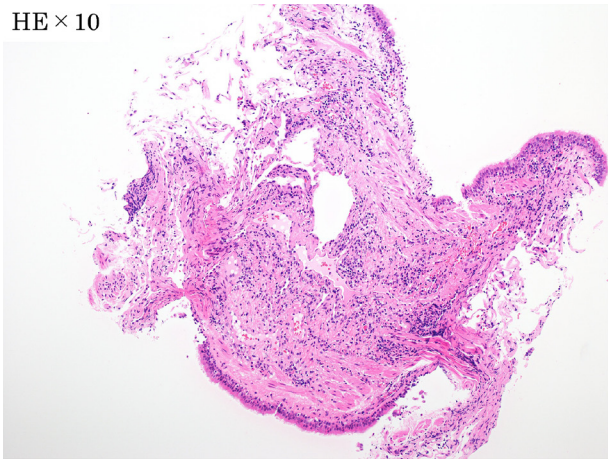


Fig. 2　Histopathological examination of the transbronchial lung biopsy specimen shows infiltration of chronic inflammatory cells mainly composed of lymphocytes within the bronchi. Alveolitis was not significant, and no granulomatous change was observed in the examined area.

ミカシン静注薬を投与したが，器質化肺炎などの肺の炎症性変化はきたさなかったと報告している[3]。本例では採取組織がパラフィン包埋されており脂肪染色が実施できなかったが，肉芽腫を認めないのは同様であった。

ALISによる薬剤性肺障害の診断は，感染症の増悪や出血などとの鑑別が容易でないうえに，難治性肺MAC症の重要な治療薬であるALISの使用機会を失う可能性があり，慎重かつ正確に行われる必要がある。診断には，他疾患の除外，曝露期間との関連に加えて，既報の臨床像との類似性も重要となるが，現時点でALISによる肺障害に関する報告は非常に限られている[2)3)10)]。薬剤性肺障害のリスク因子としては，年齢60歳以上，既存の肺病変，肺手術後，呼吸機能の低下，酸素投与，肺への放射線照射，抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法，腎障害などが挙げられるが[11]，ALISによる薬剤性肺障害のリスクファクターに関しては，症例が集積されておらず，報告されていない。本例はSjögren症候群を合併していた。われわれが検索したかぎりでは自己免疫疾患を合併したALISによる薬剤性肺障害の報告はなかったものの，何らかの免疫異常を有している患者ではALISによる薬剤性肺障害発症のリスクとなりうると考えられた。発症時期に関しては，Moritaらの報告ではいずれも投与開始後50日以降の発症で本例も同様であったが[1]，投与後数週間での報告もあり[2)10)]，いずれの期間も注意を要する。KL-6に関しては本例では正常であったが，上昇していた報告もある[2]。ただし，血清KL-6については肺MAC症の病勢を反映するとの報告もあり[12]，その解釈には注意を要する。気管支鏡検査の所見に関しては，これまでに1例のみ報告されている[3]。BAL液では本例と同様にリンパ球，好中球分画の上昇がみられたが，CD4/CD8比が上昇していたのは本例と異なっていた。また，TBLBに関しては前述のとおりであった。予後に関しては死亡例の報告はなく，本例と同様にALIS中止のみで改善を認めた報告が多く[2)3)10)]，予後は良好と思われる。一方，再投与での再燃も報告されており再開は難しいと考えられる[10]。

結　　語

ALISによる薬剤性肺障害の1例を経験した。有害事象の報告としては，決して稀ではないと考えられるが，臨床像に関しては情報が限られており，症例の集積による病態解明が望まれる。

本論文の要旨は第147回日本結核・非結核性抗酸菌症学会東北支部学会（2023年9月2日）にて発表した。

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

1）Morita A, Namkoong H, Yagi K, et al.: Early-Phase Adverse Effects and Management of Liposomal Amikacin Inhalation for Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Real-World Settings. Infect Drug Resist. 2022 ; 15 : 4001–4011.

2）Kidogawa M, Yamasaki K, Nemoto K, et al.: Liposomal Amikacin Inhalation Suspension-induced Pneumonitis. Intern Med. 2022 ; 61 (16) : 2547–2549.

3）Takao D, Takeda K, Takazono T, et al.: A case of drug-induced organizing pneumonia caused by amikacin liposome inhalation suspension. J Infect Chemother. 2023 ; 29 (8) : 806–808.

4）Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018 ; 198 (12) : 1559–1569.

5）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.

6）Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al.: Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax. 2003 ; 58 : 872–5.

7）Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, et al.: Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. Clin Microbiol Rev. 2016 ; 29 (3) : 581–632.

8）Li Z, Zhang Y, Wurtz W, et al.: Characterization of nebulized liposomal amikacin (Arikace) as a function of droplet size. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008 ; 21(3) : 245–254.

9）Bassetti M, Vena A, Russo A, et al.: Inhaled Liposomal Antimicrobial Delivery in Lung Infections. Drugs. 2020 ; 80 (13) : 1309–1318.

10）Hashimoto K, Nii T, Sumitani H, et al.: Diagnosis and Management of Drug-Induced Interstitial Lung Disease Associated with Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Refractory *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Case Report. Infect Drug Resist. 2023 ; 16 : 6629–6634.

11）日本呼吸器学会：「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版2018」，メディカルレビュー社，2018, 1–11.

12）Asakura T, Kimizuka Y, Nishimura T, et al.: Serum Krebs von den Lungen-6 level in the disease progression and treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Respirology. 2021 ; 26 : 112–119.

表紙（目次）にもどる

早期からの集学的治療により喀痰培養陰性化を得た線維空洞型肺 *M. avium* 症の 1 例

遠藤　卓人　藤野　直也　今野　周一　竹田　俊一
小野　祥直　佐野　寛仁　伊藤　辰徳　山田　充啓
杉浦　久敏

要旨：症例は61歳女性。湿性咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部異常陰影を指摘されたため紹介された。喀痰抗酸菌検査では蛍光染色法陽性，*Mycobacterium avium* が培養同定され，CAM，AMK に感性だった。胸部CTでは，右中下葉に小葉中心性粒状病変および多発する空洞病変を認めた。精査の結果，肺空洞病変をきたす他の疾患は否定され，線維空洞型肺 *M. avium* 症と診断した。当初より化学療法のみでの喀痰培養陰性化は困難と判断し，A病院呼吸器外科に相談のうえ，CAM，STFX，RFP，AMK による術前化学療法を実施後，右中下葉切除術を施行した。術後より喀痰培養は陰性化した。術後 2 年間 CAM，STFX，RFP を投与し，現在まで再発なく経過している。線維空洞型肺 *M. avium* 症における喀痰培養陰性化の達成には，診断後早期から外科治療を検討すべきである。

キーワーズ：肺MAC症，肺NTM症，*Mycobacterium avium*，線維空洞型肺 *M. avium* 症，化学療法，外科治療

緒　　言

肺非結核性抗酸菌症（NTM: non-tuberculous mycobacteriosis）は結節・気管支拡張型と線維空洞型に大別される。線維空洞型の場合，化学療法単独では病勢コントロールに難渋する場合が多く，必要に応じ外科治療を併用するように推奨されている[1)2)]。しかし，外科治療を実施すべき明確なタイミングは示されておらず，大半は主治医の臨床経験に基づいて判断される。今回，線維空洞型肺 *M. avium* 症に対し早期に外科治療を実施したことで，喀痰培養陰性化を達成した 1 例を経験したので，文献的考察と共に報告する。

症　　例

患　者：61歳，女性。

主　訴：湿性咳嗽。

既往歴：45歳本態性高血圧症。

喫煙歴：現喫煙 5 本/日（20歳～）。

社会生活歴：スーパーの販売員。ガーデニング等の趣味はない。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X－1 年，湿性咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部異常陰影を指摘されたが精査希望なく経過観察されていた。X年10月，病変の拡大を認めたため当科に紹介された。

現　症：身長154 cm，体重46 kg，BMI 19.4 kg/m^2。体温36.5℃，血圧125/76 mmHg，脈拍78/分 整，SpO_2 97%（室内気）。理学所見で明らかな異常はない。

検査所見（Table 1）：喀痰抗酸菌検査では塗抹陽性，*M. avium* が培養で 3 度同定され，クラリスロマイシン（clarithromycin: CAM），アミカシン（amikacin: AMK）に感性である。抗MAC抗体は10 U/mL以上，赤血球沈降速度は66 mm/時と亢進しているが，その他の感染症検査，免疫学的検査，腫瘍マーカーでは有意な異常を認めない。呼吸器機能検査では拘束性換気障害を認める。

画像所見：胸部X線写真では右中下肺野に多発小結節

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

連絡先：遠藤卓人，東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野，〒980–8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1–1　医学部 3 号館10階呼吸器内科医局
（E-mail: takuto-endo@rm.med.tohoku.ac.jp）
（Received 15 Nov. 2023/Accepted 26 Jan. 2024）

および粒状，すりガラス陰影を認める（Fig. 1A）。胸部CTでは，右下葉を中心に，気管支壁肥厚および小葉中心性粒状病変を伴う，多発する不整な空洞病変を認める（Fig. 1B）。右肺上葉，および左肺には病変はない。

臨床経過（Fig. 2）：胸部画像所見，喀痰培養の結果から，線維空洞型肺*M. avium*症と診断した。X年11月より，標準治療に準じてCAM 800 mg，エタンブトール（ethambutol: EB）750 mg，リファンピシン（rifampicin: RFP）450 mgを1剤ずつ1週間毎に順次開始した。RFPを追加後，薬疹を認めたため，一旦化学療法を休止した。RFPを被疑薬と考え，CAMとEBを同時に開始したところ，再び薬疹を認めたため，化学療法を再度休止した。薬疹の改善後，CAMを再開し薬疹を生じなかったことからEBによる薬疹と判断した。X＋1年1月，シタフロキサシン（sitafloxacin: STFX），RFPを順次追加した。

初診時から化学療法のみでは喀痰培養陰性化は困難であると考え，化学療法を再開した段階でA病院呼吸器外科に紹介し，X＋1年6月に手術を行う方針となった。そこでX＋1年3月より週3回のAMK 500 mg点滴を開始した。化学療法再開から4カ月後のCTで，右下葉の空洞病変はやや縮小しており部分的な画像上の改善は認められていたが（Fig. 1D），喀痰抗酸菌塗抹・培養陽性が持続しており，化学療法単独では培養陰性化を達成するのは困難であると考え，当初の予定どおり菌量減少目的に外科治療を施行する方針とした。

6月に右中下葉切除術を施行，手術1カ月後に採取した3度の喀痰で培養陰性持続を確認した。病理組織では，内部に乾酪壊死を伴う広範な類上皮肉芽腫を認め，Ziehl-Neelsen染色陽性で肺*M. avium*症に矛盾しない所見だった。手術摘出時の組織培養では*M. avium*が検出され，CAMのMICは1 μg/mLであったため，同薬剤への感受性は保たれていた。以上から術後2年間はCAM，STFX，RFPによる化学療法を継続する方針とし，X＋3年6月に治療を終了した（Fig. 3）。その後1年経過しているが，現在まで再発を認めない。

考　察

肺MAC症の化学療法では，多剤併用療法が標準とされており，線維空洞型あるいは重度の気管支拡張所見を伴う場合にはCAM，RFP，EBの3剤連日投与と，アミノグリコシド注射薬（AMKまたはストレプトマイシン）の併用が推奨されている[1)]。本症例では，EBによる薬疹

Table 1 Laboratory findings at the first visit

【Hematology】			【Serology】			【Sputum culture】	（−）
WBC	8900	/μL	ANA	＜40		【Sputum cytology】	Class II
Neu	87.6	%	RF	＜5.0	IU/mL	【Lung function test】	
Lym	8.9	%	anti-CCP	＜5.0	U/mL	SVC	1.64 L (61.9%)
Mon	3.1	%	C-ANCA	＜1.0	IU/mL	FEV_1	1.30 L (63.7%)
Eos	0.2	%	P-ANCA	＜1.0	U/mL	FEV_1/FVC	79.3 %
RBC	461×10⁴	/L	IgG	1601	mg/dL	FRC	2.18 L (103.8%)
Hb	13.7	g/dL	IgA	202	mg/dL	RV	1.60 L (101.3%)
Ht	41.3	%	IgM	51	mg/dL	TLC	3.24 L (84.4%)
Plt	31.9×10⁴	/μL	CEA	1.1	ng/mL	RV/TLC	161.1 %
【Erythrocyte sedimentation rate】	66	mm	CYFRA	1.2	ng/mL	D_{LCO}'	12.8 mL/min/mmHg (96.7%)
【Biochemistry】			proGRP	16.5	pg/mL	D_{LCO}/VA	128.7 %
TP	7.9	g/dL	【Infection】				
Alb	4.2	g/dL	QFT	（−）			
T-Bil	0.8	mg/dL	anti-MAC	＞10	U/mL		
γGTP	27	U/L	β-D-G	＜6	pg/mL		
AST	24	U/L	Candida antigen	（−）			
ALT	15	U/L	Aspergillus antigen	0.6			
LDH	202	U/L	Aspergillus precipitating antibody	（−）			
BUN	11	mg/dL	Cryptococcus antigen	（−）			
Cr	0.44	mg/dL	HIV antibody	（−）			
UA	3.8	mg/dL	【Sputum examination of acid-fast bacilli】				
Na	139	mmol/L	Fluorescence microscopy	3＋			
K	3.7	mmol/L	Culture	*M. avium*			
Cl	101	mmol/L	Antimicrobial susceptibility	MIC (μg/mL)			
Ca	9.6	mg/dL	CAM	0.06			
T-cho	203	mg/dL	AMK	2			
CRP	0.93	mg/dL					
HbA1c	5.8	%					
BNP	44.6	pg/mL					

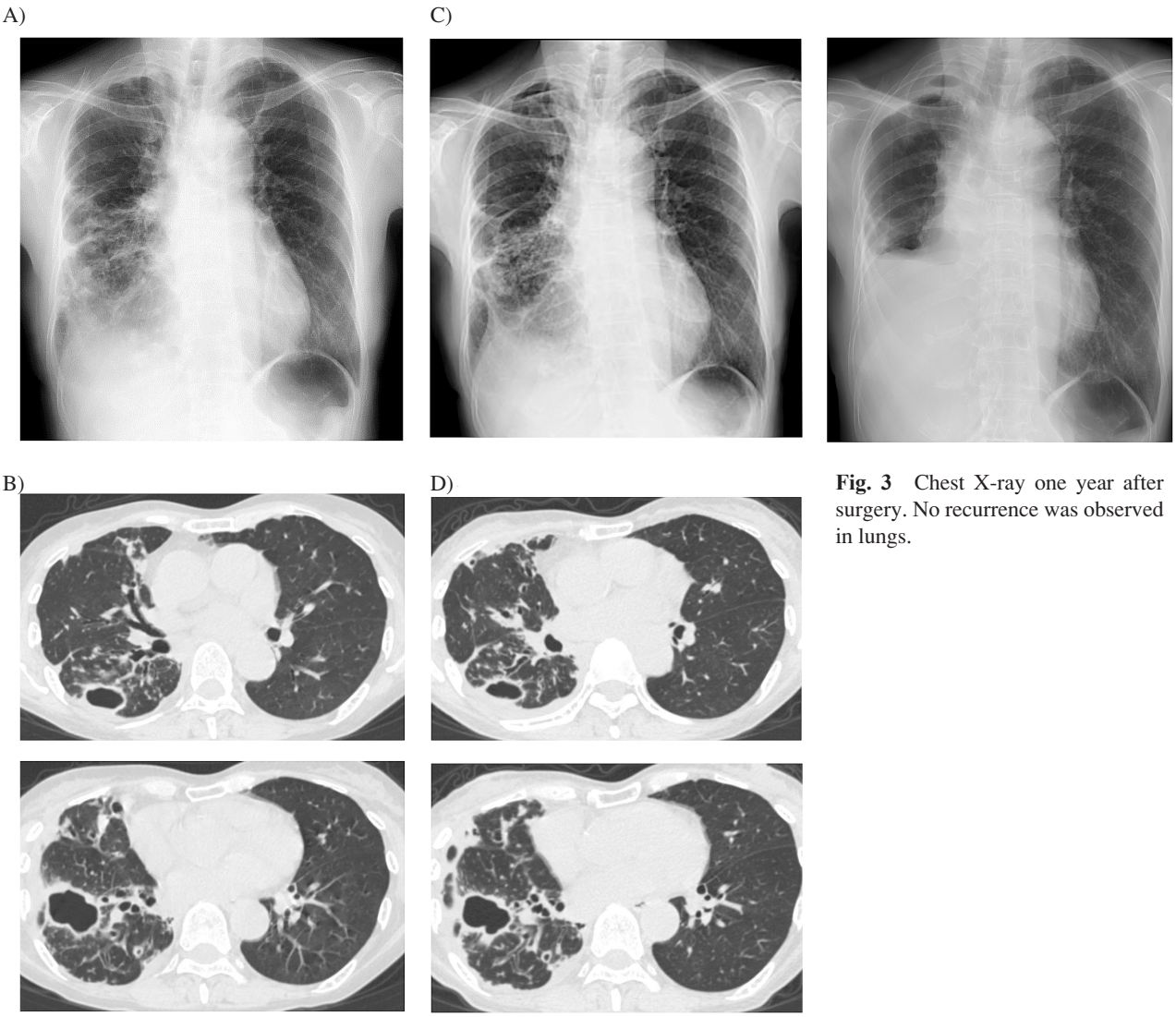


Fig. 1 Chest X-ray and CT of chest at the first visit (A, B) and before surgery (C, D). Cavity lesions in the right lower lobe of lung slightly improved until surgery.

Fig. 3 Chest X-ray one year after surgery. No recurrence was observed in lungs.

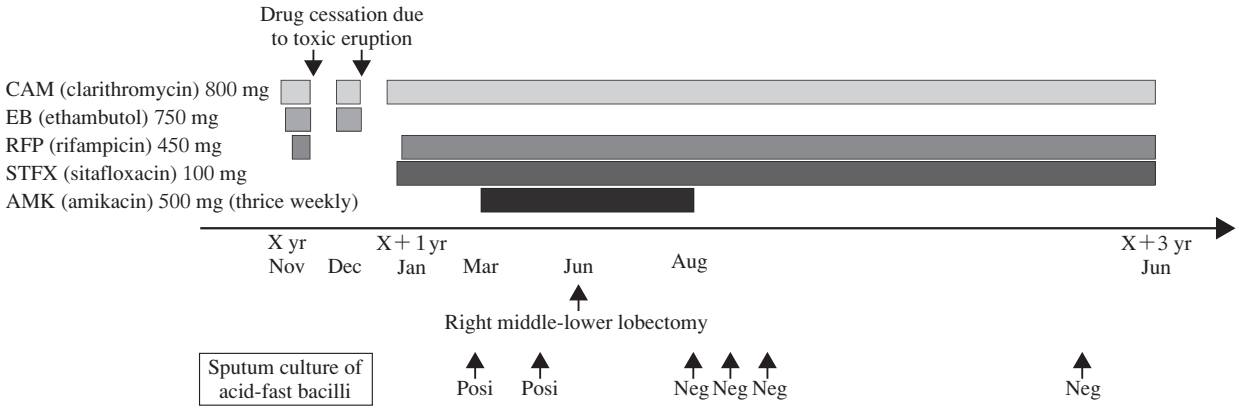


Fig. 2 Clinical course of this patient with *M. avium* lung disease.

をきたしたため，CAM，STFX，RFPの3剤連日投与と，週3回のAMK点滴による化学療法を行った。

線維空洞型をはじめとする重症肺MAC症の治療内容について，化学療法単独の場合，①空洞病変や重度の気管支拡張病変内は抗菌薬の移行性が乏しい[2]，②気道破壊病変は菌の温床となるため，悪化や再発のリスクが高まる[3]，といった問題点があり，外科手術の検討も推奨されている[1)4)]。既報では，化学療法単独の場合は，治療後の培養陰転化率が34～65%[5)～8)]，再発率が17～48%[9)～12)]であったのに対し，外科治療を併用した場合，術後の培養陰転化率が93%，再発率が9%と報告されている[13)]。難治性肺MAC症に対する外科治療の明確な適応基準は示されていないが，空洞病変，薬剤抵抗性，血痰等の重篤な合併症など宿主要因が手術適応の判断因子として考えられている[14)]。近年，*Mycobacterium avium* tandem repeats-variable number tandem repeat（MATR-VNTR）型等の菌体の遺伝学的要因が，治療反応性に影響を与えることが明らかにされてきた[15)]。今後，このような化学療法抵抗株感染症例に対して積極的に外科治療を検討すべきかどうかも含め，外科治療の適応に関する臨床研究が求められる。

このように肺NTM症の病勢のコントロールや再発抑制において外科治療の有効性が示されている一方，外科治療のタイミングを逸してしまう症例がしばしば存在する。その要因としては，①外科治療の適応やタイミングに関する明確なガイドラインが存在しない，②症状が軽微，あるいは認めない患者も多く，外科治療を提案しづらい，③肺NTM症患者に対する外科手術の症例数が限られておりトレーニングの機会に限りがある，④肺NTM症の外科手術では気管支断端瘻など管理に難渋する術後合併症があり，本邦でも肺NTM症の手術療法を行っている施設が限られているなどの点が挙げられる。

肺NTM症に対する外科治療の安全性の情報が蓄積され始めていることに加え[16)17)]，化学療法開始から外科治療導入までの期間が長くなるほど，術後の再発率が悪化する報告[18)]があることから，外科治療が必要な症例を見極め，それをいかに迅速に導入できるかが重要であり，肺NTM症に対する外科的治療の標準化，および均てん化が求められる。

術前・術後の化学療法の期間に関しても様々な報告がなされているが，外科治療の指針[19)]では，術前最低3～6カ月，術後は1年以上が妥当とされている。本症例では，術前に約5カ月，術後は摘出組織の培養検査が陽性の場合の再発率が有意に高い[18)]ことを考慮して，約2年間化学療法を実施し，1年以上再発なく経過している。

結　　語

本症例は，右中下葉に限局した線維空洞型の肺*M. avium*症であり，当初から化学療法単独では喀痰培養陰性化を達成するのは困難と考え，診断後早期から集学的治療を行ったことが治療成功に寄与したと考えられる。

本論文の要旨は，第115回日本呼吸器学会東北地方会（2022年9月10日）で発表した。

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

文　　献

1）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：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．結核．2023；98：177–187.
2）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.
3）Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al.: Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet. 2002；360：528–534.
4）Diel R, Ringshausen F, Richter E, et al.: Microbiological and clinical outcomes of treating non-*Mycobacterium avium* complex nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2017；152：120–142.
5）Haworth CS , Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017；72 (Suppl 2)：ii1-ii64.
6）Kwak N, Park J, Kim E, et al.: Treatment outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017；65：1077–1084.
7）Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al.: Microbiologic outcome of interventions against *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review. Chest. 2018；153：888–921.
8）Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, et al.: *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J. 2019；54 (1)：1801991.
9）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；59：2972–2977.
10）Min J, Park J, Lee YJ, et al.: Determinants of recurrence

after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19 : 1239–1245.
11）Moon SM, Jhun BW, Baek SY, et al.: Long-term natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Respir Med. 2019 ; 151 : 1–7.
12）Shin SH, Jhun BW, Kim SY, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung diseases caused by mixed infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e01105–18.
13）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 : 763–777.
14）Moro H, Kikuchi T: Clinical Aspects of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis. Intern Med. 2022. doi: 10.2169/internalmedicine.4361–19.
15）Kikuchi T, Kobayashi Y, Hirano T, et al.: *Mycobacterium avium* genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. Clin Microbiol Infect. 2014 ; 20 : 256–262.
16）山田勝雄，蒔田采佳，安田あゆ子，他：高齢者肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の適応と成績．日呼吸誌．2021 ; 10 : 323–329.
17）Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. Ann Thorac Surg. 2013 ; 96 : 287–291.
18）山田勝雄，安田あゆ子，関　幸雄，他：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療後の再燃再発に影響する因子の検討．結核．2017 ; 92 : 451–457.
19）日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針．結核．2008 ; 83 : 527–528.

表紙（目次）にもどる

質量分析法で同定し，多剤併用療法が奏効している肺 *Mycobacterium abscessus* 症の 1 例

塩谷梨沙子　徐　東傑　川口　陽史　千葉　茂樹
清水川　稔　三木　誠

要旨：症例は80歳女性。胸部異常陰影を指摘され当科紹介となった。CTでは気管支拡張，多発結節影を認めた。喀痰塗抹はガフキー 2 号で，抗酸菌培養株検体のDNA-DNAハイブリダイゼーション法では菌種を同定できず，質量分析法（MALDI-TOF MS）により *M. abscessus* を 2 回同定した。ブロスミックRGM®による薬剤感受性試験でCAM耐性誘導のある亜種，*M. abscessus* subsp. *abscessus* と判定した。入院してIPM/CS，AMK，STFX，LZD，CAMで治療を開始した。副作用が出現しIPM/CSは中止した。維持期はAMKを週 2 回点滴に切り替えてその他薬剤を継続し，画像所見の改善，喀痰培養陰性化がみられた。マクロライド耐性の *M. abscessus* species症は薬剤の選択も含め治療が困難なことが多いが，感受性検査も含めた的確な亜種同定と適切な強化・維持療法の実施が予後を改善する可能性がある。

キーワーズ：*Mycobacterium abscessus*，MALDI-TOF MS，マクロライド誘導耐性，亜種，治療

緒　　言

肺 *M. abscessus* species症は日本で近年急増しており，非結核性抗酸菌症の中でも最も難治とされるため対策が急がれる。近年導入されたマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計（MALDI-TOF MS）により多くの菌種を高精度に同定することが可能となった。亜種の鑑別は迅速発育菌用薬剤感受性試験を用いて行うことができる。ATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドライン2020[1]を基に成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解が改定されており[2]，肺 *M. abscessus* species症についても診断・治療の指針が新しくなっているため参考にした。今回，菌種同定や薬剤選択に苦慮したが，多剤併用療法が奏効している肺 *M. abscessus* 症の 1 例を報告する。

症　　例

症　例：80歳，女性。

主　訴：咳嗽。

既往歴：48歳，子宮摘出術。50歳代，高血圧，発作性心房細動，慢性胃炎，不安神経症。75歳，甲状腺腫。

生活歴：喫煙歴や飲酒歴はない。専業主婦。家庭菜園にてキュウリを栽培。6 人暮らしで抗酸菌症既往のある者はいない。

現病歴：X年 5 月，他科通院中に胸部X線写真で両側異常陰影を指摘され，当科紹介となった。以前から咳嗽，喀痰がみられ，増悪していた。

初診時現症：身長147.0 cm。体重47.0 kg。BMI 21.8 kg/m^2。意識清明。体温36.2℃。血圧101/65 mmHg。脈拍77 bpm。呼吸数12回/分。SpO_2 98%（室内気）。呼吸音，心音は正常。その他異常所見はない。

検査所見：血液検査（表 1）では軽度CRP上昇を認めるのみであった。胸部X線および胸部CT（図 1）では右肺優位の上葉・中葉・下葉にそれぞれ気管支拡張，微小結節，不整形陰影を認めた。

喀痰抗酸菌検査では塗抹ガフキー 2 号，MAC・結核菌PCR（−），培養（＋）であった。培養株検体でDNA-DNAハイブリダイゼーション法（DDH）を施行したがⅣ群（迅速発育菌）と推定されるものの菌種を同定でき

仙台赤十字病院呼吸器内科

連絡先：塩谷梨沙子，仙台赤十字病院呼吸器内科，〒982–8501 宮城県仙台市太白区八木山本町 2–43–3
（E-mail: soumu@sendai.jrc.or.jp）
（Received 26 Nov. 2023/Accepted 26 Jan. 2024）

表1 血液検査

WBC	7510 /μL	LDH	189 U/L	結核菌特異的IFN-γ	(＋)
Neut.	55.5 %	BUN	16.7 mg/dL	抗MAC抗体	(－)
Eos.	2.3 %	Cr	0.77 mg/dL	アスペルギルス抗原	(－)
Lymp.	33 %	eGFR	54.255 mL/分/1.73m^2	HTLV-1抗体	(－)
RBC	386×10^4 /μL	TP	6.2 g/dL	IgG4	14.9 μg/dL
Hb	12.3 g/dL	Alb	3.1 g/dL	抗核抗体	＜40倍
Plt	26.8 /μL	Na	143 mEq/L	RF	(－)
T.Bil	0.6 mg/dL	K	3.9 mEq/L	抗SS-A抗体	(－)
AST	18 U/L	Cl	108 mEq/L	抗SS-B抗体	(－)
ALT	13 U/L	CRP	1.49 mg/dL	P-ANCA	(－)
γGTP	18 U/L	BNP	105.6 pg/mL	C-ANCA	(－)

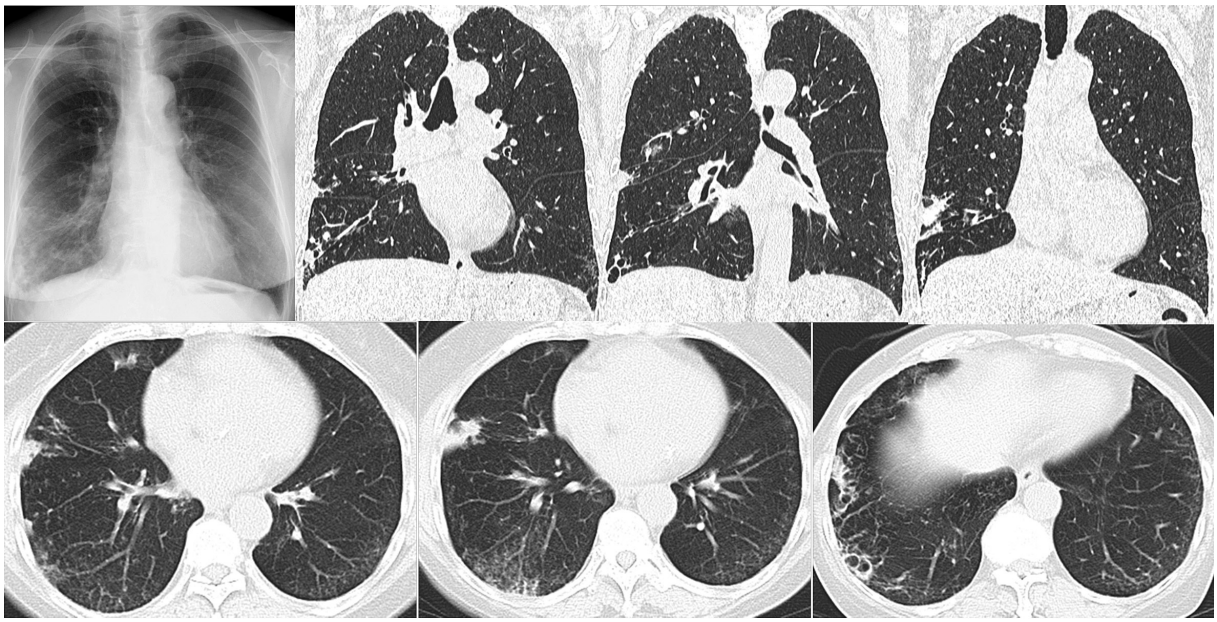


図1 入院時胸部X線・CT

ず。そこでMALDI-TOF MSによる質量分析を行い，*M. abscessus*を同定した。異なる検体で2回検出し，肺*M. abscessus* species症と診断した。

薬剤感受性試験（ブロスミックRGM®極東）ではクラリスロマイシンに対するMIC測定で3日目は感受性，14日目は耐性となり，クラリスロマイシン誘導耐性のある亜種，*M. abscessus* subsp. *abscessus*と判断した。薬剤感受性（表2）を参考に治療薬を選択した。

臨床経過：入院してイミペネム1.5 g/day点滴静注＋アミカシン400 mg/day点滴静注＋クラリスロマイシン800 mg/day内服で加療を開始した。マクロライド誘導耐性が判明し，シタフロキサシン50 mg/day内服，リネゾリド600 mg/day内服を追加した。イミペネム投与後に嘔気，皮疹が出現したため，第11病日に中止した。第14病日の誘発喀痰培養検査では陰性化していた。維持療法では，アミカシンを外来で週2回の点滴静注に切り替え，その他薬剤を継続した。CRPは0 mg/dL台まで低下

表2 薬剤感受性試験（ブロスミックRGM）の結果

薬剤		MIC (μg/mL) 14日目 ※( )内は3日目	結果
AMK	アミカシン	≦4	感受性
TOB	トブラマイシン	4	判定保留
IPM	イミペネム	16	判定保留
FRPM	ファロペネム	＞64	耐性
LVFX	レボフロキサシン	16	耐性
MFLX	モキシフロキサシン	4	耐性
ST	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	38/2	感受性
DOXY	ドキシサイクリン	＞16	耐性
MEPM	メロペネム	＞64	耐性
LZD	リネゾリド	8	感受性
CFZ	クロファジミン	0.25	感受性
STFX	シタフロキサシン	1	感受性
AZM	アジスロマイシン	(0.5) → ＞64	誘導耐性
CAM	クラリスロマイシン	(0.125) → 32	誘導耐性

図2　治療9カ月目胸部CT

し，症状，画像所見（図2）は改善傾向となり，10カ月目の喀痰培養も陰性であった。

考　　察

肺*M. abscessus* species症は日本で2007年から2014年にかけて約5倍と患者数が急増し，非結核性抗酸菌症の中でMAC（89%），*M. kansasii*（4%）に続く第3位（3%）となっている[3]。*M. abscessus* subsp. *abscessus*，*M. abscessus* subsp. *massiliense*，*M. abscessus* subsp. *bolletii*の3亜種がある。メタアナリシスの結果から，*M. abscessus* subsp. *abscessus*と*M. abscessus* subsp. *massiliense*の治療成功率はそれぞれ23.3～41.2%，56.7～84.0%と大きく異なる[3]。これはマクロライド感受性の違いによると考えられる。肺*M. abscessus* species症は難治であり，クラリスロマイシン，シプロフロキサシン，ドキシサイクリンの経口薬3剤に，最初の4週間にセフォキシチン（もしくはイミペネム），アミカシンの注射薬2剤を併用して治療しても，喀痰の菌陰性化率は41.6%（10例/24例）にとどまるという報告がある[4]。

菌種同定方法としては，従来のDDHでは，DNAを抽出・標識し，発光のパターンを判定し，*M. abscessus* speciesを含めた19菌種の同定が可能である。別の菌の混入や，検体量不足，手技の差等により，同定の精度は高くない。近年導入されたMALDI-TOF MSは，タンパクをレーザー光によりイオン化し，加速電圧をかけて真空中を飛行させ，その飛行時間の違いから質量を分析し，164菌種（9亜種）の同定が可能である[5]。高精度であり短時間で結果が出る。しかし亜種は同定できないため，迅速発育菌用の薬剤感受性試験（ブロスミックRGM®極東など）を用いて鑑別する。*M. abscessus* subsp. *abscessus*，*M. abscessus* subsp. *bolletii*はマクロライド曝露により*erm*（41）遺伝子が活性化して薬剤標的である23S rRNAがメチル化することでマクロライド誘導耐性が生じる。これには時間がかかるため，3日目，14日目のMIC値を確認する。*M. abscessus* subsp. *massiliense*は*erm*（41）遺伝子に欠失があり活性化しないためマクロライド感受性となり，鑑別ができる。*M. abscessus* subsp. *abscessus*の中でも*erm*（41）遺伝子に点変異のあるT28C sequevarでは*erm*（41）遺伝子が活性化せずマクロライド感受性となる（10～20%）。23S rRNAの*rrl*遺伝子の点突然変異による獲得耐性はいずれの亜種でも生じうる。

治療は，マクロライド感受性菌において，初期治療では3剤以上を4週間以上，維持治療では2剤以上，マクロライド耐性菌において，マクロライドは含めずに初期治療では4剤以上を4週間以上，維持期では2剤以上の使用が推奨されており，治療期間は喀痰培養陰性化から1年以上が望ましい[2]。しかし薬剤感受性や副作用，費用の点から薬剤選択に苦渋することが多い。本症例はマクロライド誘導耐性菌であるが，イミペネムに対して副作用があり，初期治療はクラリスロマイシンの他アミカシン，リネゾリド，シタフロキサシンの3剤を使用した。あと1剤追加するならば，クロファジミン，チゲサイクリンが推奨されているが[2]，クロファジミンは皮膚黒色変化を起こしうるため患者が希望せず，チゲサイクリンはブロスミックRGM®極東において感受性プレートに含まれていなかった。文献では9種類のキノロン系薬の中でシタフロキサシンが最も*M. abscessus* speciesに対するMICが低く有効であると報告されており[6]，感受性を認めたため本症例で選択した。リネゾリドは保険承認ではなく高額であるが，医療高額療養費制度の適応があり患者の同意を得て追加した。アミカシンについて，文献をもとに高齢者において有効・安全である投与量で投与し，血中濃度を測定してトラフ値（＜5 μg/mL），ピーク値（25～35 μg/mL）を確認した[7]。マクロライド耐性菌に対してマクロライドは免疫調整作用を期待して併用してもよい[2]。肺*M. abscessus* species症における吸入アミカシンを含むレジメンについて，治癒の割合は*M. abscessus* subsp. *massiliense*で42/46人（91%），*M. abscessus* subsp. *abscessus*で11/36人（31%）と菌亜種間で差があり[8]，国内では承認されていない。本症例では維持療法として吸入アミカシンの使用も検討したが，手技に不安もあり患者の希望で外来にて週2回のアミカシン点滴を選択した。

肺*M. abscessus* species症は化学療法に抵抗性であるため，肺切除手術に耐容能があり病変が限局する例ではMAC症よりも早期に化学療法後に外科療法を考慮すべきという考えもある[9]。しかし，片側複数葉や両側に病変を認める症例では呼吸機能低下や術後残存病変のリスクもある。本症例では両側肺に病変を認める上，空洞病変等の早期に切除すべき病変はなかったため手術は行わなかった。Glycopeptide lipid（GPL）を有する肺*M. abscessus* species症において，キャピリア®MAC抗体検査が陽性となる症例が存在するために注意を要するが，本症例では陰性であった。また，*M. abscessus* speciesは結核菌特異的抗原ESAT-6，CFP-10を有さないためInterferon γ Releasing Assay（IGRA）は陰性である[10]が，本症例ではIGRA（T-SPOT®）が陽性となっていた。そのため肺結核の既往があった可能性があるが，喀痰検体からは結核菌の検出はなく，活動性結核の存在は否定的であると考えた。

今回，菌種同定や薬剤選択に苦慮したが，多剤併用療法が奏効している肺*M. abscessus*症の1例を経験した。マクロライド耐性の*M. abscessus* species症は治療に難渋することが多いが，適切な菌種同定と感受性に基づく，集学的な治療が必要と考えられる。今後*M. abscessus* species症に対する，簡便な菌種・亜種同定方法や有効な治療，予防法の進歩が望まれる。

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

文　献

1）Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 ; 56 : 2000535.
2）日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会，日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会：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．結核．2023 ; 98 (5) : 177–187.
3）藤原啓司，森本耕三：肺*Mycobacterium abscessus*症．結核．2022 ; 97 (5) : 301–309.
4）木原実香，富田元久，吉田志緒美：*Mycobacterium abscessus* complexにおけるクラリスロマイシン誘導耐性株の予測と各種薬剤に対する感受性の検討．日臨微生物学会誌．2019 ; 29 (4) : 14–20.
5）御手洗聡：非結核性抗酸菌の分類と検査法．化学療法の領域．2016 ; 32 (8) : 33–39.
6）He S, Guo Q, Zhao L, et al.: Sitafloxacin Expresses Potent Anti-*Mycobacterium abscessus* Activity. Front Microbiol. 2021 ; 12 : 779531.
7）松木祥彦，塚本哲也，細山田真，他：高齢者におけるアミカシン硫酸塩1日1回400 mg投与法の有効性と安全性の検討．医薬品情報学．2013 ; 15 (2) : 51–56.
8）Kang N, Jeon K, Kim H, et al.: Outcomes of Inhaled Amikacin-Containing Multidrug Regimens for *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. Chest. 2021 ; 160 (2) : 436–445.
9）山田勝雄，川澄佑太，杉山燈人，他：肺*Mycobacterium abscessus*症に対する外科治療の検討―MAC症との比較も含めて．結核．2015 ; 90 : 407–413.
10）松本智成：IGRAによる結核診断．日内会誌．2013 ; 102 : 2888–2901.

表紙（目次）にもどる

再発性多発軟骨炎の治療中に発症した *Mycobacterium chelonae* による血流感染の1例

宇井　雅博　　柴田　　怜　　菊地　利明

要旨：症例は，X−7年から再発性多発軟骨炎に対して，プレドニゾロン（PSL），メトトレキサート，トシリズマブで加療されていた64歳男性。X年2月に鼻中隔穿孔，皮疹の増悪を認め，PSL増量の後，X年3月，当院に入院。PSLをさらに増量し加療されたが，その後，発熱，左足趾潰瘍，左膝関節炎を認め，左足MRIでは骨髄炎の合併を認めた。血液培養，左足趾擦過培養，左膝関節穿刺培養から *Mycobacterium chelonae* が発育。免疫抑制薬の投与を背景に，*M. chelonae* による皮膚感染を侵入門戸とした骨髄炎，血流感染，敗血症性化膿性左膝関節炎と診断，複数の抗菌薬で加療を開始した。重症薬疹を発症し薬剤を変更するも，最終的には抗菌薬2剤での治療で軽快し，その後，再燃は認めていない。*M. chelonae* は迅速発育抗酸菌，環境常在菌である。確立した治療法はなく，過去の報告，感受性を参考に，複数の抗菌薬での治療が推奨される。皮膚軟部組織感染症の報告は多数認める一方で，血流感染の報告は少なく死亡率も高い。本症例は抗菌化学療法で指趾温存および救命できた重要な症例と思われ報告する。

キーワーズ：非結核性抗酸菌症（NTM症），迅速発育抗酸菌（RGM），*Mycobacterium chelonae*，骨髄炎，血流感染症，関節炎

緒　　言

Mycobacterium chelonae は迅速発育抗酸菌である。皮膚軟部組織感染症が多いが，免疫抑制状態の患者には播種性感染症を発症しうる環境常在菌である。皮膚軟部組織感染症の報告は多数ある一方，血流感染の報告は少なく，死亡率も高い感染症である。今回，再発性多発軟骨炎（Relapsing polychondritis: RPC）に対して複数の免疫抑制薬での治療中に *M. chelonae* による皮膚感染，骨髄炎，血流感染，化膿性左膝関節炎を発症した1例を経験した。抗菌化学療法にて指趾温存および救命できた症例であり，貴重な症例と考える。過去の血流感染，感受性の報告も含め，報告する。

症　　例

患　者：64歳，男性。

主　訴：鼻中隔穿孔，多関節痛，皮疹。

現病歴：X−7年に耳介軟骨炎，強膜炎，皮疹，関節痛などの精査にて，RPCと診断された。プレドニゾロン（prednisolone: PSL），メトトレキサート（methotrexate: MTX）での治療が開始された。X−4年には強膜炎が再燃し，PSLとMTXを一時的に増量して治療され，その後PSLは漸減していった。ただ，その後も疾患活動性が高い状態が続き，X−3年にはアダリムマブが導入された。X−2年にはアダリムマブを中止され，トシリズマブが開始されたが，依然として疾患活動性は高い状態が続いていた。X年2月に鼻中隔穿孔，皮疹の増悪を認め，原疾患であるRPCの増悪としてPSL 6 mg/日→10 mg/日に増量された。X年3月，RPCの治療強化目的に当院に入院した。

既往歴：甲状腺機能亢進症，糖尿病，高尿酸血症，両側緑内障術後，両側白内障術後。

内服薬：PSL 5 mg 2錠/日，MTX 6 mg 週1回，トシリズマブ162 mg 週1回，ST合剤 週2錠，テネリグリプチ

新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科

連絡先：宇井雅博，新潟大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学分野，〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町757（E-mail: masahiroui0721@gmail.com）

（Received 14 Dec. 2023/Accepted 31 Jan. 2024）

ン20 mg 1錠/日，エソメプラゾール20 mg 1錠/日，エルデカルシトール0.75 μg 1錠/日，アレンドロン酸35 mg 週1回，フェブキソスタット20 mg 1錠/日，ロキソプロフェン60 mg 3錠/日，エドキサバン30 mg 1錠/日，レボチロキシン25 μg 1錠/日，フェキソフェナジン60 mg 4錠/日，カルボシステイン500 mg 3錠/日。

家族歴：母，脳梗塞。

生活歴：喫煙15本/日を20歳～継続，入院時に中止。

身体所見：身長170.5 cm，体重49.5 kg，BMI 16.9 kg/m^2，意識清明，体温37.5℃，血圧92/84 mmHg，脈拍88/分，SpO_2 97%（室内気），両耳介の疼痛を伴う発赤を認め，膿疱を認める。皮膚には両足に潰瘍が多発している。手指関節・手関節は多数腫脹しており，いずれも圧痛を認める。

血液検査所見（Table 1）：軽度の貧血を認める。トシリズマブ投与中であるが，炎症反応の上昇は認めない。肝腎機能に異常を認めない。

画像所見：左足趾に黒色壊死組織を伴う皮膚潰瘍を認める。同部位の骨にはMRIのT2強調画像で高信号の骨髄炎所見を認める（Fig. 1）。

臨床経過：皮膚生検，骨髄穿刺など各種精査の後，原疾患の再燃と診断され，PSL 40 mg/日に増量，それに伴い，MTXは中止，トシリズマブも中止した。骨髄穿刺では，骨髄異形成症候群を疑う所見を認めたが，特別な治療介入は不要であった。

第9病日に発熱し，左足趾第二指の感染を疑い，血液培養を採取の後，セファゾリンの投与を開始した。第12病日には左膝関節の腫脹を認めたため，関節液を採取し塗抹検査，培養検査を提出した。第15病日には，採取した血液培養から*M. chelonae*が発育した。同日，左足趾擦過培養検体でも抗酸菌塗抹陽性で後に*M. chelonae*が発育，また，左膝関節液の培養からも同菌が発育した。左足MRIでは足趾の潰瘍から波及した骨髄炎の診断となった。以上より，複数の免疫抑制薬の投与を背景とし，

Table 1 入院時血液、尿検査所見

【血算】		【生化学】		【血糖】	
WBC	7250 /μL	TP	6.9 g/dL	HbA1c	5.8 %
Neu	86.5 %	Alb	4.3 g/dL		
Lym	7 %	AST	25 U/L	【免疫】	
Eos	0.1 %	ALT	23 U/L	CRP	0.03 mg/dL
Baso	0.1 %	ALP	75 U/L	IgG	945 mg/dL
Mono	6.3 %	γGTP	93 U/L	IgA	111 mg/dL
RBC	198 ×10^4/μL	T-bil	0.7 mg/dL	IgM	82 mg/dL
Hb	8.3 g/dl	LDH	281 U/L	CH50	19.2 U/dL
Plt	17.8 ×10^4/μL	UA	5.8 mg/dL	C3	39 mg/dL
		BUN	15 mg/dL	C4	80.7 mg/dL
		Cre	0.88 mg/dL		
		eGFR	67.6 mL/分/1.73m^2	【尿】	
		Na	137 mEq/L	尿蛋白	(－)
		K	4.1 mEq/L	尿潜血	(－)
		Cl	100 mEq/L	尿RBC	＜1/HPF

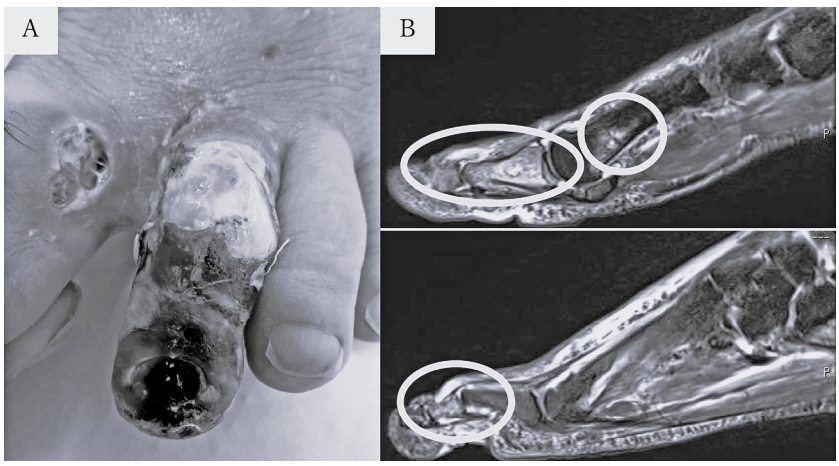


Fig. 1 （A）入院時の左足趾の所見，黒色壊死を伴う潰瘍性病変を認める。
（B）同部位のMRI T2強調画像にて高信号の骨髄炎所見を認める。

左足趾の*M. chelonae*皮膚感染からの骨髄炎への波及，血流感染，敗血症性化膿性左膝関節炎と診断した。整形外科と協議し，指趾切断は行わず，抗菌化学療法単独で治療を行う方針となった。第15病日より，アジスロマイシン（azithromycin: AZM）250 mg 24時間毎の内服，イミペネム・シラスタチン（imipenem/cilastatin: IPM/CS）0.5 g 8時間毎の静注，シタフロキサシン（sitafloxacin: STFX）100 mg 24時間毎の内服，アミカシン（amikacin: AMK）10 mg/kg 24時間毎の静注での治療を開始した。過去のエビデンスや内服薬との相互作用を加味し，第21病日には，AZMからクラリスロマイシン（clarithromycin: CAM）400 mg 12時間毎の内服に変更，第23病日には，AMKからトブラマイシン（tobramycin: TOB）の静注に変更した。第28病日に腎機能障害を認めたため，トブラマイシンの投与を中止した。

第33病日に，発熱，皮疹，顔面浮腫，炎症反応の上昇を認め，重症薬疹（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）の診断となり，投与抗菌薬をいったん全て中止し，ミノサイクリン（MINO）100 mg 12時間毎の内服，モキシフロキサシン（moxifloxacin: MFLX）400 mg 24時間毎の内服に変更し治療を継続した。第51病日には皮疹が増悪し，PSL 30 mg/日に増量したが，第56病日になっても皮疹の悪化傾向を認めた。感染は一時的に制御できていると判断し，皮膚生検を施行した後，全ての抗菌薬を一時的に中止した。皮膚生検結果では，好中球浸潤を認め，薬疹は否定的でRPCによる皮疹の増悪と判断された。その後，皮疹の改善を認め，第62病日にはAZM 250 mg 24時間毎の内服を開始，第76病日にはレボフロキサシン（levofloxacin: LVFX）500 mg 24時間毎の内服を追加，皮疹の再燃や病勢の悪化がないことを確認し，第87病日にはAZMとLVFXの内服を継続し自宅退院した。血液培養検体から発育した*M. chelonae*のブロスミックRGM®での感受性試験結果は，ST合剤，ドキシサイクリン（doxycycline: DOXY），メロペネム（meropenem: MEPM）に耐性，リネゾリド（linezolid: LZD）に判定保留，その他は感受性であった（Table 2）。

考　察

*M. chelonae*は，Runyon分類でクラスⅣの迅速発育抗酸菌（Rapidly-growing mycobacterium: RGM）である。環境に広く分布し，水道管にバイオフィルムを形成し水道水から検出されることもある。透析施設や内視鏡などの不適切な洗浄での感染伝播や偽アウトブレイクの報告[1]もあり，脂肪吸引・脂肪注入やLASIK術後，タトゥー，鍼治療，汚染した生体弁からの感染性心内膜炎などの医原性の報告[2)3)]も多数認める。*M. chelonae*による感染症は，皮膚軟部組織が多く，過去の報告を多数認める。特に，免疫抑制状態，ステロイドなどの免疫抑制薬を長期に投与されている患者では，複数の病変を形成するなどの播種性感染症のリスクファクターである[4]。本症例も，複数の免疫抑制薬の投与を背景とした皮膚感染症からの骨髄炎，血流感染であった。

過去の報告と当院での2例を含めると，*M. chelonae*が血液培養から発育した報告で患者背景，治療内容，転帰が確認できるものは26例，年齢中央値55.5歳，女性の割合は57.7%であった[5)～25)]。22例（84.6%）は免疫抑制を

Table 2　本症例の*M. chelonae*感受性結果（ブロスミックRGM®）

	本株のMIC (μg/mL)	判定	MIC breakpoint (μg/mL)*		
			感受性	判定保留	耐性
AMK	16	S	≦16	32	≧64
TOB	2	S	≦2	4	≧8
IPM	4	S	≦4	8-16	≧32
FRPM	64	－	－	－	－
LVFX	1	S	≦1	2	≧4
MFLX	1	S	≦1	2	≧4
AZM	1	S	－	－	－
CAM	0.25	S	≦2	4	≧8
ST	152/8	R	≦32/2	－	≧76/4
DOXY	16	R	≦1	2-4	≧8
MEPM	64	R	≦4	8-16	≧32
LZD	16	判定保留	≦8	16	≧32
CFZ	0.25	－	－	－	－
STFX	0.25	－	－	－	－

*MIC breakpoint (μg/mL) は米国CLSI M24 3rd editionおよびM62参照

AMK: amikacin　TOB: tobramycin　IPM: imipenem　FRPM: faropenem　LVFX: levofloxacin
MFLX: moxifloxacin　AZM: azithromycin　CAM: clarithromycin　ST: sulfamethoxazole-trimethoprim
DOXY: doxycycline　MEPM: meropenem　LZD: linezolid　CFZ: clofazimine　STFX: sitafloxacin
S: susceptible　I: intermediate　R: resistant　－：評価不能

きたす背景を認めた。血流感染の侵入門戸としては，カテーテル関連血流感染が11例（42.3%），皮膚軟部組織感染が9例（34.6%）と多く，骨髄炎を合併した症例は4例（15.4%）であった。死亡例は5例（19.2%）であった。24例（92.3%）でマクロライドを含む複数のレジメンが選択されていた。

M. chelonae 感染症の治療は，感受性の保たれていることが多いCAMを含んだ複数の抗菌薬レジメンでの長期の治療が推奨される。CAM以外で比較的感受性の保たれている薬剤として，AMK，TOB，IPM，LZDなどが挙げられる[26]。軽症の皮膚感染症ならばCAM単剤での治療も検討できる。誘導耐性の原因となる *erm*（*41*）遺伝子変異の報告はない[27]が，治療中CAM耐性化した報告もあり[28]，注意を要する。治療期間に明確なエビデンスはないが，呼吸器感染症ならば喀痰培養陰性化から12カ月，骨髄炎では6カ月以上の治療が推奨[26]され，異物（カテーテルなど）や感染巣の除去の検討も重要である[29]。本邦からの報告では感受性が保たれている割合は，CAM 96.4%，AMK 61.8%，TOB 45.5%，IPM 18.2%，MFLX 7.3%，ST合剤 24%，LZD 49.1%，Cefoxitin 54.5%であった[30]。

以上，*M. chelonae* 血流感染は稀であるが，免疫抑制状態の患者に発症することが多く，死亡率も高い重要な感染症である。エビデンスレベルの高い抗菌化学療法のレジメンはないが，CAMを軸として，カルバペネム系抗菌薬，アミノグリコシド系抗菌薬，キノロン系抗菌薬，オキサゾリジノン系抗菌薬などの複数の薬剤を用いたレジメンで開始し，感受性結果を参照し適切に治療していく必要がある。本症例は早期の治療開始にて，指趾温存および救命できた貴重な症例と考える。

なお，本症例は第91回呼吸器合同北陸地方会（第103回 日本結核･非結核性抗酸菌症学会，2023年10月14日）にて発表した。また，適応外の薬剤の使用に関しては，施設の適応外使用承認を得ている。

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

1）Sehulster L, Chinn RYW; CDC; HICPAC: Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep. 2003 ; 52 (RR-10) : 1−42.

2）Hammond SE, Al-Bayati A, Joumblat N, et al.: *Mycobacterium chelonae* Infection of the Buttocks Secondary to Lipofilling: A Case Report and Review of the Literature. Aesthetic Plast Surg. 2017 ; 41 (5) : 1150−1154.

3）Strabelli TMV, Siciliano RF, Castelli JB, et al.: *Mycobacterium chelonae* valve endocarditis resulting from contaminated biological prostheses. J Infect. 2010 ; 60 (6) : 467−73.

4）Uslan DZ, Kowalski TJ, Wengenack NL, et al.: Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility. Arch Dermatol. 2006 ; 142 (10) : 1287−92.

5）McCallum C, Johnson B, et al.: *Mycobacterium chelonae* bacteremia in a patient taking infliximab and prednisone. CMAJ. 2016 ; 188 (17−18) : E538.

6）Kedrin D, Masia R, Nazarian RM, et al.: *Mycobacterium chelonae* bacteremia after first dose of infliximab for ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2014 ; 109 (9) : 1501−2.

7）Ueda Y, Tokumasu K, Hagiya H, et al.: *Mycobacterium chelonae* bloodstream infection induced by osteomyelitis of toe: A case report. J Infect Chemother. 2020 ; 26 (8) : 843−846.

8）Bian SN, Zhang LF, Zhang YQ, et al.: Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Nontuberculous Mycobacterium Bloodstream Infection in a Tertiary Referral Hospital in Beijing, China. Chin Med J (Engl). 2016 ; 129 (18) : 2220−5.

9）Takemori-Sakai Y, Iwata Y, Oe H, et al.: Bloodstream infection caused by *Mycobacterium chelonae*. Pediatr Int. 2018 ; 60 (6) : 599−600.

10）Samaddar A, Srivastava S, Khan S, et al.: *Mycobacterium chelonae* bacteraemia in a patient with myasthenia gravis receiving long-term steroid therapy. Access Microbiol. 2019 ; 1 (10) : e000069.

11）Jain S, Singh S, Sankar MM, et al.: Catheter-related bacteremia due to *M. chelonae* in an immunocompromised patient: an emerging nosocomial pathogen. Indian J Med Microbiol. 2012 ; 30 (4) : 489−91.

12）McCracken D, Flanagan P, Hill D, et al.: Cluster of cases of *Mycobacterium chelonae* bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 ; 19 (1) : 43−6.

13）Unal E, Yen C, Saiman L, et al.: A low incidence of nontuberculous mycobacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 ; 12 (11) : 1188−97.

14）Apiwattankul N, Flynn PM, Hayden RT, et al.: Infections Caused by Rapidly Growing Mycobacteria spp in Children and Adolescents With Cancer. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 ; 4 (2) : 104−13.

15）Jagadeesan N, Patra S, Singh AP, et al.: Spontaneous endocarditis caused by rapidly growing non-tuberculous *Mycobacterium chelonae* in an immunocompetent patient with rheumatic heart disease. J Cardiovasc Dis Res. 2013 ; 4 (4) : 254−6.

16）Dong S, Lin Z, Wu S, et al.: Spondylitis following bloodstream dissemination of *Mycobacterium chelonae* disseminated in an immunocompetent patient: a case report and literature review. J Int Med Res. 2021 ; 49 (9) : 03000605211047766.

17）Jankovic M, Zmak L, Krajinovic V, et al.: A fatal *Myco-*

bacterium chelonae infection in an immunosuppressed patient with systemic lupus erythematosus and concomitant Fahr's syndrome. J Infect Chemother. 2011 ; 17 (2) : 264-7.

18）Olson G, McNulty MC, Mullane K, et al.: Cording in Disseminated *Mycobacterium chelonae* Infection in an Immunocompromised Patient. Lab Med. 2021 ; 52 (3) : e50-e52.

19）Malik S, Ghosh A, Husain S, et al.: Disseminated *mycobacteria chelonae* infection in a kidney-pancreas transplant recipient: A case report and review of the literature. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016 ; 27 (6) : 1246-1251.

20）Hooda A, Pati PK, John B, et al.: Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection causing pacemaker lead endocarditis in an immunocompetent host. BMJ Case Rep. 2014 ; 2014 : bcr2014206042.

21）Bark CM, Traboulsi RS, Honda K, et al.: Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a patient receiving an epidermal growth factor receptor inhibitor for advanced head and neck cancer. J Clin Microbiol. 2012 ; 50 (1) : 194-5.

22）van der Wekken L, Herbrink J, Snijders D, et al.: Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a patient with T-cell lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017 ; 10 (2) : 89-92.

23）Galil K, Thurer R, Glatter K, et al.: Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection resulting in endocarditis. Clin Infect Dis. 1996 ; 23 (6) : 1322-3.

24）Paul J, Baigrie C, Parums DV, et al.: Fatal case of disseminated infection with the turtle bacillus *Mycobacterium chelonae*. J Clin Pathol. 1992 ; 45 (6) : 528-30.

25）Mankad S, Karthik R, Rupali P, et al.: Fatal Disseminated *Mycobacterium chelonae* Infection in an Immunocompromised Host — A Unique Presentation. J Assoc Physicians India. 2015 ; 63 (1) : 49-52.

26）Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 (4) : 367-416.

27）Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ, et al.: A novel gene, erm (41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 (4) : 1367-1376.

28）Wallace Jr RJ, Tanner D, Brennan PJ, et al.: Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. Ann Intern Med. 1993 ; 119 (6) : 482-6.

29）Centers for Disease Control and Prevention (CDC).: *Mycobacterium chelonae* infections associated with face lifts — New Jersey, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 ; 53 (9) : 192-4.

30）Kamada K, Yoshida A, Iguchi S, et al.: Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility of 509 rapidly growing mycobacteria strains isolated from clinical specimens in Japan. Sci Rep. 2021 ; 11 (1) : 12208.

表紙（目次）にもどる

抗酸菌に対するマクロファージ殺菌能を担う各種抗菌エフェクター分子

― ATPの抗菌作用との関連から ―

[1]多田納　豊　　[2]冨岡　治明

要旨：我が国の結核の治療レジメンとして，リファブチンが一次抗結核薬として使用可能であるが，その他の新薬ではデラマニドとベダキリンが多剤耐性結核の治療に用途を限定して使用されているにすぎず，未だにより強力な新薬の開発が希求されている実情にある。他方，抗酸菌感染症の治療に補助療法を導入しようとする研究も行われており，いろいろなhost-directed therapeuticsの開発が進められているが，薬効，副作用，薬価の観点からは，特に有望な薬剤の開発には至っていない。比較的安価で副作用の少ない生薬にも照準が当てられているが，*in vitro*実験やマウスでの感染治療実験ではある程度の薬効を示すものが散見されるが，臨床面で満足のいくような成績は得られていない。本稿では，マクロファージをはじめとする宿主貪食細胞内での殺菌・静菌作用の発現機構についての最新の知見を紹介するとともに，抗酸菌などの各種病原細菌に対して直接的な抗菌作用を発揮するadenosine 5'-triphosphate（ATP）の宿主感染防御システムとの関わりについて，抗結核薬としての有用性も念頭に考察した。

キーワーズ：抗酸菌，マクロファージ，抗菌エフェクター分子，ATP，宿主感染防御

はじめに

多剤耐性結核とHIV感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしているが，治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬，特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発は十分なレベルでは進んでいない。もちろん，この約20年をかけての開発研究が実を結び，新規リファマイシン系のリファブチン，ニトロイミダゾール系のニトロイミダゾオキサゾールール（デラマニド），ニトロイミダゾピラン（PA-824），ディアリルキノリン（ベダキリン）が米国FDAにより認可され，本邦でもリファブチンが一次抗結核薬，デラマニドやベダキリンが多剤耐性結核治療薬として市販されている。しかしながら，未だに，こうした新薬の種類は少なく，その多くは結核治療の一次選択薬ではなく臨床面での用途が限定されており，現時点では未だに，より強力な抗結核薬の開発が希求されていることに変わりはない。

さらに，いろいろなタイプの免疫賦活剤（Host-Directed Therapeutics: HDT）の開発研究も進められているが，生薬を含めて，その抗酸菌治療における有用性は満足のいくものではないし，アポトーシス誘導剤などでは副作用や薬剤が高価であることなどの問題があって，結核や*Mycobacterium avium-intracellulare* complex（MAC）感染症の治療に積極的に適応されるような現状にはないようである[1)2)]。先に行った検討で，著者らはadenosine 5'-triphosphate（ATP）が結核菌やMACなどの抗酸菌を含む各種の細菌に対して抗菌作用を示すことを見出した[3)4)]。そこで，本稿では比較的安価で副作用もほとんど無いと思われるATPの*in vitro*抗菌作用について，その抗菌スペクトラムや抗菌作用のメカニズムについて考察したい。また抗酸菌症治療におけるATP投与の可能性にも言及したい。

[1]国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科，[2]島根大学医学部

連絡先：冨岡治明，島根大学医学部，〒693–8501 島根県出雲市塩冶町89–1（E-mail: rytsib12@ae.auone-net.jp）

（Received 16 Jan. 2024/Accepted 26 Jan. 2024）

マクロファージや好中球による抗酸菌の殺菌に関わる細胞性エフェクター分子

宿主マクロファージや好中球内に局在する抗酸菌，*Listeria*，*Salmonella*，*Legionella*などの細胞内寄生性細菌に対する殺菌作用に関わる細胞因子・エフェクターの主なものは，細胞質膜やファゴソーム膜に発現しているNADPHオキシダーゼの酵素作用により生成されるスーパーオキシドアニオン（O_2^-）に派生する各種の活性酸素分子種（ROS）と，一酸化窒素合成酵素により生成される一酸化窒素（NO）に由来する種々の活性酸化窒素分子種（RNI）である（図1）[5)6)]。好中球では過酸化水素と塩素イオン（Cl^-）からミエロペルオキシダーゼ（MPO）による反応で生成されるhypochlorous acid（$HOCl^-$）がきわめて強い殺菌能を示し，好中球の殺菌機構では最も重要な役割を担っている（図1）。しかし，マクロファージではMPO発現が少ないため，このハロゲン化反応はマクロファージの殺菌能の発現には部分的な関与にとどまっているとされている[7)]。

こうした酸素依存性のマクロファージ殺菌システムでは，ROSとしてはO_2^-や，O_2^-のdismutationで生成される過酸化水素（H_2O_2）が重要なエフェクター分子である。さらに，O_2^-とH_2O_2とのフェントン反応で生成されるヒドロキシルラジカル（・OH）や1重項酸素（$^1O_2$）は強力な反応性をもつ（図1）。しかし，それらのラジカルの反応性はあまりにも強いために，・OHや$^1O_2$はファゴ

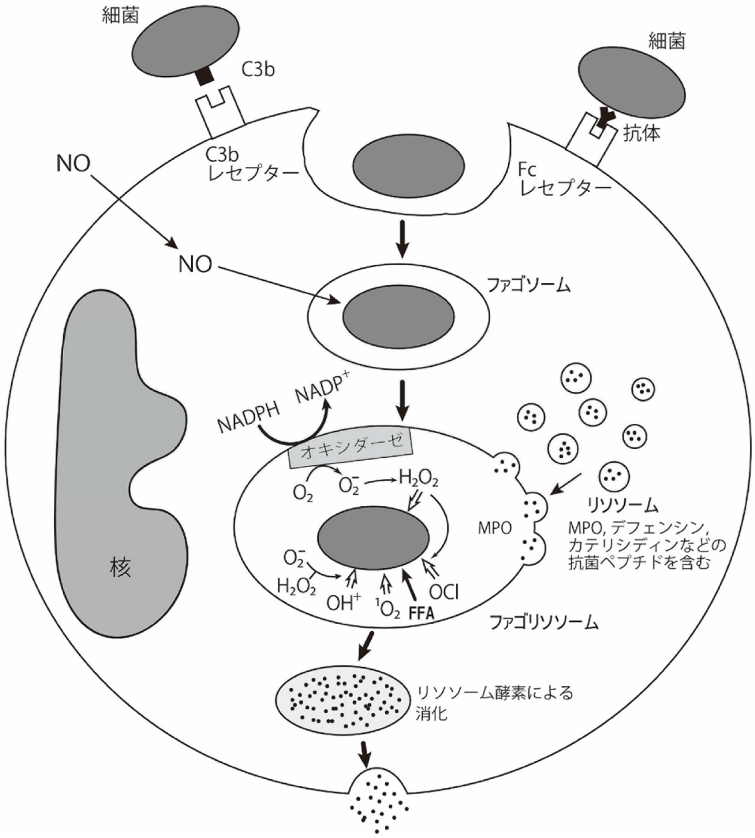


図1 貪食細胞における殺菌メカニズム。好中球は補体受容体3（CR3）とFc受容体（FcR）で，各々標的細菌表面に結合したC3b分子とFc分子と特異的に結合し，細菌をファゴソーム内に取り込む。なお，マクロファージではスカベンジャー受容体，マンノース受容体，Macrophage Receptor with Collageneous Structure（MARCO）などの受容体も細菌粒子の取り込みに働いている。細菌を取り込んだファゴソームでは，ファゴソーム膜上に発現しているNADPHオキシダーゼの酵素作用により酸素分子からO_2^-が生成され，次いでスーパーオキシドアニオンディスムターゼによりO_2^-からH_2O_2が生成される。リソソームからファゴソームに供給されるミエロペルオキシダーゼ（MPO）の作用によりH_2O_2はCl^-イオンと反応してHOClを生成する。なお，MPOは好中球のリソソームには多く含まれるがマクロファージではリソソーム中には含まれないと考えられている。またO_2^-はH_2O_2と反応してきわめて反応性の高いOHラジカル（・OH）や1重項酸素（$^1O_2$）を生成する。さらに，リソソーム中にはカテリシディン，カテプシンG，デフェンシンなどの抗菌蛋白・ペプチドが含まれていてこれらもファゴソーム・リソソーム融合により，リソソームからファゴソームに供給される。これらのエフェクター分子が成熟ファゴソーム内での殺菌に働いている。また，ファゴソーム膜（特にファゴリソソーム膜）のリン脂質からcPLA2の酵素作用で生成される長鎖不飽和遊離脂肪酸（FFA）がファゴソーム内での殺菌に深く関わっている。

ソーム内の蛋白や脂質などの成分との酸化反応ですぐに消費されてしまうため，ファゴソーム内に局在する菌体には直接的な作用は及ぼさないとされている。また，RNIとしてNO，NOx，・NOに加え，NOとO_2^-との反応で生じるペルオキシナイトライト（$ONOO^-$）は非常に強力な殺菌力を有しており，宿主マクロファージ内に局在する抗酸菌に対する殺菌作用ではこのRNI分子が主要な役割を演じているものと考えられている[7]。なお，チオシアネート（−SCN）と過酸化水素同士の反応で-OSCNイオンが生成され，このイオンの殺菌スペクトラムは非常に広く，その抗菌力は多岐の細菌に及ぶのであるが，貪食細胞の細胞内での殺菌作用におけるエフェクターとしては働いていないとされている[7]。

上述の酸素依存性殺菌メカニズムに加えて，酸素非依存性殺菌メカニズムもまた，マクロファージの抗酸菌殺菌能の発現に重要な役割を担っていることが知られている。例えば，マクロファージのファゴソーム膜のリン脂質から細胞質フォスフォリパーゼA_2（cytosolic phospholipase A_2：$cPLA_2$）の作用で生成されるアラキドン酸やリノレン酸などの長鎖不飽和遊離脂肪酸（FFA）がファゴソーム内に局在する抗酸菌に対して強い抗菌力を示すことが明らかにされている（図1）[8)〜10)]。

さらに種々の抗菌ペプチドや抗菌蛋白は細胞外寄生性細菌や貪食細胞内に局在している細胞内寄生細菌の殺菌や増殖阻害作用を有していることが知られている（図1）[11)]。まず，主に細胞外環境下で細胞外寄生細菌に抗菌作用を示すセクロピンやマガイニンなどの抗菌ペプチド・蛋白については多数の報告がなされている。その多くは細菌の細胞質膜に働くが，普通の抗生物質とは異なり，細胞壁の合成阻害は引き起こさず，むしろ細胞質膜に穴を開けて細胞質内に侵入することが知られており，その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌から陰性菌の広範囲の菌種に広がっている[11)]。これらの抗菌ペプチドは原核細胞から真核細胞生物が広く産生しており[11)]，ラクトフェリン，リゾチームなどが含まれるが，その他に昆虫に種々の低分子抗菌ペプチドが発見されており，これらの抗菌ペプチドについては，その作用メカニズムのみならず，細菌感染症への臨床適用や食物保存を目的とした研究も盛んに進められている[11) 12)]。

なお，マクロファージのリソソーム中に含まれる各種の抗菌蛋白・ペプチド（カテプシンG，カテリシディンなど）もファゴソーム・リソソーム融合を介してファゴソーム内に供給され，マクロファージ殺菌能の発現に重要な役割を演じている[13)〜17)]。カテリシディンについては以下のことが知られている。まず，カテリシディンは，ファゴソーム膜やファゴリソソーム膜を傷害するとされている[18) 19)]。なお，好中球のリソソームに多量に含まれる抗菌ペプチドであるデフェンシンはマクロファージでは産生されず，マクロファージ殺菌能には関与していないらしい[20) 21)]。

その他の抗菌蛋白・酵素としては，リゾチームやβ-グルクロニダーゼなどのリソソーム加水分解酵素やトランスフェリンやラクトフェリンなどの3価鉄イオン結合蛋白がある[22)]。さらにファゴソームよりの2価鉄イオンの汲み出しを行うNramp1蛋白，アルギナーゼ[23)]や，トリプトファンの枯渇を引き起こすインドールアミン2，3-ジオキシゲナーゼ[24)]などが報告されている。

抗酸菌に対する抗菌物質としてのATP

ATPは，マイトジェン活性やP2型プリン受容体との結合を介する遺伝子発現誘導といった生物学的活性を示す。例えば，マクロファージにはP_2X_7，P_2Y_2受容体が発現しており，ATPはこれらのプリン受容体との結合を介して，マクロファージの抗酸菌に対する殺菌能の誘導増強に関わることが知られている[25)]。

このATP依存性のマクロファージ内での抗酸菌の殺菌能の増強という現象については，ATPのP_2X_7受容体への結合によって誘導されるP_2X_7依存性シグナル伝達系の活性化に起因したマクロファージのアポトーシスによるものであると報告されている[26)]。加えて，著者らは，P_2X_7受容体を介するATPシグナルは，マクロファージのファゴソーム内での$cPLA_2$の活性化とそれに連動した抗酸菌活性を有するFFA生成の亢進を誘導することにより，マクロファージの抗菌作用を増強させる可能性を見出している[8)〜10)]。このこととの関連で，ATPシグナルを受けたマクロファージの細胞質では，P_2X_7受容体を介するATPシグナルによって引き起こされる細胞膜上のlarge poreを介してのATP分子の流入増加が起きている可能性が考えられるが，細胞質やファゴソーム内でのATP濃度の増加は，細胞質内に局在する細菌に対するATPの何らかの直接作用を惹起する可能性を示すものと思われる。

著者らは，下記の如く，ATPは結核菌などの抗酸菌を含む各種の細菌に対して抗菌作用特に静菌作用を示すことを見出したが，諸検討の結果，この抗菌作用はATPの3価鉄イオンに対するキレーティング作用に基づくことが明らかになった[3)]。

（1）ATPの各種細菌に対する増殖阻害活性

ATPは抗酸菌に対して抗菌力を示すが，*Mycobacterium intracellulare*を供試した培養実験で，阻害作用を示すが殺菌能は認められない，その増殖阻害作用は培養7日目には消失する，さらにATP感受性は菌種や菌株ごとに変動する[3)]。すなわち，*Mycobacterium kansasii*や*Mycobacterium intracellulare*がATP感受性が最も高く，次いで結核菌（高

感受性～中等度感受性），*Mycobacterium avium*（中等度感受性～低感受性），*Mycobacterium fortuitum*（低感受性～耐性）の順である。いずれにしても各菌種ともATPに対する感受性には供試菌株依存性が見られる。また，一般細菌では，黄色ブドウ球菌がATP高感受性～中等度感受性であるのに対して，*Listeria monocytogenes*，大腸菌，肺炎桿菌はATP耐性である。他方，緑膿菌ではATP感受性は菌株ごとに大きく変動すること（高感受性～耐性）が明らかになっている[3]。

（2）ATPの抗菌活性の発現メカニズム

ATPの抗菌作用の発現メカニズムについては，下記のような知見が得られている[3]。すなわち，*M. intracellulare*や緑膿菌のATP感受性株に対する抗菌活性の発現は，培養培地への3価鉄イオンの添加で，部分的ながら有意にブロックされる。金属イオンのキレーターであるEDTA，EGTA，ピロリン酸は*M. intracellulare*や黄色ブドウ球菌のATP感受性株に対してATPと同程度の抗菌作用を有している。大腸菌や肺炎桿菌のATP耐性株をATPを添加した培地中で培養すると，3価鉄イオンに対して強いキレーティング作用を有するシデロフォアが産生される。加えて，実際に，遺伝子改変技術を用いて，肺炎桿菌のATP耐性株からエンテロバクチン（シデロフォア）をコードしている*entB*遺伝子を欠損させると，ATP感受性が回復してくるという知見が得られている[3]。また，ATPは黄色ブドウ球菌のATP感受性株による蛋白，RNA，DNA合成を抑制すること，さらに電顕観察では，*M. intracellulare*のATP感受性株ではATP処理によって，細胞壁や細胞質膜に顕著な損傷は及ぼさないことが明らかにされている[3]。以上の成績は，ATPは，宿主の血液や体液中のトランスフェリンやラクトフェリンなどの3価鉄イオン結合蛋白と同様に，3価鉄イオンを吸着除去することにより細菌増殖を阻害することが結論付けられる[3]。ちなみに，ATPで処理したマクロファージを供試して，ATPの細胞内局在をみたところ，リソソームに局在しているという成績が得られている[3]。従って，ATPはマクロファージの細胞質中で生存している病原菌に抗菌作用を及ぼすのみならず，ファゴリソソーム内での殺菌作用を補助的に増強している可能性が考えられる[3]。

（3）ATPと各種抗菌薬との併用抗菌活性

著者らは，ATPの抗菌薬としてのMAC感染症の臨床治療への有用性について知るために以下の検討を試みた[4]。まずMAC（*M. avium*: N-254株，N-302株，N-339株，N-444株，N-445株；*M. intracellulare*: N-244株，N-260株，N-285株，N-291株，N-292株）に対する各種抗菌治療薬〔クラリスロマイシン（CAM），リファンピシン（RFP），リファブチン（RBT），エタンブトール（EB）〕の*in vitro*抗菌活性に対するATPの併用作用について検討したところ，CAM＋RFP，CAM＋RBT，CAM＋EBとの2剤併用に5 mM ATPを加えた場合に，多くの例で有意な併用効果が認められた[4]。なお相加作用と相乗作用についてはMACの菌種間での大きな差異は認められなかった[4]。また，CAM＋RFP，CAM＋RBT，CAM＋EBの2剤の組み合わせとATPとの併用効果発現にも特に顕著な差異は認められていない[4]。なお，これら抗菌薬2剤の組み合わせとATPとの併用効果の発現には供試菌株間の差異が大きい傾向が認められた[4]。以上の成績からすると，ATPの抗菌薬としてのMAC感染症の臨床治療への有用性はある程度は評価されて然るべきと思われる。別の検討では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌S7株については，バンコマイシンとATPとの間に併用効果（相加作用）が認められている[3]。以上，ATPはMAC症に対する抗菌治療薬であるCAM，RFP，RBTとの間に，供試菌株間でのばらつきはあるものの，一定程度の併用抗菌活性を示すものと結論することができる。

おわりに

本稿では，宿主マクロファージや好中球といった貪食細胞の，抗酸菌をはじめとした病原細菌に対する抗菌作用の発現メカニズムにおける各種のエフェクター分子が果たす役割についての最近の知見をベースにして考察を試みた。著者らのこれまでの検討で得られた成績や，多くの最新の文献に記載されている知見を勘案した場合，これら貪食細胞の抗菌活性は，主にROSやRNIなどのラジカルをエフェクターとした酸素依存性メカニズムに依拠しているものと結論付けられる。加えて，ファゴソーム膜のリン脂質から生成されるアラキドン酸やリノレン酸などの抗菌活性を有する長鎖不飽和遊離脂肪酸もファゴリソソーム内での殺菌作用や増殖阻害作用において一定程度の役割を演じているものと考えられる。さらに，リソソームに含まれるカテリシディン，カテプシンG，デフェンシン，リゾチーム，β-グルクロニダーゼなどの抗菌ペプチド／抗菌蛋白からなるエフェクター系もまた，貪食細胞の細胞内寄生細菌や細胞外寄生細菌に対する殺菌能や増殖阻害能の発現に補助的な役割を演じているものと思われる。これらの既存の抗菌エフェクターに加えて，先の著者らの検討で見出されたATPもまた，宿主マクロファージ内での細胞内寄生性細菌の殺菌メカニズムにおいて一定程度寄与しているものと結論された。基本的には，ATPはP_2X_7受容体を介するシグナルに応答して誘導されるマクロファージのアポトーシスに連動した形でマクロファージ内局在菌に対して殺菌能を示しているものと考えられるが，一方，ATPそのものがマクロファージ内に局在する抗酸菌をはじめとする細胞内寄生性細菌に対して触接的な抗菌作用（増殖阻害作用）を示

していることも確かな事実であろうかと思われる。ATPは重要な生体成分であり毒性はないとされ，現在，虚血性疾患の補助的治療薬（血管拡張薬）として臨床適用されているが，非常に安価な薬剤であるので，感染症治療に大量に長期間経口投与することは可能であり，難治性感染症の補助的治療薬としてはある程度有望ではないかと期待される。

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

1）Tomioka H: Development of new antituberculous agents based on new drug targets and structure–activity relationship. Expert Opin Drug Discov. 2008 ; 3 : 21–49.

2）日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂―2018年．結核．2018 ; 93 : 61–68.

3）Tatano Y, Kanehiro Y, Tomioka H, et al.: ATP exhibits antimicrobial action by inhibiting bacterial utilization of ferric ions. Sci Rep. 2015 ; 5 : 8610. doi: 10.1038/srep08610.

4）Tatano Y, Yamabe S, Tomioka H, et al.: Anti-*Mycobacterium avium* complex activity of clarithromycin, rifampin, rifabutin, and ethambutol in combination with adenosine 5'-triphosphate. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 ; 88 : 241–246.

5）Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. Nat Rev Microbiol. 2004 ; 2 : 820–832.

6）Weiss G, Schaible UE: Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. Immunol Rev. 2015 ; 264 : 182–203.

7）Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Juan CA, et al.: The Role of Reactive Species on Innate Immunity. Vaccines. 2022 ; 10 : 1735. doi: 10.3390/vaccines10101735.

8）Akaki T, Sato K, Tomioka H, et al.: Effector molecules in expression of the antimicrobial activity of macrophage against *Mycobacterium avium* complex: roles of reactive nitrogen intermediates, reactive oxygen intermediates, and free fatty acids. J Leukoc Biol. 1997 ; 62 : 795–804.

9）Akaki T, Tomioka H, Shimizu T, et al.: Comparative roles of free fatty acids with reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates in expression of the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Exp Immunol. 2000 ; 121 : 302–310.

10）Tomioka H, Sano C, Sato K, et al.: Combined effects of ATP on the therapeutic efficacy of antimicrobial drug regimens against *Mycobacterium avium* complex infection in mice and roles of cytosolic phospholipase A_2-dependent mechanisms in the ATP-mediated potentiation of antimycobacterial host resistance. J Immunol. 2005 ; 175 : 6741–6749.

11）Boparai JK, Sharma PK: Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications. Protein Pept Lett. 2020 ; 27 : 4–16.

12）Fahmy L, Ali YM, Seilly D, et al.: An attacin antimicrobial peptide, Hill_BB_C10074, from *Hermetia illucens* with anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity. BMC Microbiol. 2023 ; 23 : 378. doi: 10.1186/s12866-023-03131-1.

13）Rivera-Marrero CA, Stewart J, Shafer WM, et al.: The down-regulation of Cathepsin G in THP-1 monocytes after infection with *Mycobacterium tuberculosis* is associated with increased intracellular survival of bacilli. Infect Immun. 2004 ; 72 : 5712–5721.

14）Mhlongo JT, Waddad AY, Albericio F, et al.: Antimicrobial peptide synergies for fighting infectious diseases. Adv Sci (Weinh). 2023; 10: e2300472. doi: 10.1002/advs.202300472.

15）Ganz T: Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. J Clin Invest. 2002 ; 109 : 693–697.

16）Bahar AA, Ren D: Antimicrobial Peptides. Pharmaceuticals (Basel). 2013 ; 6 : 1543–1575. doi: 10.3390/ph6121543.

17）Iacob SA, Iacob DG: Antibacterial function of the human cathelicidin-18 peptide (LL-37) between theory and practice. Protein Pept Lett. 2014 ; 21 : 1247–1256.

18）Roncević T, Puizina J, Tossi A: Antimicrobial peptides as anti-infective agents in pre-post-antibiotic era? Int J Mol Sci. 2019 ; 20 : 5713. doi: 10.3390/ijms20225713.

19）Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, et al.: The human cathelicidin LL-37―A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. Biochim Biophys Acta. 2016 ; 1858 : 546–566.

20）Lehrer RI, Ganz T: Antimicrobial polypeptides of human neutrophils. Blood. 1990 ; 76 : 2169–2181.

21）Fu J, Zong X, Jin M, et al.: Mechanisms and regulation of defensins in host defense. Signal Transduct Target Ther. 2023 ; 8 : 300. doi: 10.1038/s41392-023-01553-x.

22）Morgenthau A, Pogoutse A, Adamiak P, et al.: Bacterial receptors for host transferrin and lactoferrin: molecular mechanisms and role in host-microbe interactions. Future Microbiol. 2013 ; 8 : 1575–1585.

23）Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, et al.: The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. Proc Assoc Am Physicians. 1999 ; 111 : 283–289.

24）O'Connor JC, André C, Wang Y, et al.: Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. J Neurosci. 2009 ; 29 : 4200–4209.

25）Lammas DA, Stober C, Harvey CJ, et al.: ATP-induced killing of mycobacteria by human macrophages is mediated by purinergic P_2Z (P_2X_7) receptors. Immunity. 1997 ; 7 : 433–444.

26）Placido R, Auricchio G, Falzoni S, et al.: $P_2X_{(7)}$ purinergic receptors and extracellular ATP mediate apoptosis of human monocytes/macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* reducing the intracellular bacterial viability. Cell Immunol. 2006 ; 244 : 10–18.

表紙（目次）にもどる

編集委員　委員長：菊地利明　委員：池上靖彦，伊藤　穣，今泉和良，鈴木純子，田邊嘉也，豊嶋幹生，中野恭幸，長井　桂，松山政史，矢寺和博，山田充啓

結　　核　　第 99 巻　第 2 号（3－4 月号）　隔月 15 日発行

2024 年 3 月 15 日　発行

編集兼
発行人　礒　部　　威

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作者の権利は，日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は，学会誌の複写に係る著作権管理を，一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は，その都度，学術著作権協会より許諾を受けて複写してください。
複写以外の許諾（著作物の引用，転載，翻訳等）に関しては，日本結核 非結核性抗酸菌症学会へご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）
〒107−0052 東京都港区赤坂 9−6−41 乃木坂ビル 3 階
TEL：03−3475−5618　FAX：03−3475−5619　E-mail：info@jaacc.jp

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（キーワーズ）5～6語を,結核用語事典等を参照して付記する。

6．掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある（2000字以内）。同一主題に関する討論は1回限りとするが，その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。

7．原稿は横書きとし，口語体を用いる。

8．日本語化した外国語は片かなで書き，無用な外国語はさけ，雑誌名，外国人名等のやむをえないものは原語（活字体）のままとする。

9．引用文献については，本文に引用された順に番号を付し，末尾に一括して，著者名（3名まで）：題名．誌名（一般に通用する略称でよい）．年（西暦）；巻：頁－頁．の順に掲載する。単行本の場合は，著者名（上記に準ずる）：題名．書名（邦文の場合は特に「　」をつけること），版数，編者名，発行所，発行地，年（西暦），引用頁．の順に記載する。

例：（定期刊行物）

1）木野智慧光，佐藤瑞枝，岩崎龍郎，他：非空洞性肺結核に対するINH・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.

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

（単行本）

4）松岡緑郎，玉田太朗：喀血，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，m*l*，kg，g，mg，μg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．版権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の版権使用料　3,000円×頁数＋10円*×部数

（*当学会賛助会員は5円）

16．全文を英文で投稿することができる。

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

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

原稿作成についてのお願い

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キーワーズ，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こと（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

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

共著者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　年　　月　　日

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

□ 筆頭著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

□ 共著者名（本人．但し，集計の際は全員）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

論文題名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（投稿時，学会員・非学会員の別を問わず，著者全員は，投稿時から遡って過去 1 年間以内での発表内容に関係する企業・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。

ご不明な点がありましたら，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@kekkaku.gr.jp