

## 第84回総会特別講演

## Ⅲ. 新しい非結核性抗酸菌症の診断基準と治療対策

倉島 篤行

キーワード：非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium avium*, 診断基準, 化学療法, 治療期間, 外科治療

日本結核病学会と日本呼吸器学会は2008年4月から矢継ぎ早に新しい肺非結核性抗酸菌症診断基準と治療に関する見解を合同で発表し、さらに結核病学会単独ではあるが外科治療指針も発表した。これは国際的同調性などの歴史的経緯があったにせよ、なによりも最大の理由はわが国で肺非結核性抗酸菌症、特に肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症例が増加の一途をたどり、広く市中病院、クリニックで無視できない疾患となったのにとどまらず、早急に分かりやすい適切な指針が要請されている状況にあったからである。

最近の北米の報告では肺非結核性抗酸菌症罹患率は約3.5としている<sup>1)</sup>。多くのヨーロッパ諸国はそれほど高くはなく1.0に達しない国が多いと推定されているが<sup>2)</sup>、米欧とも近年の件数増加は注目されている。中国、台湾、韓国などの研究者への本症概数に関する mail 問い合わせでの結果では正確な疫学 data の持ち合わせはないものの、どこの国でも近年の増加は明らかである。

ひるがえってわが国は2007年の推定値で罹患率約6と考えられている<sup>3)</sup>。肺結核と異なり容易に治癒しえない本症の病態を考えると有病率ではこれの倍以上の数字に達すると考えられる。これほど高い罹患率、有病率を示す国はわが国をのぞいて報告されていない。なぜわが国にこれだけ本症が多いのか未だ説明されていない。

## 1. 新しい診断基準に至る経緯

わが国の非結核性抗酸菌症診断基準は、1985年に発表された国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準が、2003年まで長い間使用されてきた<sup>4)</sup>。この診断基準は同時代の米国胸部疾患学会非結核性抗酸菌感染症診断基準<sup>5)</sup>より優れた面を

もっているが、その後、HIV感染合併非結核性抗酸菌感染症の扱い、気管支鏡採取検体の扱い、核酸増幅法による菌検出の扱い、中葉舌区型非結核性抗酸菌感染症や胸部CT画像所見などについての言及がなく、現代の医療実態に即応した改訂が求められてきた。

米国胸部学会は独立したものとしては1990年に初めて非結核性抗酸菌症の公式ガイドラインを発表し<sup>6)</sup>、その後1997年<sup>7)</sup>、2007年<sup>8)</sup>と合計2回の改訂を行っている。

1990年版の非結核性抗酸菌症診断基準は、空洞病変を重視し空洞病変があるなら2回以上の中等量以上の排菌を認めるものとし、非空洞性病変の場合は2週間の気道クリーニングや抗結核薬による治療により菌の消失を見ないものとして colonization 例の混入を極度に警戒した内容になっており、これらは当時の Ahn CH の見解<sup>5)</sup>が強く反映されたものと考えられる。

1997年ATS改訂版<sup>7)</sup>では、1990年以降に rifabutin や new macrolides などの新たな薬剤の投与が可能になったこと、HRCTなどの画像診断の発達により中下肺野を主とした気管支拡張所見と小結節影の散布を特徴とする非空洞性の非結核性抗酸菌感染症の認識がクローズアップされたこと、このタイプの予後が必ずしも良好でないこと、これらの研究により真の colonization は恐らくきわめて稀と考えられるようになったこと、などの理由により改訂の必要が生じたとした。1997年の診断基準は、対象が肺局所障害のある群、軽度の全身性免疫低下状態の群、HIV感染がありCD4リンパ球数200以下の群の3群に分けられ、各々につき臨床的基準、画像的基準、細菌学的基準が設定され、各群につきこの3つの基準を満たすことが要求されている。細菌学的基準は、塗抹と培養の組み合わせで判定することになっている。

1997年基準はこのようになりにかなり複雑な構成であるが、デファクトスタンダードとして国際的に多く使われるようになり、症例の国際比較や外国への発表などの際にわが国診断基準との差が問題となり始め、2003年日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会は「肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年」を発表した<sup>9)</sup>。これは主に国際的ハーモニゼーションを考慮した1997年ATS診断基準との一致を求めたものであり、菌量の表示に日米間で若干の差がある点を考慮し修正したものである。

その後2007年米国ATSはIDSAと合同で10年ぶりに非結核性抗酸菌症公式ガイドラインを改訂発表した<sup>8)</sup>。2007年改訂の1997年版との最も大きな変化は診断基準の大幅な簡略化である。1997年版は、既述のように3列構成で、横には臨床症状、画像所見、細菌学的検査所見という3段構成、細菌学的基準は「1年以内に3回の培養陽性ないし塗抹陽性1回かつ培養陽性2回、気管支洗浄液の場合は培養陽性2+以上、または培養陽性で塗抹陽性2+以上」という、複雑というより難解なものであり、さらにこの定量要件が3列で各々異なっていた。

2007年改訂では、臨床症状と画像所見は一体化され、細菌学的所見から定量要件は省かれ、単に異なった喀痰から2回以上の培養陽性となり、全体に大幅な簡略化がされた。やはり1997年版は過度に緻密複雑で臨床の場では使いにくかったという批判があったと推測される。細菌学的基準から塗抹を含む定量要件を外すということは、非結核性抗酸菌の場合（特に速発育菌などは）、検体汚染防止前処理の強弱が結核菌より大きな影響を与えるので、より合理的な扱いである。また記載中にもあるが実際問題として、多くの検査センターでの液体培地の普及で、培養菌量の多寡報告は不可ということが指摘さ

れている。少なくとも2回以上の異なった喀痰から培養陽性という基準については、同一基準を適用した場合185例中の98%が画像の進展を伴う肺非結核性抗酸菌症であったとした、わが国の東村の業績<sup>10)</sup>を準拠した研究としてあげている。

Fig.に日米の肺非結核性抗酸菌症診断基準の変遷を示したが、2007年のATS/IDSA基準の改訂により、わが国の診断基準も日本結核病学会と日本呼吸器学会合同で2008年4月新たな診断指針として確定発表した<sup>11)</sup>。

## 2. わが国の新しい診断基準の内容と特徴

本指針は初めて日本結核病学会と日本呼吸器学会との共同基準として発表された。2003年基準より大幅に簡潔になり、かつ2007ATS/IDSA基準と一致する内容である。注記にて本指針記載を補足すべく、いくつかの項目が列挙されているが重要な点は以下のとおりである。

第1に治療開始時期の問題である。従来は診断基準に「臨床症状あり」を含んでおり、かつ暗黙に診断基準合致の時点の治療開始時期と見なしてきた。今日CT健診や人間ドック診療で明らかになってきたが、臨床症状出現よりかなり前から画像所見と気管支鏡検査、核酸増幅法などの併用で肺非結核性抗酸菌症の存在を確定可能であり、「臨床症状あり」を条件にするといわば“肺非結核性抗酸菌疑似症”的な状態が非常に増加するという状況が生まれてきた。従って診断基準から「臨床症状あり」をなくし、かつ注記にて治療開始時期は診断基準合致とは別個の問題として今後の検討課題として提起した。米国の診断基準は「臨床症状あり」を含んでいるが、やはり治療開始時期は診断基準合致とは切り離して考慮するよう記載している。

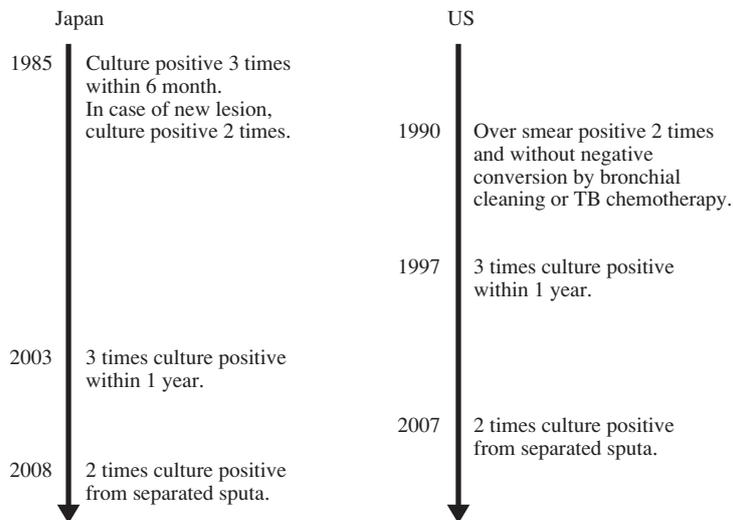


Fig. Historical changes of Japanese and US Diagnostic Criteria for pulmonary NTM

第2に細菌学的基準の簡素化である。本来、非結核性抗酸菌の中には液体培地または固形培地各々でしか生育しない菌もあるので抗酸菌培養は1997-ATS勧告どおり、双方を併用すべきである。また菌量評価は分離培養時点で固形培地を使用または併用した場合のみ可能である。しかし抗酸菌培養での液体培地使用が急速に普及したわが国の現況で、分離培養を2種の培地で標準的に行う施設は例外的である。また抗酸菌培養において非結核性抗酸菌は結核菌以上に検体前処理過程の影響が大きく（特に迅速発育菌の場合影響は大きい）、各施設での前処理内容を一定にしないと詳細な菌量評価はあまり意味がないことになる。以上の理由と2007-ATS/IDSA基準との整合性をとる意味で細菌学的基準から定量要件を外した。同時にわが国2003年基準に記載のあった塗抹陽性例と陰性例での異なった扱いも廃止した。

第3に菌種による差を廃した点である。従来わが国2003年基準では、MACおよび *Mycobacterium kansasii* 以外の菌種での細菌学的基準は「原則3回以上の培養陽性」であり、*M. kansasii* は「2回以上の培養陽性」と、菌種による区別を行っていたが、今回の2008年基準ではMACにおいても「原則2回以上の培養陽性」となった点を受け、すべての菌種において「原則2回以上の培養陽性」に統一簡略化した。

第4に画像所見記載の問題である。HRCTによる画像所見で1997-ATS基準はany of theseとして“multiple small nodules, multifocal bronchiectasis with or without small lung nodules.”の2項目の記載となっていたが、2007-ATS/IDSA基準は“multifocal bronchiectasis with multiple small nodules”の1行のみに変更されている。しかし早期発見例あるいは既治療例では各々一方の所見だけという場合がある。また明らかに結節性陰影、均等性陰影や空洞性陰影での発症例もあるので、わが国2008年基準では画像所見を2007-ATS/IDSA基準より充実させた。また画像のみではきわめて本症に類似するが、どのような検索でも非結核性抗酸菌が検出されない例もあるので、画像所見のみでの診断は採用しないとした。

以上わが国の肺非結核性抗酸菌症診断基準は、単純でありながら幅広い事象に堪えうる内容のものであり、非専門臨床医でも容易に使用でき、国際的に見ても最も簡潔な優れた診断基準と考えられる。

### 3. 新しい肺非結核性抗酸菌症治療に関する見解

わが国従来の治療見解は日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会の「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年」<sup>12)</sup>であった。この骨子は、「streptomycin (SM), kanamycin (KM) または enviomycin (EVM) の1薬剤の注射の他に ethambutol (EB) および rifampicin (RFP) を

加えた3薬剤、あるいはこれに isoniazid (INH) を加えた4薬剤併用が一般的である（米国では近年INHの効果に疑問を抱く研究者もある）。わが国でも clarithromycin (CAM) の1日600 mg以上をこれらに加えると難治例にもある程度有効であるとの成績が得られている。また国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の中間報告によれば、CAMを主薬として2~3の抗結核薬との併用療法で、早期例の多い初回治療では約80%の症例が排菌陰性化し、2年後でもその効果が持続しているとする成績が得られている。これらに反応しない場合には、ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX) や levofloxacin (LVFX) などのニューキノロン, ethionamide (TH), cycloserine (CS), amikacin (AMK) など加える。以上を菌陰性化後9カ月ないし1年間継続」としている。

英国では2000年に、増加する非結核性抗酸菌感染症に対処するため英国胸部疾患学会 (BTS) のガイドラインが発表された<sup>13)</sup>。肺MAC感染症の化学療法には無作為化試験 randomized controlled trial に基づいた確証がないとし、暫定的な勧告として、RFP, EBの2剤併用か、あるいはINHを加えた3剤併用を24カ月投与するとする控えめな内容である。

2007年3月、ATSは10年ぶりに非結核性抗酸菌症診断と治療の公式ガイドラインを大幅に改訂、米国感染症学会 (IDSA) と合同で発表した。大幅に変更されたのは診断基準の簡略化であり、治療については残念ながらこの10年間で画期的な進歩はなかった<sup>8)</sup>。基本的な骨子はCAM, EB, RFP+aminoglycosideであり、この間の知見として週3回の間欠投与法が副作用軽減や高齢者治療のためには有用な方法として推奨されている。勧告として重症度に対応した下記のレジメンを推奨している。

すなわち比較的軽症である nodular/bronchiectatic type に対する初回治療としてCAM 1000 mg または azithromycin (AZM) 500~600 mg と EB 25 mg/kg と RFP 600 mg のすべてを週3回服用。より重症な空洞型に対してはCAM 500~1000 mg または AZM 250~300 mg, EB 15 mg/kg, RFP 450~600 mg を毎日と場合により aminoglycoside 追加、さらに重症あるいは再治療の場合はRFPに代えRFB, aminoglycoside 併用を推奨している。治療ゴールは臨床症状、画像および細菌学的所見の改善であるが、一次的な目標は喀痰中の菌培養陰性化であり、一般的には macrolide を含むレジメンで3~6カ月で臨床症状は改善し、12カ月以内で菌陰性化は達成するであろうとしている。また化学療法期間は1997年版と同じく菌陰性化後1年間が妥当であるとし、理由の一つに菌陰性化1年間以後の再排菌の多くは内因性再燃ではなく異なったクローンによる外来性再感染であるという分子疫学的検討結果をあげている。

これら米国の治療基準量を直輸入するのは危険である。特にEB投与量は結核症治療の場合と異なり長期に及ぶので、日本人ではより少ない投与量を設定しないと視神経障害などの副作用が発生する頻度が大きいと予想される。

肺MAC症治療に関して未解決あるいは論議のある点として下記7課題をあげている。

①肺MAC症でのCAMを含む化学療法とAZMを含む化学療法との優位性検証治験がない。

②aminoglycoside併用の優位性を明示する検証治験がない。

③RFBまたはRFPを含む化学療法の優位性検証治験がない。

④2剤併用より3剤併用の優位性検証治験がない。

⑤fluoroquinolonesやcrofazimineの治療上の位置づけが確立していない。

⑥macrolideに感受性あるMAC菌症でも初回治療でない場合の効果の減弱の問題。

⑦macrolideを含む化学療法での免疫調整作用の検討。

しかし課題②については、わが国の小橋などが多施設共同二重盲検無作為対象比較試験で、CAM, EB, RFPの経口薬投与に初期3カ月のSM併用の優位性を146例の治験をとおして明らかにし問題を解決したといえる<sup>14)</sup>。

2008年10月日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会は日本呼吸器学会感染症・結核学術部会と共同で「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定」<sup>15)</sup>を発表した。日本結核病学会は既に1998年に治療に関する見解を発表しているが、米国同様その後の十分なエビデンスの蓄積があって改訂したというわけではない。わが国の非結核性抗酸菌症罹患率は推定値ではあるがこの10年間で約2倍以上の上昇を示し多くの市中病院で本症の増加が目立ってきていることと、関係者の努力により非結核性抗酸菌症治療薬剤のうち、rifabutin (RBT), CAMの2つについて、肺非結核性抗酸菌症が保険診療適応症として承認されるに至った、この2つの状況に対応し暫定版を発表したわけである。化学療法については下記の内容である。

「肺MAC症化学療法の原則はRFP, EB, CAMの3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらにSMまたはKMの併用を行う。肺MAC症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特にCAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている。本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。

RFP 300 mg～600 mg/日、分1

EB 500 mg～750 mg/日、分1

結核症より投与期間が長期に及ぶので15mg/

kgでも視力障害の発生に注意を要する。

CAM 600 mg～800 mg/日、分1または分2処方

SMまたはKMの各々15 mg/kg以下を週2回または週3回の筋注。

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で2000/mm<sup>3</sup>、血小板で10万/mm<sup>3</sup>以上で経過するが、それ以下になる場合はRFPの中止を考慮する必要がある。時に広範囲な皮疹が生ずるが、EBまたはRFPに起因する 경우가多く、減感作療法によりかなり対処可能である。」

わが国では2008年10月に肺非結核性抗酸菌症が保険診療適応症として初めてRBTに認められ、次いでCAM(クラリスおよびクラリシッドのみ)が同じく認められた。しかしわが国ではRBTの臨床使用経験はまだ乏しいと言わざるをえない。

全体的にRBTはRFPよりも優れた抗菌力を発揮し、O'Brienらの肺MAC症406例に対する無作為試験でも一定の成績を得ている<sup>16)</sup>。RBTの問題点は、RFPにはない副作用がかなり多いことで、Kelleherらの報告では、68例のHIV合併MAC症で10例(14.7%)に11回のぶどう膜炎をきたしたとし、CAM併用でリスクが有意に高いとしている<sup>17)</sup>。ぶどう膜炎の症状は、充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力の低下、物がゆがんで見える、視野の中心部が見づらいなどであり、EBによる視神経炎の症状(視力障害、視野狭窄、視野欠損、色覚異常)とはほぼ区別可能とされている。多くの文献報告ではRBT投与開始後2ないし5カ月で発症が見られている。

RBTぶどう膜炎の発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ、発症頻度は体重あたりの投与量に依存する<sup>18)</sup>。発症した場合は薬剤の中止、ステロイド点眼薬などの投与にて軽快する。軽症例のほとんどはRBT再投与が可能であるが、兆候または症状が再発した場合は投与中止が必要とされている。

Hafnerなどによる34例の検討ではRBT血中濃度はCAM(500 mg 2回/day)併用により約1.5～1.7倍まで上昇するとしている<sup>19)</sup>。従ってCAM併用によるぶどう膜炎発症頻度はBensonなどの検討では、RBT 450 mg単独投与の場合のぶどう膜炎発症が391例中1.8%に対し、RBT 450 mgとCAM 1000 mg併用の場合は389例中8.5%だったとしている<sup>20)</sup>。

#### 4. 治療開始と治療終了

2007年以前の日米の診断基準には、臨床症状があるという条件が入っており、診断基準を満たした場合は自

動的に化学療法を開始するという暗黙の前提があると受け取られてきた。しかし、2007年以降米国の日米双方の診断基準とも診断確定は治療開始とは異なるとしているが、治療開始時期については明確な基準はまだない。

一般にあらゆる疾患で早期発見、早期治療が好結果をもたらす。しかし現実には人間ドックや健診で発見された自覚症状のないすべての対象に、現時点では根治的ではない多剤併用で長期間の化学療法を行うかどうかは難しい問題である。医学的には早期化学療法開始が望ましいとはいえ、より柔軟な判断が必要であろう。その一つとしてわれわれは治療開始あるいは治療方法選択に関する見解として、年齢と重症度を加味した考え方を提起してきた<sup>21)</sup>。

一般に肺野の薄壁小空洞以外の大空洞や気管支拡張など気道構造変化を生じた病巣には内科治療はほぼ無効であり<sup>22)</sup>、病巣が1側1葉内に局限していれば外科的摘除が最も根治的である。散布源となるこれら粗大病変が摘除された時こそ今日の相対的に非力な化学療法でも一定の効果を発揮するという集学的治療の立場が重要と考えられる。そのため術前術後の化学療法は必須である。

AIDS合併MAC症の場合の化学療法終了は末梢血CD4陽性リンパ球の増加により決めることが基本であるが、肺MAC症の場合の化学療法終了の指標は明らかではない。英国BTSのガイドラインはRFP、INHの24カ月間としているが<sup>13)</sup>、日米のガイドラインは両者とも菌陰性化後1年以上（米国はCAMを含んだ化学療法）を推奨している。これはWallaceらの、平均18カ月間観察した菌陰性化後約12カ月間化学療法継続25例からは再排菌は見られなかったが、10カ月間以下化学療法の5例からは1例再排菌が見られたことを根拠としている<sup>23)</sup>。わが国の“非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年”<sup>12)</sup>では「ただし、大量排菌の持続する例では、無効として治療を中止すると、しばしば悪化することがある」との記載があるが、大量排菌持続例に限らずすべての薬剤を一度に終了すると数カ月後に再燃悪化することは多くの臨床医が経験しているところである<sup>24)</sup>。つまり、一時的な排菌の陰性化や臨床症状の鎮静ではない完全治療状態に至らしめる条件は今日まだ分かっていないと言える。

小橋ら<sup>25)</sup>は、ガイドラインに沿った治療が行われ菌陰性化が見られた54例中30例はガイドラインどおり治療を終了し、そのうち18例（60%）に再排菌を見たが、同じ治療を継続した24例での再排菌は10例（42%）であったとし、ガイドライン指示期間以降も継続投与のほうが予後は良いとしている。

目的は異なるがFujikaneなどは肺MAC症長期予後に関する論文中の図で累積菌陰性化曲線が約3年半頃から

プラトーになることを示しており<sup>26)</sup>、現行の化学療法では多くの場合この程度の期間の継続が必要と思われる。

## 文 献

- 1) Iseman MD, Marras TK: The Importance of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 999–1000.
- 2) Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, et al.: French Mycobacteria Study Group: Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2005; 26: 1092–1096.
- 3) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他.: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. *呼吸.* 2005; 24: 106–109.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準. *結核.* 1985; 60: 51.
- 5) Ahn CH, McLarty JW, Ahn SS, et al.: Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 125: 388–391.
- 6) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 940–953.
- 7) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1–S25.
- 8) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367–416.
- 9) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年. *結核.* 2003; 78: 569–572.
- 10) Tsukamura M: Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest.* 1991; 99: 667–669.
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. *結核.* 2008; 83: 525–526.
- 12) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. *結核.* 1998; 73: 599–605.
- 13) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210–218.
- 14) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130–138.
- 15) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定. *結核.* 2008; 83: 731–733.

- 16) O'Brien RJ, Geiter LJ, Lyle MA: Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 141 : 821-826.
- 17) Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, et al.: Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium intracellulare* infection in AIDS patients. *Genitourin Med.* 1996 ; 72 : 419-421.
- 18) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al.: Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a multivariate analysis. *Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. J Infect Dis.* 1998 ; 177 : 252-255.
- 19) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; 45 : 1572-1577.
- 20) Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al.: Clarithromycin or rifabutin alone or combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. J Infect Dis.* 2000 ; 181 : 1289-1297.
- 21) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症の診断と治療. *結核.* 2002 ; 77 : 815-821.
- 22) 白井正浩, 早川啓史, 中野泰克, 他: 肺*Mycobacterium avium* complex 感染症の予後に関する検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 2004 ; 42 : 875-879.
- 23) Wallace RJ J, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153 : 1766-1772.
- 24) 倉島篤行, 長山直弘: 肺MAC症の治療—再排菌例の検討. 第80回総会シンポジウム「非結核性抗酸菌症の治療」. *結核.* 2006 ; 81 : 38-41.
- 25) 小橋吉博, 岡三喜男: ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. *結核.* 2008 ; 83 : 779-784.
- 26) Fujikane T, Fujiuchi S, Yamazaki Y, et al.: Efficacy and outcomes of clarithromycin treatment for pulmonary MAC disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 ; 9 : 1281-1287.

## The 84th Annual Meeting Special Lecture

JAPANESE NEW GUIDELINES FOR NONTUBERCULOUS  
MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE

Atsuyuki KURASHIMA

**Abstract** Three important statements for Japanese pulmonary nontuberculous mycobacteriosis (NTM) were published in 2008. The first one is a new diagnostic criteria for pulmonary NTM, which was organized in association with the task force for nontuberculous mycobacteriosis of the Japanese Society for Tuberculosis and the section for infectious disease and tuberculosis of the Japanese Respiratory Society. The second is a treatment guideline for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis also which was made by the same joint working. The third is a surgical treatment guideline for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. The reason for the task of immediate importance is the number of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease keeps increasing in our country and the disease cannot be disregarded widely in municipal hospitals or clinics.

The morbidity rate of pulmonary MAC disease is assumed to be about 3.5 in the north American area. A lot of European nations are presumed that do not reach 1.0. Most of Asian researchers reply to our E-mail questions with the recent increasing of pulmonary MAC disease. Japanese estimated morbidity rate of this disease seems to be over 6.0 in 2007. It has been not clarified why a lot of this disease cases are in particular in Japan. In this situation, a concise diagnostic criteria is required from even a doctor who is not respiratory medicine specialists.

The diagnosis can be confirmed by twice culture from sputa or one culture in case of bronchoscopic examination regardless of the bacterial strain. Moreover, it is possible to correspond to wider varieties of radiographic findings than 2007 diagnostic criteria of the United States. This disease became possible to diagnose before the consciousness syndrome appeared by the advancement of today's excellent imaging technology and

nuclear acid amplification method. Therefore, the diagnosis confirmation and the beginning of chemotherapy time has become separated.

In 2008, on Japanese medical insurance, the prescription of two drugs has become possible officially for pulmonary NTM due to the efforts of many stakeholders. However, pulmonary NTM is a disease to obtain a constant improvement at last continuing combination chemotherapy for a long term. Three drugs regiment of CAM as a main axis, adding EB, RFP or RBT is now a de facto international standard. New Japanese guideline for treatment describes the adverse events by a long-term administering more in detail than the previous one. However, it is difficult to control only by an internal therapy. In case of a localized lesion, we have recommended an appropriate surgical treatment. But a surgery treatment without combination of chemotherapy could not achieve an enough result. A multidisciplinary approach is important. The guideline of surgical treatment that reflected these content was also published in 2008.

**Key words:** Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, Diagnostic criteria, Chemotherapy, Treatment period, Surgical treatment

Clinical research advisor of Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA); Advisor of Research Institute of Tuberculosis, JATA.

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)