

# 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 — 2023年改訂 —

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

2007年のATS/IDSAの非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria: NTM) による感染症に関する statement をもとに<sup>1)</sup>, わが国の実情を鑑みて2012年に日本結核病学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より, 「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が発出された<sup>2)</sup>。以後約10年が経過したが, 2017年にはBTSより<sup>3)</sup>, 2020年にはATS/ERS/ESCMID/IDSAより<sup>4)</sup>, 肺NTM症の診療ガイドラインが公表された (以下, 2017-BTSガイドラインおよび2020-国際ガイドラインと表記)。本邦では適応外使用として, 注射用アミカシン (AMK), アジスロマイシン (AZM), イミペネム (IPM), クロファジミン (CFZ) などが使用されてきたが, 先記の国際ガイドラインにはこれらの薬剤が治療の選択肢として記載されていることを受け, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 社会保険委員会からの申請により, 社会保険診療報酬支払基金の審査事例 (以下, 審査事例と表記) として2019年に注射用AMK<sup>5)</sup>が, 2020年にはAZM<sup>6)</sup>が, 2021年にはIPM<sup>7)</sup>とCFZ<sup>7)</sup>が保険審査上認められることになった。さらに2021年にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) が難治性肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に適応承認された。これらの経過を踏まえて, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (非結核性抗酸菌症対策委員会) と日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会) より「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂」を発出する。

## 付記

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

## 肺NTM症治療の基本的な考え方

### • 治療開始時期

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

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

### • 治療効果の判断と治療期間

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

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

### 1. 肺MAC症

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

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

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

### 肺MAC症の標準治療について

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

表1 肺MAC症の治療

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

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

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

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

#### 付記

- 薬剤感受性検査：治療開始前、および6カ月治療しても排菌が陰性化しない場合には、菌種の同定およびマクロライド（CAM）とAMKの薬剤感受性を評価する。2018年のCLSI M24 3rd ed<sup>16)</sup>、2023年のCLSI M24S 2nd ed<sup>17)</sup>（Mueller-Hinton培地を使用）に準拠した場合、CAMではMIC  $\geq$  32  $\mu$ g/mL、注射用AMKではMIC  $\geq$  64  $\mu$ g/mL、ALISではMIC  $\geq$  128  $\mu$ g/mLの場合に耐性と判定される。2023年にCLSIに準拠した遅発育性抗酸菌用MICプレート、プロスミックSGM<sup>®</sup>極東が保険適用にて使用可能になった。従来使用されてきたプロスミックNTM<sup>®</sup>極東は2003年のCLSI M24-A<sup>18)</sup>（Middlebrook7H9培地を使用）に準拠しているが、CAMのみ評価可能である<sup>19)</sup>。MACの薬剤感受性検査を結核菌用の試薬やプロスミックRGM<sup>®</sup>極東を用いて行ってはならない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• リポソーム化アミカシン懸濁液吸入療法：AMKをリ

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

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

#### ●表にない薬剤

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

キノロン系抗菌薬 : 難治例やマクロライド耐性例においてMICが低いSTFX<sup>58)</sup>の有効性を示す報告もあるが<sup>31) 59) 60)</sup>、エビデンスが不足しており、2020-国際ガイ

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

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

## 2. 肺 *M. kansasii* 症

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

### 肺 *M. kansasii* 症の治療

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

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

RFP・EBは分1投与、CAMは分2投与を原則とする。

### 付記

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

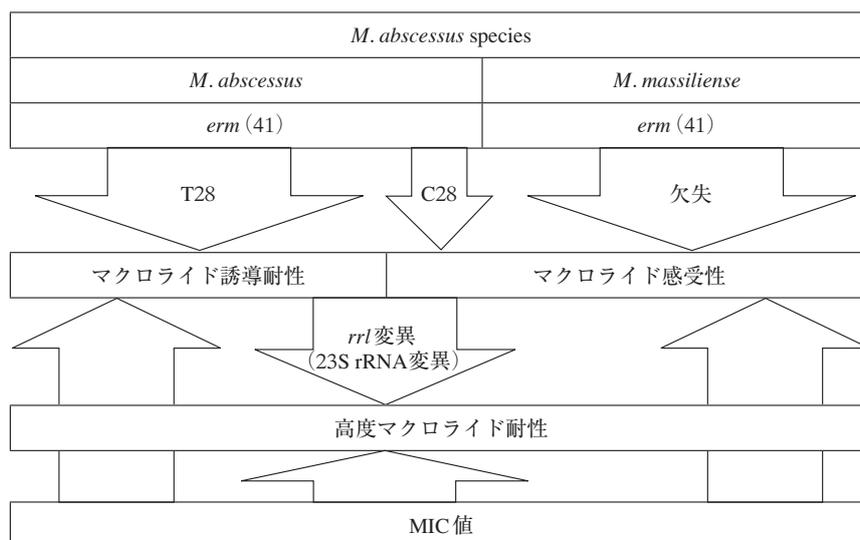


図 *M. abscessus* speciesの亜種と sequevarによる感受性の違い

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

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

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

### 3. 肺 *M. abscessus* species 症

*M. abscessus* speciesのマクロライド耐性について

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

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

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

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

### 肺 *M. abscessus* species 症治療の考え方

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

#### 本邦における肺 *M. abscessus* species 症の治療

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

\*マクロライド感受性の場合（誘導耐性、獲得耐性ともになし）

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

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

\*マクロライド耐性の場合（誘導耐性または獲得耐性あり）

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

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

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

### 付記

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- CFZ の導入は強化期間に行うことが望ましい。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 〔文 献〕

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

- 2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012; 87 : 83-86.
- 3) Haworth CS, Banks J, Capstic T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72 : iii1-ii64.
- 4) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 : e1-e36. / *Eur Respir J.* 2020; 56 : 2000535.
- 5) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31年2月25日. [http://jns.umin.ac.jp/jns\\_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf](http://jns.umin.ac.jp/jns_wp/wp-content/uploads/2019/03/2019313.pdf)
- 6) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0226第2号, 令和2年2月26日. [http://www.hospital.or.jp/pdf/14\\_20200226\\_01.pdf](http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf)
- 7) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0927第1号, 令和3年9月27日. <https://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20211006B.pdf>
- 8) van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al.: Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018; 51 : 1800170.
- 9) Im Y, Hwang N, Kim K, et al.: Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial disease culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2022; 161 : 1192-1200.
- 10) Cho EH, Hub HJ, Song DJ, et al.: Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J Infect Chemother.* 2018; 24 : 315-318.
- 11) Maurer EP, Pohle P, Kermbach M, et al.: Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 : 379.
- 12) Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al.: Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2020; 50 : 1900798.
- 13) Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al.: Impact of different subspecies on disease progression in initially untreated patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 : 467.
- 14) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核.* 2009; 83 : 527-528.
- 15) Kim JY, Lee HW, Yim JJ, et al.: Outcomes of adjunctive

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

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

- related to treatment failure in *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 ; 40 : 247-254.
- 69) Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, et al.: Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 180 : 896-902.
- 70) Jaramd J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52 : 565-671.
- 71) Huang YC, Liu MF, Shen GH, et al.: Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 ; 43 : 401-406.
- 72) Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus* complex, *Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum*, and *Mycobacteroides (Mycobacterium) chelonae*. *J Infect Chemother*. 2019 ; 25 : 117-123.
- 73) Kaushik A, Ammerman NC, Parrish NM, et al.: New  $\beta$ -lactamase inhibitors nacuvactam and zidebeactam improve the *in vitro* activity of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Mycobacterium abscessus* complex clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 ; 63 : e00733-19.
- 74) 渡辺史也, 古内浩司, 藤原啓司, 他 : 非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について. *結核*. 2022 ; 97 : 111-119.
- 75) van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al.: *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 ; 56 : 6234-6327.
- 76) Ferro BE, Meier A, Brown BA, et al.: Clofazimine prevents the regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 ; 60 : 109.
- 77) Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, et al.: Minimum inhibitory concentrations before and after antibacterial treatment in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Microbiol Spectr*. 2021 ; 9 : e0192821.

## 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員

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

## 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

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