



Kekkaku

結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 96 No.6 September-October 2021

- 原 著** 149…… [当院における外国生まれ結核自験 23 名の臨床的検討](#) ■北岡有香他
 153…… [市民公開講座参加者のアンケートからみる肺非結核性抗酸菌症の現状と課題](#)
 ■浅見貴弘他
- 第 96 回総会教育講演**
総 説 161…… [肺結核の画像診断のコツ](#) ■藤田次郎
- 第 96 回総会招請講演**
総 説 169…… [リファペンチンとモキシフロキサシンを使った 4 カ月間の肺結核治療法](#)
 ■成田昌弘
- 委員会報告** 173…… [インターフェロン \$\gamma\$ 遊離試験使用指針 2021](#)
 ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会
 183…… [多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について](#)
 ■日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会
- 会 報** 187…… [定例理事会・社員総会・新理事会議事録](#)
- 149…… [A Clinical Analysis of 23 Cases of Tuberculosis in Foreign-Born Patients in Our Hospital](#) ■ Yuka KITAOKA et al.
 153…… [Current Status and Challenges of Nontuberculous Mycobacterial \(NTM\) Pulmonary Disease in Public Lecture Participants Questionnaires in Japan](#)
 ■ Takahiro ASAMI et al.
 161…… [How to Evaluate Radiological Findings of Pulmonary Tuberculosis](#)
 ■ Jiro FUJITA
- 会 告** [学会賞募集要項](#)
[追悼・島尾忠男先生](#)

日本結核・非結核性抗酸菌症学会誌

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 今村賞に関する申し合わせ

I. 総 則

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

II. 選 考

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

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

今村賞募集要項

2021年度今村賞受賞候補業績の募集を下記の募集要項に従って行いますので、ふるってご応募くださるようご案内申し上げます。

I. 選 考

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

II. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙のタイトルは2021年度今村賞応募者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載。
2. 業績の題目および要旨（2,000字以内、提出論文との関連を明確に記載したもの）。
3. 応募者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（提出論文）およびそれに関連する業績の論文（5篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、応募者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値）2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 応募者が Corresponding Author である論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2) については Thomson Reuters の Web of Science を使用すること。

III. 締切日

2021年10月1日（金）消印。

IV. 応募書類の送付先等

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

付記：

1. 受賞者は第97回日本結核 非結核性抗酸菌症学会総会で記念講演を行い、講演内容を英文で結核誌上に発表する。
2. 今村賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。

日本結核 非結核性抗酸菌症学会 研究奨励賞に関する申し合わせ

I. 総 則

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

II. 選 考

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

2019年6月6日 一部改定

2020年10月11日 一部改定

2021年6月17日 一部改定

研究奨励賞推薦書提出要項

2021年度研究奨励賞受賞候補業績の推薦書を下記の要項に従って提出してください。

I. 提出書類（A4判にて1～6を1部とし、11部提出）

1. 表紙（タイトルは2021年度研究奨励賞被推薦者とし、氏名・生年月日・所属・業績の題目を記載）。
2. 推薦者名（多数の場合は連記）ならび推薦理由（1,000字以内）。
3. 被推薦者の学歴および研究歴。なお、研究歴の下に当該業績または他の業績に対して受賞したことのある場合はその旨付記すること。
4. 業績一覧。
5. 当該業績（掲載論文）およびそれに関連する業績の論文（3篇以内）の別刷。
6. 業績一覧には、被推薦者の名前に下線を引き、提出日直近の評価で、1) Impact Factor（数値） 2) Citation Index（引用数）を各原著論文に付し、3) 被推薦者がCorresponding Authorである論文には自身の名前に*を付して明示すること。なお、1), 2)についてはThomson ReutersのWeb of Scienceを使用すること。
7. その他の事項については、「研究奨励賞に関する申し合わせ」を参照のこと。

II. 締切日

2021年10月1日（金）消印。

III. 推薦書類の送付先等

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

付記：

1. 研究奨励賞に関する書類は特別の事情がないかぎり返戻しない。



故 島尾忠男先生御略歴

1924（大正13）年9月17日生
2021（令和3）年3月28日逝

1948年 9月東京大学医学部医学科卒業

結核予防会

- 1949年 インターンを経て結核予防会へ，第一健康相談所から結核研究所へ
- 1955年 スウェーデンSvenska Institutに留学（1956年まで）
- 1975年 上記所長
- 1984年 結核予防会理事・研究所名誉所長
- 1990年 同理事長（のちに会長，顧問，名誉顧問）

国内結核対策

- 1973年 厚生省公衆衛生審議会結核予防部会委員，のちに委員長（1990年まで）

国際協力

- 1965年 日米医学協力計画日本側委員会委員，のちに委員長
- 1970年 日本国際協力事業団海外医療協力委員会委員，のちに委員長
- 1975年 国際結核（のちに結核・肺疾患）予防連合理事，のちに理事長
- 1987年 世界保健機関執行理事
- 1988年 総理府対外経済協力審議会委員
- 1989年 第4回日本国際保健医療学会年次総会会長
- 1998年 日本国際保健医療学会理事長

たばこ対策・エイズ対策

- 1991年 タバコと健康NGO協議会会長
- 2010年 第10回アジア太平洋たばこ対策会議（APACT）会長
- 1999年 日本エイズ予防財団理事長，のちに顧問

本学会

- 1968年 理事（理事長 1986年～1989年 2期）
 - 1982年 第57回総会会長
 - 1995年 名誉会員
- この間編集委員，将来計画委員などを務める

島尾忠男先生を偲んで

先生は学生時代に学生サークル「結核研究会」で地域の結核の調査や、集検の実習をししたりするなど、既に結核屋としてスタートを切っていた。この学生の活動を指導していたのが結核予防会第一健康相談所（一健、今の総合健診推進センター）で、先生はフィールド（主に群馬県の農村）に、はたまた一健にいたりびたり、当時のこの授業さほりを、同級生で既に作家として売れ出していた阿部公房のそれと比較しつつ述懐していた。こうして集めたデータを統計分析し予防会の医局の研究会で発表するなど、後年の疫学専門家の片鱗をみせる。

この時期に肺浸潤がみつかり、一健で気胸を受け（化学療法はまだない）どうにか軽快、大学も無事卒業。直ちに結核予防会に就職、本格的な結核屋の日々が始まる。それも束の間、今度は塗抹陽性肺結核の発病、黎明期の化療に加えて成形術、切除術などを受け、結核研究所付属療養所の一患者として3年余にわたる入院療養生活を経験する。

その後職場に復帰した先生の担当は集検、まさに学生時代からの延長で、ツ反、BCG接種、間接撮影、精密検査そして結果指導、という流れ作業を、今日はA小学校、明日はB町公民館……とレントゲン自動車で回っていた。このような業務の傍ら外部の研究者や保健所、省庁の技官たちとの共同研究にも打ち込んだ。おりしも第1回（1953年）全国結核実態調査で、国民の3.4%が要医療、うち自覚している（既発見）者はわずか20%という成績が出て、増床、検診の拡充が改めて国の結核対策の目玉になった時代である。一方治療ではSM・PAS・INHの3者併用療法がやっと登場、絶対安静は必須でなくなり、地域や職域での「患者管理」が新たな対策の要として浮上してきた。この「患者管理」の課題に全国一律に合理的に応えるためのツールとして、いくつもの基準や区分体系が作られ、実践された。学会分類、活動性分類、学研分類、指導区分等々。これらはX線・菌所見、治療への反応等に基づいて、判定医の主観によらず客観的に病状の判定・分類、治療や生活面の指示が決まるようにしたものである。これらの策定に島尾先生たちのグループの研究や試行は重要な役割を果たした。この管理区分は1962年以降の結核患者登録制度に生かされて、全国の結核統計の年末報告（罹患、発見方法、治療成績などを含む）の基礎となり、これと1958～73年の結核実態調査の成績との整合性などの検討を経て、現在の電算化結核サーベイランスにつながる。

1965年、第40回結核病学会総会では当時まだ40歳だった先生が「近年における結核の発生と進展」という特別講演をした。やっと中蔓延国になった日本の結核疫学が、昔ながらの「初感染発病学説」でどのように説明できるか、対策はどうあるべきか、という課題を背負ったこの講演のハイライトの一つは、地域・事業所・学校という結核管理の行き届いた集団の結核発生の推移の分析で、いずれも先生がこつこつと検診などで積み重ねたデータに基づくものである。これによって近年の日本の結核は「既陽性発病」、つまり既感染でツベルクリンが陽性（とくに強陽性）の人からの発病が重要とし、そのためにハイリスク群対策、化学予防を行う対策を重視した。これは1960年代後半以降の結核対策の重要な根拠となった。上記のような研究の成果は逐一本学会総会に一般演題・特別報告・シンポジウム・特別講演などとして報告されている。

生来のセンスに加えて1年間のスウェーデン留学で磨いた英会話の技術を武器に、先生は結核対策・研究のための国際交流、技術協力を積極的に取り組まれた。1960年代日本の国際協力がやっと動き出すが、その医学分野で結核対策は、結核研究所の国際研修（対策課程と外科課程、のちに検査技術課程）や二国間協力（専門家派遣）などで、早い時代から国際協力の重要なモデルとなった。これにも先生は草創の時期から深く関わっている。このような実績から先生はIUATLDやWHOからも頼りにされ、1990年代にはそれぞれの機関を代表する立場で国際貢献を果たした。さらにJICA海外医療協力委員会、総理府対外経済協力審議会委員などとして、結核に限らずにその活動範囲を拡大した。日米医学協力委員会では委員長として、当時日米いずれにおいても軽視されがちだった感染症の基礎研究を中心とした両国の研究者相互の刺激を通して成果を上げた。日本の結核研究も裨益したところは小さくない。

また国際協力に関する国内の研究の向上をめざして、日本国際保健医療学会の創立にも尽力され、理事長・会長を務めた。さらに、このように結核を切って返す刀で、たばこ問題、エイズ対策にも切り込み、手堅い成果を残した。

2021年3月28日急性呼吸不全増悪のため享年96歳で逝去。文字どおり結核対策・研究に捧げた生涯を全うされた。

（結核研究所）森 亨

当院における外国生まれ結核自験23名の臨床的検討

北岡 有香 小澤 優 野中 水 平野 瞳
荒井 直樹 兵頭健太郎 金澤 潤 齋藤 武文

要旨：〔背景〕日本の新規登録結核患者数は減少傾向にあるが、外国生まれの患者数は年々増加している。〔目的・対象・方法〕日本における外国生まれ結核患者の特徴を明らかにするため、2014年4月から2019年3月までの5年間に当院で診断した外国生まれ結核患者23名を対象とし、年齢、性別、出身国、診断時期と契機、来日理由、活動性分類、薬剤耐性、治療成績について診療録をもとに後方視的に検討した。〔結果〕男性12名、女性11名で、年齢の中央値は31歳だった。出身国は中国6名、インドネシア5名の順に多く、ほぼアジア圏の高蔓延国だった。15名が入国2年以内に診断され、診断契機は有症状と健診異常が11名ずつだった。来日理由は就労・技能実習生が14名と過半数を占めた。診断時の活動性分類は、肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・初回治療が9名、肺結核活動性・その他結核菌陽性が14名だった。8名が薬剤耐性を有し、1名が多剤耐性だった。治療成績は、治療完了が15名、転出8名だった。〔結論〕外国生まれ結核患者は若年層に多く、薬剤耐性の頻度も高い。入国前スクリーニングや健診による早期発見、治療までの支援体制の整備が重要である。
キーワード：外国人結核、若年者結核、入国前スクリーニング、薬剤耐性結核、治療完遂率

緒 言

2019年に日本で新たに届出された結核患者数は14,460人、人口10万あたり11.5であり、日本生まれに限定した届出数と率は、それぞれ12,567人と10.2で、減少傾向である¹⁾。結核罹患率、数ともに高齢者ほど高く、新規登録患者の60%を70歳以上が占めている。一方で2019年の外国生まれ届出患者数は1,541人、全結核患者のうち外国生まれ結核患者の占める割合は10.7%で、2018年と同じである。20歳代では新規登録患者の70.4%は外国出生者であり、多数に感染させる可能性の高い若年層で増加傾向となっている¹⁾²⁾。また、発症した状態での入国を防ぐための入国前結核スクリーニングとして、入国後日本在留中に診断された結核患者数の多い国フィリピン、ベトナム、中国、インドネシア、ネパール、ミャンマーの国籍を有し、「中長期在留者」として入国・在留しようとする者は、入国時に結核非発病証明書を提出する必要がある³⁾、結核非発病証明書とは、対象国内に所

在し日本国政府が指定する指定健診医療機関が、「日本入国前結核健診の手引き」に基づいた健診によって申請人が結核を発病していないことを確認した場合に発行するものである、というガイドラインが出ており、調整のついた対象国から実施予定だが、現時点ではいずれの国でも未施行である³⁾。

方 法

目的：日本における外国生まれ結核患者の特徴を明らかにし、問題点や対策方法を検討する。

対象と方法：2014年4月から2019年3月までの5年間に当院で活動性結核と診断した外国生まれ結核患者23名を対象とし、患者の年齢、性別、出身国、診断時期、診断の契機、来日理由、病型、薬剤耐性、治療経過や転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。

結 果

23名の内訳をTable 1に示す。男性12名、女性11名で、

Table 1 Features of cases with foreign-born active tuberculosis patients in our hospital

Characteristics	n=23
Gender	
Male	12 (52.2%)
Female	11 (47.8%)
Age (years); median age: 31 (range: 19-61)	
10s	1 (4.3%)
20s	10 (43.5%)
30s	5 (21.7%)
40s	6 (26.1%)
60s	1 (4.3%)
Origin country	
China	6
Indonesia	5
Philippines	3
Korea	2
Vietnam	2
Cambodia	1
India	1
Laos	1
Nepal	1
Taiwan	1
Time to the diagnosis	
Within 6 months	7 (30.4%)
6 months to 1 year	5 (21.7%)
1 to 2 years	3 (13.0%)
≥ 2 years	8 (34.8%)
Trigger for the diagnosis	
Symptoms	11 (47.8%)
Cough, sputum	10 (43.5%)
Others	4 (17.4%)
Abnormal screening	11 (47.8%)
Abnormal contact screening	1 (4.3%)
Reason for coming to Japan	
Work or to train as a technical intern	14 (60.9%)
Married to a Japanese citizen	4 (17.4%)
Undocumented immigrant	1 (4.3%)
Visiting a Japanese hospital	1 (4.3%)
Unknown	3 (13.0%)
Activity	
Pulmonary tuberculosis activity, sputum smear positive, initial treatment	9
Pulmonary tuberculosis activity, positive for other <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Primary-infected type	1 (4.3%)
With cavity lesions of lung	10 (43.5%)
With drug resistance	8 (34.8%)
RFP, INH, SM	1 (4.3%)
INH, SM	1 (4.3%)
LVFX	3 (13.0%)
SM	3 (13.0%)
Outcome	
Follow-up observation finished	7 (30.4%)
Treatment finished but not follow-up observation	8 (34.8%)
Returned to their origin country during treatment	4 (17.4%)
Transferred hospitals	4 (17.4%)

RFP: rifampicin, INH: isoniazid, SM: streptomycin, LVFX: levofloxacin

年齢の中央値31歳(19~61歳), 10代1名, 20代10名, 30代5名, 40代6名, 60代1名だった。出身国は中国6名, インドネシア5名, フィリピン3名, 韓国・ベトナム各2名, 台湾・インド・カンボジア・ネパール・ラオス各1名で, ほぼアジア圏の結核高蔓延国だった。15名(65.2%)が入国2年以内に診断され, 診断のきっかけは11名が有症状で咳嗽・喀痰が最も多く, 11名が健診異常(うち3名が有症状), 1名が接触者健診における胸部エックス線の異常陰影だった。来日理由は就労・技能実習生が14名と最も多く, その他日本人との結婚や非正規滞在などがあつた。活動性分類は, 肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・初回治療が9名, 肺結核活動性・その他結核菌陽性が14名だった。画像上初感染型結核と考えられたものは肺結核rⅢ1P1と腹膜炎を認めた1名だった。10名(43.5%)が肺に空洞を有し, 8名(34.8%)が薬剤耐性を有し, 多剤耐性結核はリファンピシン(rifampicin: RFP), イソニアジド(isoniazid: INH), ストレプトマイシン(streptomycin: SM)に耐性をもつ1名だった(Table 2)。治療の副作用については, 肝障害によるINH中止およびRFPによる重篤な食欲不振のためリファブチン(rifabutin: RBT)への変更を行った1名以外は大きな問題はなかった。治療成績については死亡例はなく, 治療完了が15名(65.2%), うち7名は管理検診まで終了し治療, 8名は管理検診中に連絡がつかなくなり中断した。転出8名(34.8%)で国内・外4名ずつ(強制送還を含む)だった。国内転出については, 転居や, 当院退院後通院が困難という理由であり, 治療継続を近医に依頼した。国外転出の4名の内訳は, ①中国出身のMDR-TB症例: 治療の中断や不十分な治療の危険性, 日本での治療継続の重要性を繰り返し説明したものの, 治療2カ月目で帰国した。高額かつ審査システムのある薬剤を長期に出せないため帰国時の処方は7日分とした。診療情報提供書の作成を行ったが, 転院先の選定は行えず, 治療経過は追えなかった。②ベトナム出身: 技能実習生で退院後に解雇され, 治療4カ月目で帰国。転院先を選定し, 治療終了までの処方。③インドネシア出身の非正規滞在者: 治療5カ月目で強制送還された。治療終了までの処方をしたが, 転院先の選定はなし。④中国出身: 外来1回のみ受診し帰国。後日培養陽性が判明し, 未治療, であった。国内での明らかな治療失敗/中断は

Table 2 Drug resistance type and origin countries

Drug resistance type	Number (Origin country)
RFP, INH, SM	1 (China)
INH, SM	1 (China)
LVFX	3 (Philippines 2, Indonesia 1)
SM	3 (China, Cambodia, Vietnam)

認めなかった。

考 察

結核登録者情報システムに患者の国籍の入力が開始された2007年は中国が最も大きい割合を占めていたが、その後中国本国における罹患率は減少し、さらにわが国における外国生まれ結核患者に占める割合も減少した。一方で、ベトナム、ネパール、インドネシアは著しく増加している⁴⁾。入国者の多くは若者であり、入国時期から登録までの期間が2年以内の者の割合は2012年で38.8%、2016年で51.3%と入国後より早期での発病患者割合が増加傾向にある⁴⁾。当院の検討でも半数以上が入国2年以内に診断されており、最短入国後2日だった。

発症時期の推定に関しては、①発症状態での入国、②不活動または治癒病巣をもって入国し、その後発症、③既感染で入国し、その後に発症、④未感染で入国し、その後に感染・発症が挙げられる³⁾。前2者については入国前スクリーニングが、後2者については入国後の健診が有効であると考えられる⁵⁾。当院の症例は病型や拡がりを見ると、内因性再燃が多いと考えられ、入国から診断までの時期をみると、発症時期は前2者が多いと推定される。

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年以降ほぼ横ばいである⁶⁾⁷⁾。来日する人数が多い地域⁸⁾の中では中国の耐性頻度が高く、初回治療5.7%、既治療17.5%となっている。また、東南アジアでは初回治療で2~4%と日本よりは高い⁷⁾。世界の多剤耐性/リファンピシン耐性結核 (MDR/RR-TB) の半数はインド (27%)、中国 (14%)、ロシア (9%) で占められており、特に注意が必要と考える²⁾。当院で認められた薬剤耐性の多くはレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) あるいはストレプトマイシンであり、標準治療には組み込まれないため問題とはならなかったが、MDR-TBの1名は中国出身の初回治療であり、診断時に薬剤耐性を疑っていたわけではなく、標準治療を開始していた。このように、特に薬剤耐性頻度が高い国の出身者については初回治療でも薬剤耐性の可能性を念頭に置く必要があり、Xpert® MTB/RIFによる迅速耐性遺伝子検査を検討すべきであり、万が一RFP耐性と分かった場合は多剤耐性の可能性が高いので感受性検査を行うと同時に多剤耐性向けの標準化した治療方針で治療する必要がある⁷⁾。

結核が治癒するまで、患者と医療者は長い付き合いとなるが、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があると思われる。当院には病院専属の通訳はいないが、雇い主や患者家族・知人の同伴、あるいはPOCKETALK®など

による音声翻訳機を通して説明や外来DOTSを行っている。患者が説明を理解したように見えても、後日確認すると理解していないこともあるので、繰り返し確認、必要に応じて再度説明する必要がある。また、慣れない国での生活、金銭面や支援者の不在といった不安をもつことが多いと考えられるため、さまざまなスタッフと連携しながら疑問や不安な点を患者が表出できるよう配慮することも重要である。

日本の結核患者全体の治癒、治療完了を合わせた治療成功率は52.9%であり、これは高齢者が多いことに起因していると考えられ、50歳未満の肺結核喀痰塗抹陽性初回治療者の治療成功率はおよそ70%程度である⁹⁾。外国出生患者では2015年の新届出肺結核において治療成功率は60.9%と報告されており⁹⁾、当院の統計では69.5%だった。全体の統計より治療成功率が高いことについては若中年層に多いことで死亡の影響が少ないためと考えられるが、不当な解雇や差別などにより治療途中で転出せざるを得ないことが多いことが問題点である⁹⁾¹⁰⁾。当院の検討では、約65%が治療を完了したが、約18%が治療途中で帰国し、1名は解雇によるものだった。また、医療者には見えづらいが日常生活の中で差別を受ける可能性はあると考えられ、結核はきちんと治療すれば治癒し、就労可能となり日常生活も問題なく送れるということ雇用主や周囲の人へも十分に説明し、理解を求めることが重要である。また、原則として診断・治療を導入した国で治療を完遂すべきであるが、治療中にやむを得ず帰国する場合には、現在、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、バンラデシュ、中国、韓国の結核対策関係機関と提携して提供する結核医療国際連携支援サービス、BRIDGE TB CARE (BTBC) という体制が始まっている。帰国後の治療とケアが途切れないう、日本と母国の関係機関との連絡調整を行い、母国で治療を完了できるよう支援をし、また最終的な治療成績を確認するシステムである¹¹⁾。今回の検討で帰国した症例で転院先を選定できたのは1名のみであり、患者が急に帰国してしまい準備が間に合わないことが問題となった。急な場合は時間的に調整が難しいが、今後BTBCを活用し、国同士の連携をより強固に行うことが期待される。

結 論

外国生まれ結核患者は多数に感染させる可能性の高い若年層に多く、薬剤耐性の頻度も高い。入国前スクリーニングや健診による早期発見、治療までの支援体制の整備が重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内

容に関して特になし。

文 献

- 1) 厚生労働省：2019年結核登録者情報調査年報集計結果について。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf> (2021.2.25 閲覧)
- 2) 永井英明：輸入感染症としての結核。 *モダンメディア*. 2020 ; 66 : 171-176.
- 3) 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)
- 4) 河津里沙：輸入感染症としての結核。 *IASR*. 2017 ; 38 : 234-235.
- 5) 鈴木 学, 放生雅章, 小林信之, 他：当センターにおける外国人結核症患者の臨床的特徴の変遷。 *結核*. 2008 ; 83 : 661-666.
- 6) 結核予防会結核研究所：「結核の統計2012-2019」。
- 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) 法務省：在留外国人統計。 http://www.moj.go.jp/housei/toukei/toukei_ichiran_touroku.html (2021.2.25 閲覧)
- 9) 内村和広：結核サーベイランスからみた日本の薬剤耐性結核と結核患者の治療成績の現状。 *IASR*. 2017 ; 38 : 235-237.
- 10) 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.
- 11) 結核予防会結核研究所：BRIDG TB CARE。 <https://jata.or.jp/bridge.php> (2021.5.20 閲覧)

Original Article

A CLINICAL ANALYSIS OF 23 CASES OF TUBERCULOSIS IN FOREIGN-BORN PATIENTS IN OUR HOSPITAL

Yuka KITAOKA, Yu OZAWA, Mizu NONAKA, Hitomi HIRANO,
Naoki ARAI, Kentaro HYODO, Jun KANAZAWA, and Takefumi SAITO

Abstract [Background] Although the incidence rate of tuberculosis in Japan has been decreasing, the number of foreign-born tuberculosis patients in Japan has been increasing year by year.

[Purpose, Subjects, Methods] To investigate and clarify the clinical features of foreign-born tuberculosis patients in Japan, we retrospectively analyzed the medical records to determine the age, gender, origin country, time to the diagnosis, trigger for the diagnosis, reason for coming to Japan, disease activity, drug resistance, and treatment outcome of 23 patients admitted to our hospital because of active tuberculosis from April 2014 to March 2019.

[Results] There were 12 men and 11 women, and the median age was 31 years old. Six were from China, and five were from Indonesia, origin countries with a high incidence of tuberculosis in Asia. Fifteen were diagnosed within two years of entry. The trigger for the diagnosis was symptoms in 11 and abnormal screening findings in 11. The reason for coming to Japan was for work or training as a technical intern in 14 patients. At the time of the diagnosis, the activity and type of disease were active pulmonary tuberculosis, sputum smear positivity, and initial treatment in 9 and active pulmo-

nary tuberculosis and positivity for other tuberculosis bacteria in 14. Eight had drug resistance, and one had multidrug-resistant tuberculosis. Regarding the treatment outcomes, 15 finished treatment, and 8 were transferred.

[Conclusion] Many foreign-born tuberculosis patients are young, and the frequency of drug resistance is high. It is important to detect the disease early by pre-entry screening or at medical checkups and to establish a support system until a cure is achieved.

Key words: Foreign-born tuberculosis, Young tuberculosis patients, Pre-entry screening, Drug resistance tuberculosis, Treatment completion rate

Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibaraki-higashi Hospital

Correspondence to: Yuka Kitaoka, Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi Hospital, 825 Terunuma, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki 319-1113 Japan. (E-mail: yukatekuteku@gmail.com)

市民公開講座参加者のアンケートからみる 肺非結核性抗酸菌症の現状と課題

1,2 浅見 貴弘 1,3 南宮 湖 1,4 小林 岳彦 1,5 森本 耕三
1,5 倉島 篤行 1,3 長谷川直樹

要旨:〔目的〕患者視点から肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症に関する問題点や課題を明らかにする。〔対象と方法〕2020年12月にオンラインで開催した市民公開講座に参加した患者を対象に、日常生活への影響、本疾患の課題や期待することについてアンケート調査を実施した。〔結果〕回答は197例で、うち193例を集計対象とした。87.1%が肺NTM症と診断されており、40歳代以上が97.4%、60歳代以上が41.4%、女性が92.7%であった。起病菌種の大多数は *M. avium* complex であった。「つらい」と回答のあった自覚症状として、抑うつ症状、喀痰、咳嗽が多く、日常生活で支障をきたす場面として通勤・仕事、社会活動への参加、運動が挙げられた。患者の要望・期待として、効果が高く副作用が少ない治療薬の開発、予防法の確立、病気についての知識の習得、専門医の受診、の回答が多かった。〔考察〕解析対象には中等症以上の患者が多く含まれていると考えられた。疾患の理解を広めるための医療従事者・患者・一般市民への教育活動、診療を受けられる医療機関の拡充、抑うつ症状への対応、有効な診断・治療薬・予防法の確立が重要な課題と考えられた。

キーワード: 肺非結核性抗酸菌症, 市民公開講座, 患者アンケート

背景

本邦において、肺非結核性抗酸菌 (Non-tuberculous mycobacteria: NTM) 症は増加しており¹⁾、日常診療で遭遇する機会が増加している。近年国際ガイドラインも改訂されたが²⁾、治療開始時期、治療期間、経過観察の方法などについては十分なエビデンスは提示されておらず、未解決の課題が多い。排菌陰性化を指標とした肺MAC症の治療成功率は約60%とされ³⁾、病悩期間は生涯にわたることが多い。薬物治療は年単位の長期となり、副作用のため、ガイドラインに示された標準的な治療を行えない場合もある。欧州連合 (European Union: EU) 5カ国と本邦の医師を対象にした肺NTM症のアンケート調査では、EUと比較し本邦では軽症患者が多く (67%)、治療を受けている患者の割合は低かった (43%)。また、本邦では肺MAC症では41.9%でクラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンによる3剤併用療法を

6カ月以上継続されており、EU5カ国に比べてその割合は多かった⁴⁾。一方、これは一般的に必要なとされる治療期間、標準治療が継続された症例は半数に満たなかったことを示す。継続が不可能となる有害事象の発現頻度は、3剤連日投与時では16.0%、3剤間欠投与時では12.0%と報告されているが⁵⁾、十分な期間治療が確保されない原因としては副作用以外の要因の関与も示唆される。

European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) と欧州呼吸器財団 (European Lung Foundation: ELF) の肺NTM症と気管支拡張症の患者に対するアンケートでは、患者視点からの診断、治療の現状と問題点、日常生活への影響、疾患の課題が調査され、副作用、治療期間の長さ、診断や治療に対する不安などが患者にとって関心の高い問題点であることが報告されている⁵⁾。

十分な診療を行うためには、医学的に適切な診断や治療、薬物の副作用対策に加え、疾患や薬物療法に対する

¹⁾特定非営利活動法人非結核性抗酸菌症・気管支拡張症研究コンソーシアム、²⁾佐野厚生農業協同組合連合会佐野厚生総合病院内科、³⁾慶應義塾大学医学部感染症学教室、⁴⁾独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター呼吸器内科、⁵⁾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: 浅見貴弘, 佐野厚生農業協同組合連合会佐野厚生総合病院, 〒327-8511 栃木県佐野市堀米町1728

(E-mail: asamitakahiro@gmail.com)

(Received 9 Jun. 2021 / Accepted 21 Jun. 2021)

患者教育，さらに患者の考えを理解することが必要と考えられるが，これまで本邦においては患者の視点からの問題点や課題の詳細は明らかにされていなかった。本邦においても，同様の内容について患者アンケートを行うことにより，問題点や課題を海外と比較し考察することは有用と考えられた。

目 的

本邦の肺NTM症の患者の視点に基づく現状を理解するために，患者アンケート調査を行い，患者が抱える問題点や患者の期待や要望を抽出した。アンケートの集計結果から，罹患者にとってより良い肺NTM症診療を実現するために必要な課題を考察した。

方 法

2020年12月5日に特定非営利活動法人非結核性抗酸菌症・気管支拡張症研究コンソーシアム（NTM-JRC）主催，インスメッド合同会社協賛でWeb会議サービス（Zoom）および動画共有サービス（YouTube）を使用したオンラインで市民公開講座を開催した。株式会社日経メディカル開発に技術的な運営を委託し，株式会社日経BPのウェブサイトとその会員向けのメール，協力施設における案内状の配布等で告知を行った。ライブ配信終了後に，録画した動画を公開した（<https://youtu.be/F92abeHmE3k>）。アンケートはオンラインアンケートサービス（Google フォーム）を用いて作成した（<https://forms.gle/kpKesTqt1SUTXE2f7>）。市民公開講座内と動画公開サイトで，肺NTM症および気管支拡張症，またこれらの疾患が疑われる患者を対象としたアンケートであることを告知し協力を依頼した。氏名や住所など，個人の特定につながる情報を含まない，無記名の調査とし，公表の可能性を付記した。本研究は無記名によるアンケート調査であり，倫理審査委員会の付議は要しないと判断された。

アンケートの設問はEMBARCとELFが作成した患者アンケートをもとに，許諾を得て和訳し作成した⁶⁾。主な設問の内容をTable 1に示す。

アンケート回収期間を2020年12月5日から2021年3月15日とした。

結 果

上記期間中にWeb上でアンケート調査に対して197件の回答があった。そのうち，自由回答で気管支拡張症，肺NTM症の確定例・疑い例でないことが判明した4例を除外し，193例を解析対象とした。設問によっては，空欄のまま提出されたものがあり，結果には有効な回答者に対する回答者の割合を示した。

（1）回答者の背景

回答者のうち87.1%で肺NTM症と診断されており，42%で肺NTM症および気管支拡張症と診断されていた。年齢・性別は40歳代以上が97.4%，60歳以上が41.4%，女性が92.7%であった。居住地域は関東甲信越が59.1%，近畿が16.6%であった（Table 2）。

（2）診断，治療，経過観察に関する質問の回答

培養検査を93.3%が経験しており，79.3%で菌が検出されていた。菌陽性からの経過期間は1年以上が67.9%を占めた。菌種は79.2%で判明しており，そのうち86.3%が*M. avium*または*M. intracellulare*であり最多であった。

治療歴を有するものは65.3%であり，診断されたが治療が行われなかった理由としては，「軽症のため」が61.5%で最多だった。治療歴があるもののうち27.0%が過去に治療歴があり，73.0%が現在も治療中であった。治療終了の理由としては，「予定の治療期間を完遂できた」を挙げたものが59.1%で，「副作用出現のため治療が中止となった」を挙げたものが25.0%であった。治療中の59.8%では治療期間が2年以上に及んでおり，29.1%に注射薬が用いられていた。治療の有無にかかわらず，定期的に喀痰検査を継続しているものは56.5%，定期通院を続けているものは96.9%であった（Table 3）。

（3）自覚症状と生活の質に関する質問の回答

自覚症状に関して，「つらい」および「とてもつらい」を選んだ回答者の割合が高かった項目は，抑うつ症状（33.9%），喀痰（29.8%），咳嗽（25.8%）であった（Fig. 1）。

Table 1 Main questionnaire questions

1. Respondent background: diagnosis (non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD), bronchiectasis), age, gender, and region of residence
2. Questions related to diagnosis, treatment, and follow-up: history of sputum examination and bronchoscopy, time since first bacterial positive, bacterial species, treatment history and duration, treatment details, reasons for no treatment, reasons for termination of treatment, presence of continued sputum examination, and current hospital visit
3. Questions about subjective symptoms and quality of life: degree of subjective symptoms, impact on daily life, impact on work, impact on family and caregivers
4. Expectations, important considerations, and challenges for the treatment of NTM-PD from the patient perspective

Table 2 Respondent background (N=193)

Diagnosis		Gender	
NTM-PD and bronchiectasis	81 (42.0%)	Male	13 (6.7%)
Bronchiectasis without NTM-PD	2 (1.0)	Female	179 (92.7)
NTM-PD without bronchiectasis	87 (45.1)	Do not answer	1 (0.5)
Suspected NTM-PD	23 (11.9)	Region of residence	
Age		Hokkaido	2 (1.0%)
Under 20	0 (0.0%)	Tohoku	5 (2.6)
20–29	2 (1.0)	Kanto and Koshin-etsu	114 (59.1)
30–39	3 (1.6)	Tokai and Hokuriku	17 (8.8)
40–49	29 (15.0)	Kinki	32 (16.6)
50–59	79 (40.9)	Chugoku	11 (5.7)
60–69	56 (29.0)	Shikoku	4 (2.1)
70–79	18 (9.3)	Kyushu	6 (3.1)
80 and over	6 (3.1)	Okinawa	0 (0.0)
		Abroad	2 (1.0)

Table 3 Answers to questions about diagnosis, treatment, and follow-up

Test for NTM by a sputum sample or bronchoscopy (N=193)		Duration of treatment (N=126)	
Yes	180 (93.3%)	After treatment (N=34)	
No	13 (6.7)	1 month or less	8 (6.3%)
Not sure	0 (0)	Between 1 month and 1 year	8 (6.3)
History of culture positive for NTM (N=193)		Between 1 and 2 years	9 (7.1)
Yes	153 (79.3%)	More than 2 years	9 (7.1)
No	33 (17.1)	Still taking treatment (N=92)	
Not sure	7 (3.6)	1 month or less	2 (1.6%)
Time since the first positive culture (N=193)		Between 1 month and 1 year	20 (15.9)
Under 1 month	4 (2.1%)	Between 1 and 2 years	15 (11.9)
Between 2–6 months	14 (7.3)	More than 2 years	55 (43.7)
Between 7–12 months	11 (5.7)	Treatment content (Multiple selections are allowed) (N=127)	
Over a year	131 (67.9)	Oral drugs	127 (100%)
Culture negative	33 (17.1)	Intravenous infusion	22 (17.3)
Species of NTM (Multiple selections are allowed) (N=193)		Intramuscular injection	15 (11.8)
<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> (<i>Mycobacterium avium</i> complex)	132 (68.4%)	Inhalation drugs	4 (3.1)
<i>M. kansasii</i>	4 (2.1)	Reason for stopping treatment (Multiple selections are allowed) (N=44)	
<i>M. abscessus</i>	15 (7.8)	Treatment was completed successfully	26 (59.1%)
<i>M. goodii</i>	1 (0.5)	Treatment was not helping	3 (6.8)
<i>M. fortuitum</i>	1 (0.5)	Severe side effects from the drugs	11 (25.0)
Unknown	20 (10.4)	Do not know/ do not remember	0 (0.0)
Polymicrobial species	9 (4.7)	Others	8 (18.2)
No answer	29 (15.0)	Periodic sputum examination (N=193)	
History of treatment (N=193)		Yes	109 (56.5%)
Yes	126 (65.3%)	No	80 (41.5)
No	66 (34.2)	Do not know/do not remember	4 (2.1)
Not sure	1 (0.5)	Periodic outpatient visits (N=193)	
Reason for not treating (Multiple selections are allowed) (N=65)		Yes	187 (96.9)
Species was not causing harm to the lungs	2 (3.1%)	No	6 (3.1)
Species was not likely to respond to available medications	2 (3.1)		
Medications may cause harm	6 (9.2)		
Medications are too expensive	0 (0.0)		
Medications are not available in Japan	0 (0.0)		
Not yet diagnosed	19 (29.2)		
Follow up for mild disease	40 (61.5)		
Do not know/do not remember	2 (3.1)		
Others	10 (15.4)		

生活の質に関して、「制限がある」「かなり制限がある」を選んだ回答者の割合が高かった項目は、通勤・仕事(17.2%)、社会活動への参加(16.0%)、運動(13.4%)であった。また53.2%が、自分が肺NTM症に罹患しているために、家族・介護者の日常生活に影響を与えていると回答した(Fig. 2)。

(4) 肺NTM症患者(回答者)視点からの肺NTM症診療の課題に関する質問の回答

肺NTM症診療で期待することに関して、「重要」「とて

も重要」を選んだ回答者の割合が高い項目は、効果の高い治療薬の開発(98.4%)、副作用が少ない治療薬の開発(96.8%)、予防法の確立(95.8%)であった(Fig. 3)。また、回答者自身が肺NTM症の患者として重要あるいは課題と考える点は、病気の知識の習得(99.5%)、専門医の受診(97.4%)、治療により完治しないことの解決(96.3%)、有効な薬剤がないことの解決(95.8%)、早期に正確な診断がつくこと(94.7%)であった(Fig. 4)。

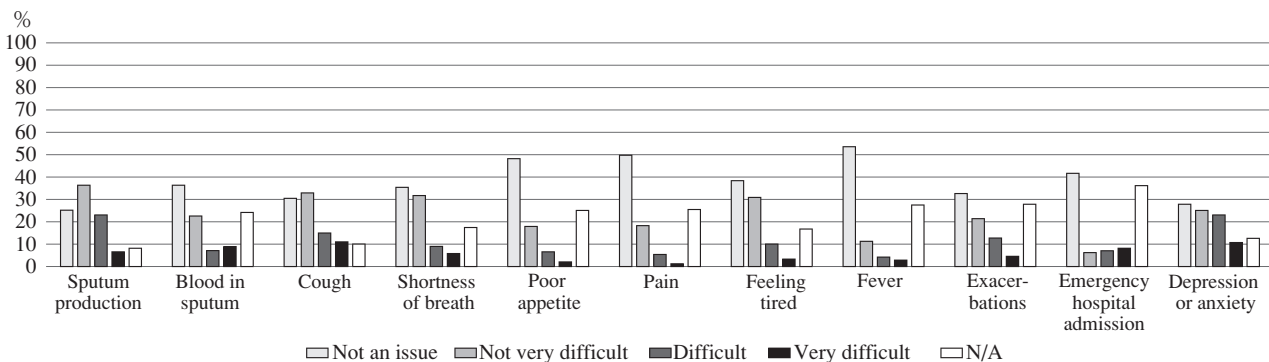


Fig. 1 Answers to questions about subjective symptoms

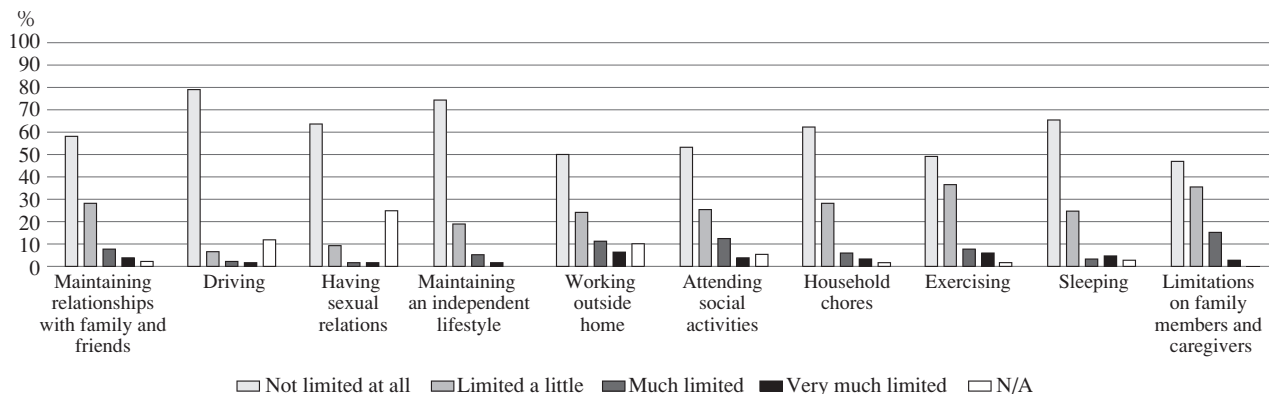


Fig. 2 Answers to questions about limitations of daily activities

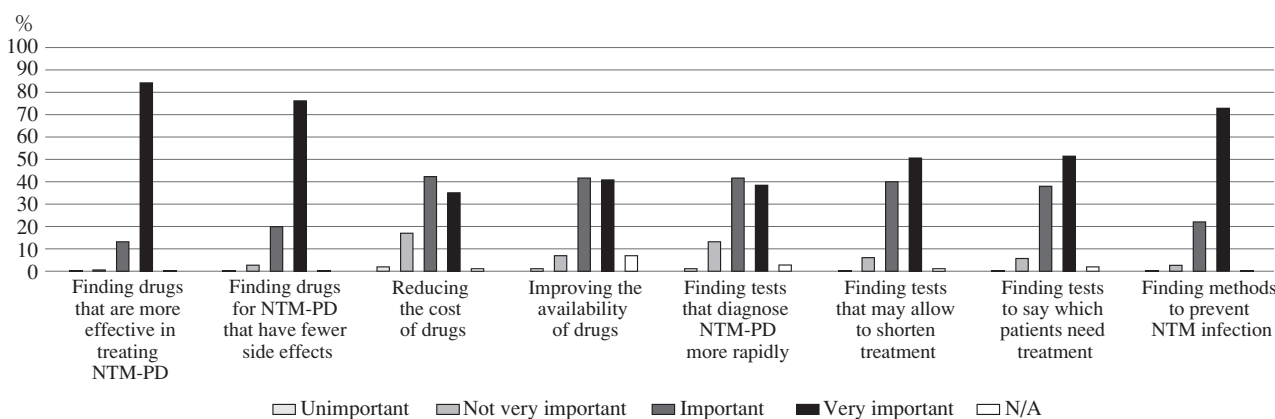


Fig. 3 Answers to questions about important issues to improve the management of NTM-PD

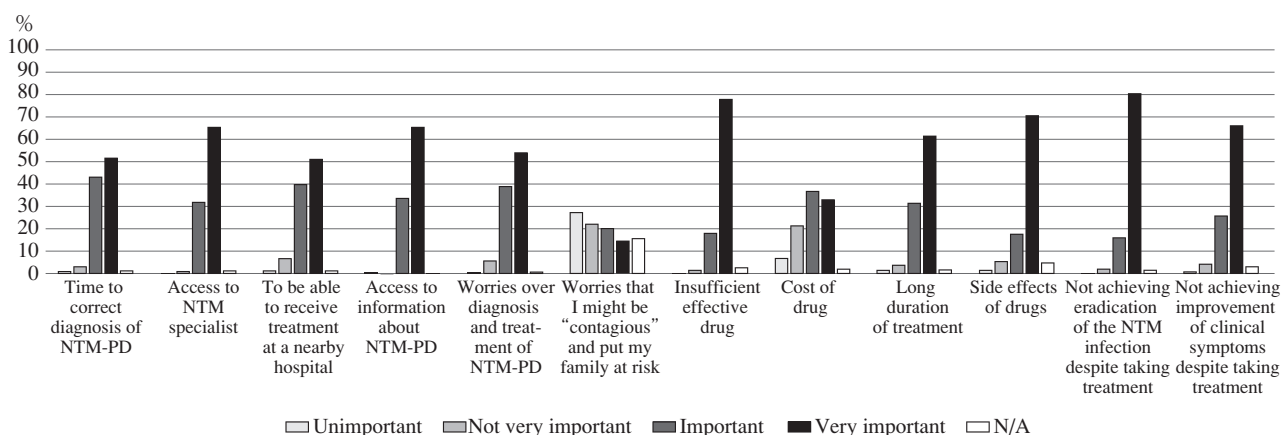


Fig. 4 Answers to questions about key issues in managing NTM-PD

考 察

今回オンライン市民公開講座の視聴者にアンケート調査を依頼した。市民公開講座の事前登録者は約1000名で、その内訳は患者35%、患者の家族9%、医師12%、看護師6%、薬剤師11%であった。当日視聴した約350名の患者のうち約半数からの回答があったと考えられ、自由回答欄には未解決の課題とその解決を期待する多数の記載があった。

回答者の背景は40歳代以上の女性が大多数を占め、肺NTM症の一般的な疫学と一致した。一方、本市民公開講座について日本全国を対象にメール配信等で告知したが、関東甲信越と近畿地方の居住者が多かった。

患者向けのアンケート調査のため、厳密には判断できないが、回答者の約80%が肺NTM症で、喀痰または気管支洗浄液の培養検査に基づいて診断されていた。起炎菌が判明している例の中では*M. avium*および*M. intracellulare*が68.4%、*M. abscessus*が7.8%、*M. kansasii*が2.1%であり、ほとんどが*M. avium*または*M. intracellulare*で、*M. kansasii*には大きな変化はなく、*M. abscessus*が増加傾向にある、という国内の疫学の傾向に一致した⁹⁾。

回答者のうち65.3%に治療経験があり、そのうち2年以上治療継続中とした者が最も多く、約3割で注射薬が併用されていることから、中等症以上の患者が多く含まれていることが示唆された。過去に治療歴がある者のうち約半数は1年以上治療を受けており、これは菌陰性化達成から1年以上とされるガイドラインの目安に沿った治療が行われたことが推察された²⁾。1年未満で治療が終了している例については、薬剤の副作用により中止した例が多いと考えられたが、軽症で病勢の進行がなく排菌陰性化したため早めに治療を終了したとの回答もあった。診断後、治療が開始されず経過観察されている主な理由としては、軽症であること、高齢や合併症により有

害事象が懸念されることが挙げられ、本邦で示されている診断後に経過観察が許容される目安に合致していた⁷⁾。治療介入の有無にかかわらず56.5%で喀痰検査が継続的に実施され、96.9%で定期通院しており、治療が開始されていない例でも経過観察が行われていることが示唆された。

自覚症状のうち、「つらい」とする頻度が高かったものは不安・抑うつ症状、喀痰、咳嗽の順であった。不安・抑うつ症状はEMBARCの調査⁵⁾では倦怠感、咳嗽、急性増悪、呼吸困難、喀痰に次ぐ頻度であったが、今回のアンケートでは最も高頻度であった。気管支喘息、COPD、間質性肺炎などの慢性呼吸器疾患の患者でも不安・抑うつ症状を訴える頻度の高いことが報告されている^{8)~10)}。日常診療では、抑うつによる身体症状は、呼吸器疾患の身体症状との区別が難しく、過小評価されている可能性もあるが、生活の質を改善する介入点になりうると考えられる。新型コロナウイルス感染症の流行下では、下気道症状は自覚的なつらさだけでなく、他者からの差別的、排他的な視線の一因となりうる。一般人における肺NTM症認知度が高くないために、周囲の理解が得られないことが負担になり、精神的な症状につながる可能性もある。

運動・通勤・社会活動については「制限がある」「かなり制限がある」と回答した者は2割以下であったが、「少し制限がある」との回答を加えると4割以上となった。肺NTM症の罹患により本人だけでなく、家族・介護者の日常生活にも支障をきたしていることが示唆された。

重要と考えられる課題は、効果的な治療薬や副作用が少ない治療薬の開発、予防法の確立であり、さらに患者自身も、自分自身の病気である肺NTM症のことや自身の病状や病態をより深く理解したいという回答が大勢を占めた。また、自宅近隣の医療機関で診察を受けたいが、

専門医の診察を受けることも重要である、との回答が多かった。これらの結果から、患者にとっては、効果的な治療法、予防法への期待が高く、教育機会や肺NTM症の診療体制が不十分であると感じていることが示唆された。

われわれはこれらの回答から、多くのことを学び、患者自身が感じている課題をとりあげ、その解決策を考えることが可能になるとと思われる。第一に、患者が肺NTM症について十分な診療を受けられるように診療体制の充実をはかることである。そのためには、診療経験が少ない医師を対象にした教育や啓発活動を行い、近隣の医療施設で標準的な診療を受けられるようにすることや、重症患者を受け入れる中核的施設への紹介体制を確立することが課題である。さらに患者が自身の病状について理解を深めるために、患者への説明資料の充実や、患者および家族だけでなく一般市民を対象とした講演会など、肺NTM症の認知度を上げる取り組みも重要と考えられる。

第二に、治療にもかかわらず病状が進行する患者に対する精神面を含めたケアが重要である。肺NTM症の専門施設へのセカンドオピニオンや紹介体制、他の慢性呼吸器疾患と同様、リハビリテーション、栄養療法等の介入、そして今回のアンケートで明らかになった不安や抑うつ症状への対応、さらに家族や職場など患者周囲の人の協力を得るための対応である。これらにはさまざまな職種の協力・介入が不可欠である。今回の市民公開講座には看護師や薬剤師も参加しており、医師以外の医療従事者への教育機会を作ることも必要である。

第三に、肺NTM症を克服するための研究、開発である。早期に正確に診断する方法や有効で副作用の少ない治療薬の開発、予防法の確立には、病態の解明ための基礎研究、最適な治療方針を確立するための臨床研究の推進は不可欠である。医学研究・臨床試験を進めるうえで、患者・市民の知見を参考にするために、英国では患者・市民参画 (patient and public involvement, PPI)、米国やカナダでは患者エンゲージメント (patient engagement, PE) と呼ばれる取り組みが行われている。本邦においても政府の医療分野研究開発推進計画で「研究の立案段階から被験者や患者の参加を促進すること」が示されており、日本医療研究開発機構 (AMED) から「患者・市民参画ガイドブック」が発行され、患者・市民参画の重要性および患者・家族会や公募の患者・市民との対話による意見交換の例が示されている¹¹⁾。

患者の相互支援や疾患理解、情報交換の目的に、指定難病や稀少疾患、悪性腫瘍、精神疾患、糖尿病などの慢性疾患などでは患者会が存在するが、本邦では肺NTM症の患者会は一般的ではない。今回のアンケートの自由

回答欄には、患者会や患者支援団体があれば活動を行いたいと考えている者もみられ、患者主導の活動の支援も課題である。

今回のアンケート調査は、インターネット環境がある市民公開講座を視聴した一部の患者からの回答であり、これを一般化することはできない。また、アンケート調査の解析からは、本アンケート調査に回答した者は、患者全体の中でも中等症から重症例や本疾患に比較的関心が高い者が多く含まれている可能性が示唆される。実態を明らかにするためには、今後患者の全体像を推定できる母集団を設定し、調査を行う必要がある。

患者アンケート、さらには患者・市民との対話をもとにして、患者の視点を反映し、患者にとって真に必要な問題を解決すべき優先的課題として設定することは今後の重要な方向性であると考えられる。

謝 辞

今回のアンケートにご協力いただいた、すべての患者さんに感謝いたします。

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

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22 (6) : 1116-1117.
- 2) 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 (1) : 2000535.
- 3) 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 (7) : 1077-1084.
- 4) van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, et al.: Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J.* 2017; 49 : 1601855
- 5) Shteinberg M, Boyd J, Aliberti S, et al.: What is important for people with nontuberculous mycobacterial disease? An EMBARC-ELF patient survey. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1) : 00807-2020.
- 6) <https://www.europeanlunginfo.org/bronchiectasis/news/ntm-report> (2021年6月20日閲覧)
- 7) 小川賢二：肺MAC症の治療。「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」、日本結核病学会編、医学書院、東京、2015、767-88.
- 8) Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al.: Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 2007; 370 (9590) : 851-858.

- 9) Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, et al.: Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 ; 25 (12) : 1209–1221.
- 10) Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, et al.: Depression Is Significantly Associated with the Health Status in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*. 2017 ; 56 (13) : 1637–1644.
- 11) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構：「患者・市民参画（PPI）ガイドブック～患者と研究者の協働を目指す第一歩として～」 <https://www.amed.go.jp/ppi/guidebook.html>（2021年6月20日閲覧）

————— Original Article —————

CURRENT STATUS AND CHALLENGES OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL (NTM) PULMONARY DISEASE IN PUBLIC LECTURE PARTICIPANTS' QUESTIONNAIRES IN JAPAN

^{1,2}Takahiro ASAMI, ^{1,3}Ho NAMKOONG, ^{1,4}Takehiko KOBAYASHI, ^{1,5}Kozo MORIMOTO, ^{1,5}Atsuyuki KURASHIMA, and ^{1,3}Naoki HASEGAWA

Abstract [Introduction] In Japan, the issue of medical care for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) from the patient's perspective has not been clarified.

[Objective] We aimed to identify the health care issues in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease from a patient's perspective.

[Subjects and Methods] Patients who participated in a public lecture held online in December 2020 were asked to complete questionnaires on the Internet regarding the current status of diagnosis, treatment, health and disease-related issues, and impact on daily life.

[Results] A total of 197 responders and 193 patients were included in this study. NTM-PD was diagnosed in 87.1% of the patients; 41.4% were in their 60s or older, and 92.7% were women. *Mycobacterium* species was identified in 79.2% of the patients, where *Mycobacterium avium* complex accounted for the majority of cases (68.4%). Symptoms of depression (33.9%), sputum production (29.8%), and cough (25.8%) were the most common subjective symptoms. Among daily activities, commuting (17.2%), participation in social activities (16.0%), and exercise (13.4%) were disturbed. The development of highly effective (98.4%) and less side-effect therapeutic agents (96.8%) and establishment of preventive methods (95.8%) is expected, while there was a strong desire to acquire knowledge about the disease (99.5%) and receive

specialist care (97.4%).

[Discussion] While the incidence of NTM-PD is similar to previous reports in Japan, many patients with moderate or severe disease were thought to be included in the target population of this questionnaire. It was considered that the disease can be treated at many medical institutions and that educational activities for health professionals, patients, and the general public to promote understanding of the disease, and deal with depressive symptoms are important issues. It is also necessary to establish more effective therapeutic drugs and preventive measures.

Key words: Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Public lecture, Patients' questionnaires

¹Non-Tuberculous Mycobacteriosis–Japan Research Consortium (NTM-JRC), ²Sano Kosei General Hospital, ³Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine, ⁴National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, ⁵Fukujuji Hospital, Japan Anti-tuberculosis Association

Correspondence to: Takahiro Asami, Sano Kosei General Hospital, 1728 Horigomecho, Sano-shi, Tochigi 327–8511 Japan. (E-mail: asamitakahiro@gmail.com)

第96回総会教育講演

肺結核の画像診断のコツ

藤田 次郎

要旨：肺結核は慢性の感染症であるため、その病態に関する臨床的知識をもっていることが画像所見を理解するためにきわめて重要である。さらに肺の正常解剖に基づいた画像解析を行うことが肺結核を正しく診断するためのポイントである。肺結核の病理所見は肉芽腫であり、この肉芽腫形成により結核に特徴的な画像所見が形成される。本稿では、Millerの二次小葉とReidの小葉の違いについて詳細に記載した。また肺結核の診断の根拠となるAschoffの細葉、およびAschoffの細葉とtree-in-bud appearanceとの関連について記載した。さらに肺結核の初期病変は呼吸細気管支周囲より始まること、呼吸細気管支から肺胞管に病変が進展した際に、その体積が広がることからtree-in-bud appearanceが形成されることを示した。最後に宿主の基礎疾患、全身状態によっては、上肺野優位の結核病巣の分布が修飾される可能性についても言及した。

キーワード：小葉，細葉，肺結核，tree-in-bud appearance，小葉中心性病変

はじめに

本稿では、疾患として長い歴史があるにもかかわらず、今なお診断の困難な肺結核の画像診断について記載する。なお2013年に「患者さんの人生を理解した肺結核の画像診断」というテーマでの教育講演を行っており、その総説¹⁾もすでに報告しているので、今回はその総説と重複しないように、古典からの図を引用しながら、教育講演のテーマである「肺結核の画像診断のコツ」について記載した。

1. 肺結核の画像所見を理解するのに必要な解剖学的知識と病理所見

(1) 画像所見を解釈するのに必要な解剖学的知識²⁾

肺結核の画像診断に重要なものは、小葉(lobule)と細葉(acinus)である。この小葉と細葉の定義には様々なものがあるものの、この小葉と細葉が理解できれば肺結核の診断の助けになる。肺結核の病変を理解するには小葉を一つの単位として、その中の構造を細気管支と関連付けて理解しておくことが重要である。小葉の定義には様々なものがあるが¹⁾、本稿ではMillerの二次小葉と

Reidの小葉について記載する。まず大きな単位から小さな単位に進める形で説明したい。

肺の表面、または割面で明瞭に認識され、肺胸膜、および小葉間隔壁で覆われる肺の小構成単位を、小葉と呼ぶのは合理的で分かりやすい。肉眼的に同定しうる小葉は、一般にMillerの二次小葉と呼ばれる。Millerの二次小葉は線維性の隔壁を有する単位で、肺の表面から肉眼的にも容易に認識可能な単位である。ただし肺の表面を観察するとMillerの二次小葉のサイズは1~3 cmと幅がある。すなわちMillerの二次小葉の大きさは指頭大、すなわち小指の先から親指の先まで含めて指頭大である。

肺の表面をさらに詳細に観察すると、大きなMillerの二次小葉の内部には、細かな隔壁が観察しうる。この細かな隔壁で囲まれるより小さな単位(1 cm大)がReidの小葉である。Reidは、肺内における小葉間隔壁の発達が不均一であることに注目し、細気管支樹が、末梢では均質な分岐形式を示し(mmパターン)、その支配域はほぼ10 mm程度であることを見出した(Fig. 1)³⁾。すなわちReidの小葉は、径1 mm大の細気管支に支配される大きさ約1 cm大の領域である。前述したようにMillerの二次小葉のサイズは1~3 cm大と幅があり、もし1 cm

大のサイズであればReidの小葉と同じサイズとなる。

Millerの二次小葉とReidの小葉との関係を模式的に示す (Fig. 2)。この図にはMillerの二次小葉, およびReidの小葉を示しているが, 大まかな捉え方として, Millerの二次小葉のサイズは1~3 cmとばらつきがあり, Reidの小葉は, 大きさは約1 cmである (Fig. 1, Fig. 3)³⁾。Millerの二次小葉とReidの小葉を詳細に観察すると, 小葉間隔壁と気管支肺動脈束の接触, または肺静脈と細気管支肺動脈束に接触することが観察される⁴⁾。次いでReidの小葉の模式図を示す (Fig. 3)。本邦では松本武四郎博士により, スケールを付した詳細な小葉の模式図が描かれている⁵⁾⁶⁾。これらの図は歴史的にも重要であり, 小葉 (Reidの小葉) の構造を理解するのに有用であると考えるので, Fig. 4⁵⁾, およびFig. 5⁶⁾に示す。なお伊藤春海名誉教授は, Reidの小葉を小葉と定義している⁴⁾。

一方, Aschoffの細葉⁷⁾は呼吸細気管支より末梢の単位であり, その大きさは約5 mm大である。呼吸細気管支レベルの粒状影に加えて, それを結ぶ小葉内気管支肺動脈束の腫大が見られる場合, ちょうど枯れ枝から芽が出る様子に似ているのでtree-in-bud appearanceと呼ばれる⁸⁾。この所見は, 二次性肺結核症の初期病変の画像所見として重要である。Fig. 2, およびFig. 3には, Aschoffの細葉⁷⁾を模式的に示してある。またFig. 2にはtree-in-bud appearance⁸⁾を模式的に示してある。

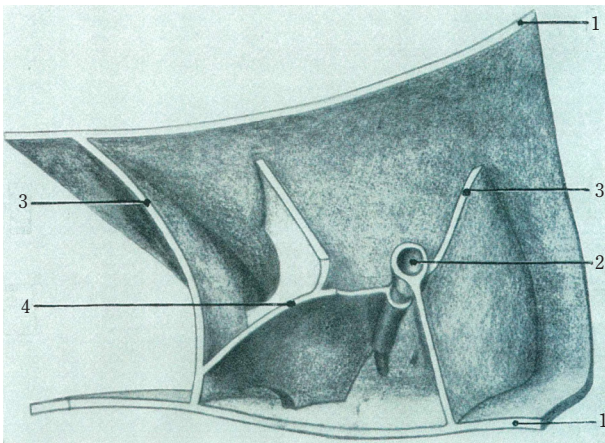


Fig. 1 Reconstruction of the arrangement of the connective tissue septa in a volume of lung about 1 cm in volume at the tip of the lingula. This figure is quoted from reference 3.

The cut edges of pleura are shown at the top and bottom of the drawing (1), and at (2) a bronchovascular bundle curves into the compartment bounded by the connective tissue septa (3) shown at the left and right. The latter attaches to the bronchiole (2), as does also the septum (4) in the middle, which curves from both pleural margins and attaches also to the larger septum on the left and to the bronchiole.

(2) 肺結核の初期病変の場合⁵⁾

肺結核の画像診断を行う際には, その病理所見を知る必要がある。結核の病理所見は肉芽腫である。この肉芽腫を構成するものは, 中心部の壊死, その周囲の類上皮細胞, 筋線維芽細胞, および周囲のリンパ球である。この肉芽腫形成により結核に特徴的な画像所見が形成される。

特に重要な画像所見は前述したAschoffが1924年に結核に特徴的な病理所見として記載したacinar noduleと呼ばれる結節が形成する陰影である⁷⁾。この病理所見は, 肺実質の最小単位である細葉 (大きさは5 mm大, Fig. 2, およびFig. 3) 単位で病巣が進展することを示している。この単位を見極めることにより, 肺結核, および肺

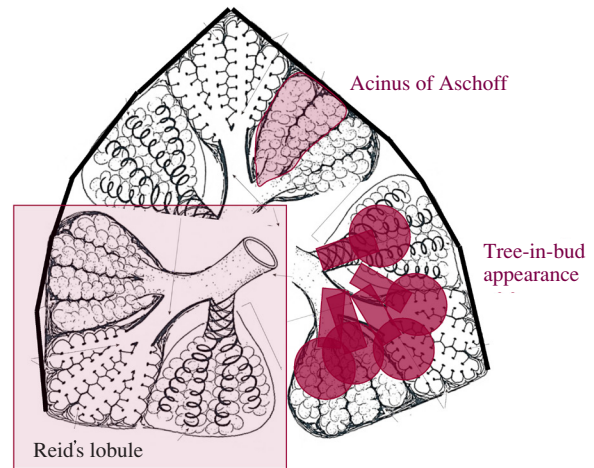


Fig. 2 Schematic diagram of the Miller's secondary lobule (size 1–3 cm) and the Reid's lobule (size approximately 1 cm). This figure is quoted and modified from reference 20.

The size of the Miller's lobule (if the size is about 3 cm) is 3 times bigger than the size of the Reid's lobule. The acinus of Aschoff and the tree-in-bud appearance are also demonstrated.

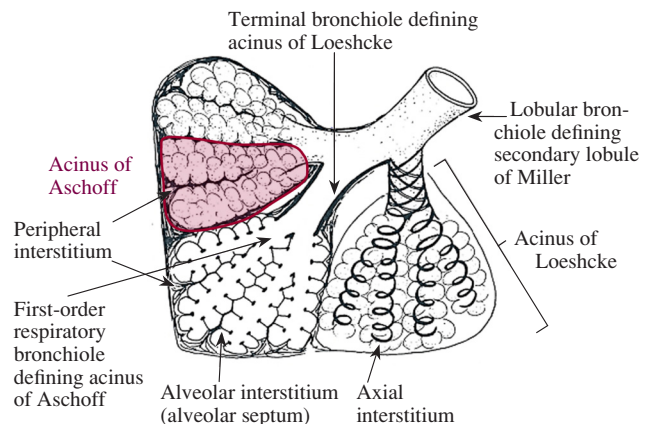


Fig. 3 Schematic diagram of Reid's lobule. This figure is quoted and modified from reference 20.

The size of Reid's lobule is approximately 1 cm. The acinus of Ashoff is also demonstrated.

非結核性抗酸菌症などの肉芽腫性疾患を疑うことが可能となる²⁾。

特に肺結核の病変がどの部位から始まるかも重要である。これまでの知見から、肺結核の急性滲出性変化の始まりは線毛の消失する呼吸細気管支より末梢である (Fig. 6A, Fig. 6B)³⁾。このことは前述したtree-in-bud appearanceの形成とも密接に関連する。

(3) 細葉性結節性病変 (acinus-nodos)²⁾⁹⁾

さて細葉性結節性病変 (acinus-nodos) とは Aschoffら

が名付けた名称だが、特に増殖性細葉性病変が前述のように主として小葉辺縁に配列あるいは亜小葉内に同様な様相で集まった病巣である。その実態は小葉細気管支またはその枝の末端部に細葉性病巣が房のように集まった病変である (Fig. 7)²⁾⁹⁾。Fig. 7A, および Fig. 7Bでは、小葉内の細葉性病変がいずれも胸膜に接しているように見える。しかし実際には胸膜に接しない病変も多く (Fig. 7C), この胸膜に接しない病変がtree-in-bud appearanceを形成する⁹⁾。胸膜, または小葉間隔壁に接する病変は細

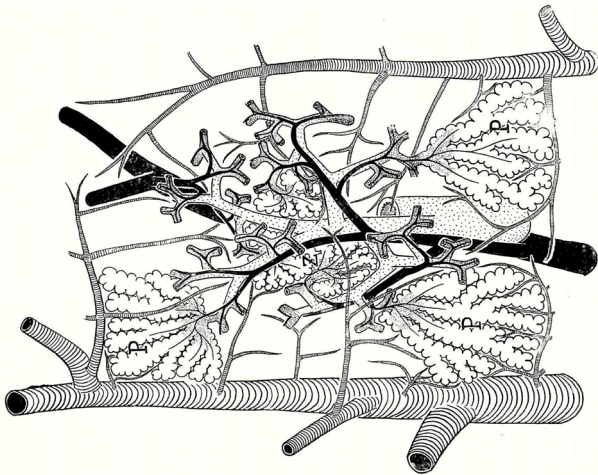


Fig. 4 Schematic diagram of the Reid's lobule. This figure was drawn by Dr. Takeshiro Matsumoto. This figure is quoted from reference 5.

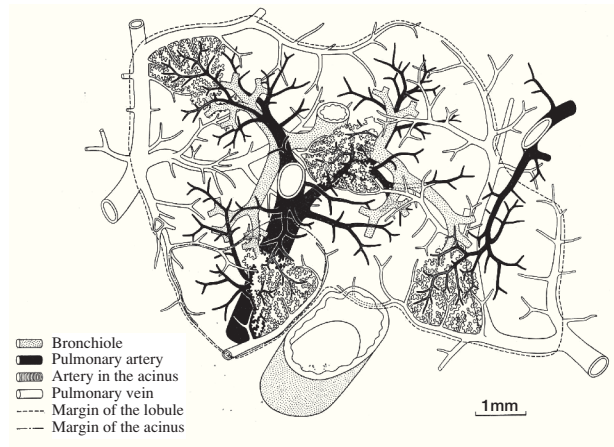


Fig. 5 Schematic diagram of the Reid's lobule. This figure was also drawn by Dr. Takeshiro Matsumoto. This figure is quoted and modified from reference 6.

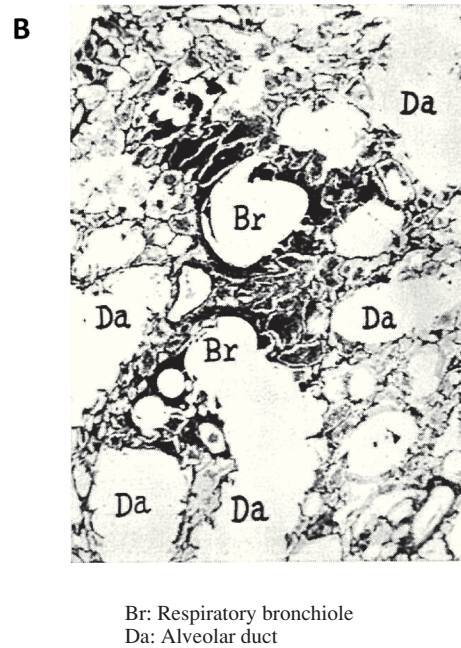
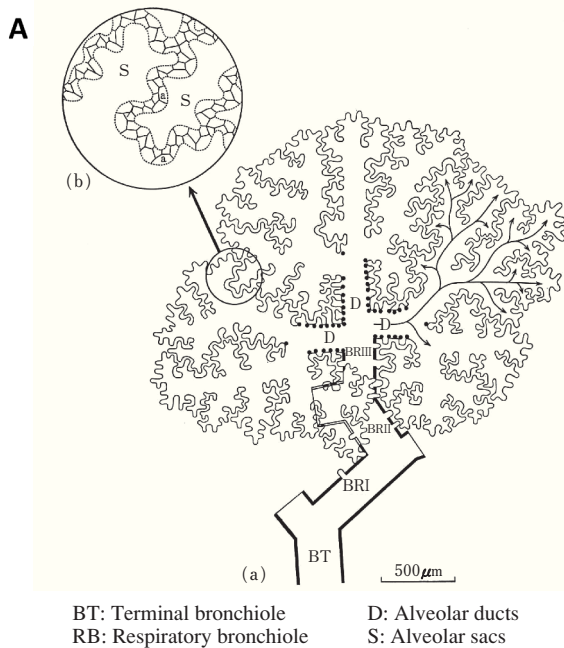


Fig. 6 Locations of the first exudative inflammation in bronchial spread of tuberculosis. (A) Structure of respiratory bronchioles, alveolar ducts and alveolar sacs. This figure is quoted and modified from reference 6. (B) The primary exudative lesion of pulmonary tuberculosis starts from around respiratory bronchioles. This figure is quoted and modified from reference 5.

葉性病変としてよい⁹⁾。

(4) 病変のサイズと病変の部位からのパターン分類^{10) 11)}
 重要なことは病変のサイズから、どの部位を病変の場
 としているかを把握することである。肺結核に特有な細
 葉性病変にもサイズに幅があり、Aschoffの細葉内の肺胞
 管までの病変 (大きさ2 mm程度)⁹⁾で、これが木の芽状

に見える際には、tree-in-bud appearanceと表現する (Fig. 8A)⁸⁾。一方、Reidの小葉中心性に病変が存在する際には、病変のサイズは5 mm大まで大きくなる (Fig. 8B)。

経気道分布を示した際に結節のサイズが異なることをしばしば経験する。その際の解釈として、Fig. 8Aに示す細葉中心性病変 (centriacinar lesion) とFig. 8Bに示す小葉

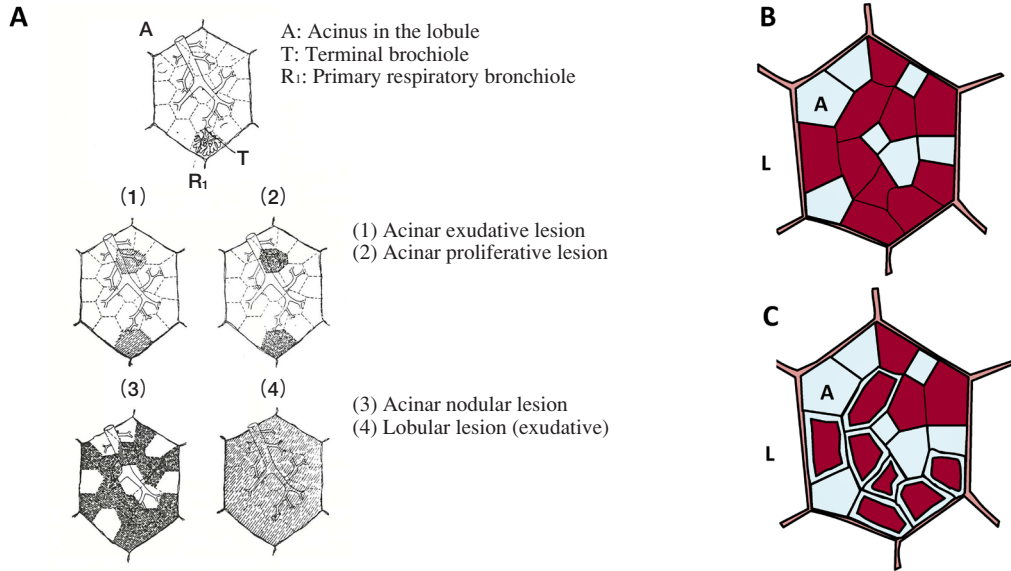


Fig. 7 Schematic diagram of the acinös-nodös

(A) This figure is quoted and modified from reference 2. (B) Schematic diagram of the acinös-nodös. (C) Schematic diagram of the acinös-nodös. Lower part of (C) demonstrates the tree-in-bud appearance. (B) and (C) are created by the author.

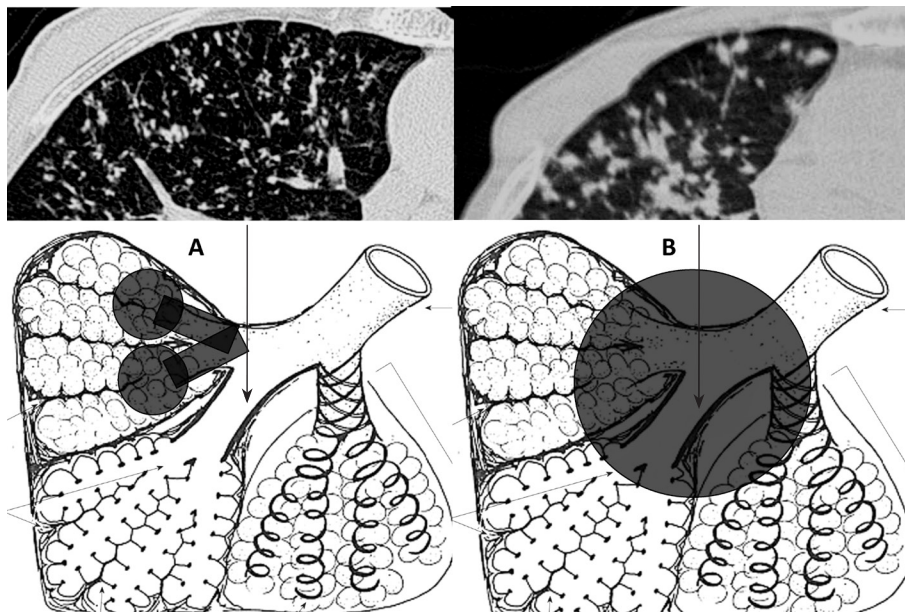


Fig. 8 HRCT finding of centriacinar lesion (tree-in-bud appearance) (A) and centrilobular lesion (B).

A: Centriacinar branching linear structures (a tree-in-bud appearance) are observed.
 B: These micronodules were regarded to be centrilobular since they are separated from pleural surfaces or the interlobular septa by a distance of several millimeters, usually centered 5–10 mm from the pleural surfaces. These figures are quoted and modified from reference 15 and 20.

中心性病変 (centrilobular lesion) として捉えると理解しやすい^{10) 11)}。呼吸細気管支が肺胞管に移行するとその体積が広がるので、細葉中心性病変が木の芽状の形態を示した際には、tree-in-bud appearance⁸⁾と表現する。細葉中心性病変は、呼吸細気管支から肺胞管にかけての病変であり、そのサイズは1.5~2 mm大である (Fig. 8A)^{10) 11)}。一方、小葉中心性病変は、Reidの小葉 (Fig. 2) 中心性病変とも捉えられ、そのサイズは5 mm大となる (Fig. 8B)^{10) 11)}。

(5) 病変の分布^{12)~14)}

次に重要なことは、病変の分布である。大部分の肺結核症は肺尖領域ないしは背部上肺野および下葉S⁶を好発部位として始まり、経気道的な菌の転移で上背部に進展する特徴をもっている^{12) 13)}。この特徴的な2つの所見により肺結核の診断の根拠とすることが可能になる。

具体的には、単純写真で両側性、かつ上肺野優位であること、および胸部CTで示されるように、病変の単位が径5~7 mm大の細葉単位であることである。これらの2つの特徴で肺結核を疑うことが可能となる。広汎に進展した肺結核においても、上肺野主体に病変が進展しており、また空洞の周囲に細葉性病変を認める^{14) 15)}。

一方、活動性結核の所見として、小葉中心性粒状影は気道感染症の初期変化として非特異的に見られる所見であるが、細菌性気管支肺炎では淡い粒状影であるのに対して、結核症では乾酪壊死を伴った肉芽腫形成によって比較的明瞭な高コントラストの粒状影を呈することが多い。局所での滲出機転が呼吸細気管支周囲に限局できなかった場合には小葉全体、多小葉と病変が進展し、CT像でも汎小葉性陰影、多小葉性陰影を呈する (Fig. 7A,

Fig. 7B)²⁾。

2. 非典型的な肺結核の画像所見

(1) 糖尿病 (透析患者) に合併した肺結核¹⁶⁾

Fig. 9に琉球大学に入院した糖尿病患者に合併した肺結核の胸部CT所見を示す。本症例は糖尿病性腎症により、定期的に人工透析を実施しており、臥位での生活時間が長い症例である。一般的に肺結核の病変の部位は肺尖部 (特に肺区域のS¹, S², またはS⁶, 肺の上方、および肺の後ろ側) を好発部位とする。ただし透析を実施中の糖尿病に合併した肺結核例では、本症に示されるように、前側 (肺区域の左S³) に分布するという非典型的な分布を示す。

(2) ADLの低下した症例に発症した肺結核症^{17)~19)}

Performance status (PS) の低下した患者においては、上肺野優位の画像所見を呈さないことに留意する。すなわちPSが低下するほど、びまん性の分布を示す (Fig. 10A)¹⁷⁾。また老健施設などでの集団感染においても同様の画像所見を呈する (Fig. 10B)^{18) 19)}ので、この点に留意しておく。特に高齢者においては、上肺野のみではなくびまん性に病巣を認める頻度の高いことが示されている¹⁷⁾。下肺野に発症した結核はしばしば市中肺炎と誤診される。また市中肺炎で汎用されるレスピラトリーキノロンにより、結核の病変が一時的に改善することがある¹⁸⁾。市中肺炎と誤診されることにより、院内感染対策上の課題となることもしばしば経験する¹⁸⁾。さらに肺結核の画像所見の大きな特徴は肉芽腫形成にあるが、高齢者、または基礎疾患を有する患者では免疫能の低下のために、結核菌に対する肉芽腫を形成しえない例もあり、典型的な画

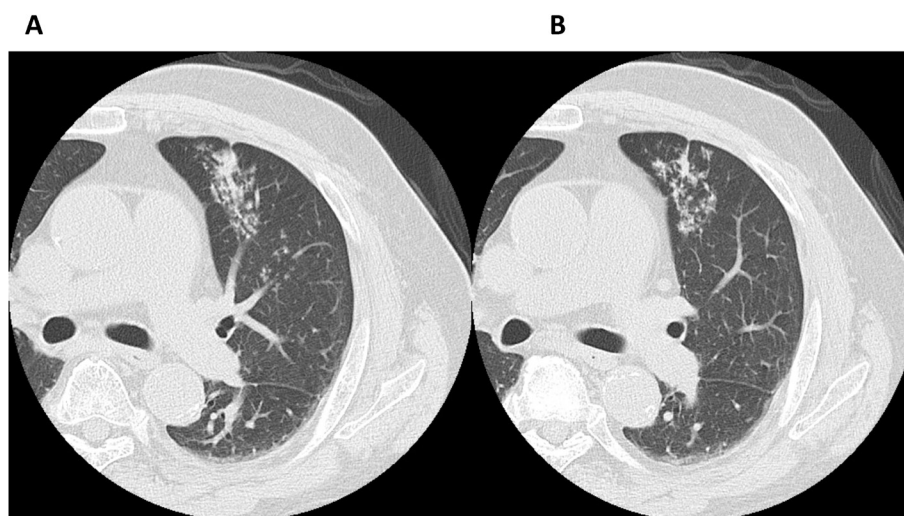


Fig. 9 Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis.

A 69-year-old male with diabetes mellitus under hemodialysis treatment demonstrates nodular lesions in the S³ (A & B) in the right upper lobe and S⁶ in the left lower lobe (A). These figures are quoted and modified from reference 16.

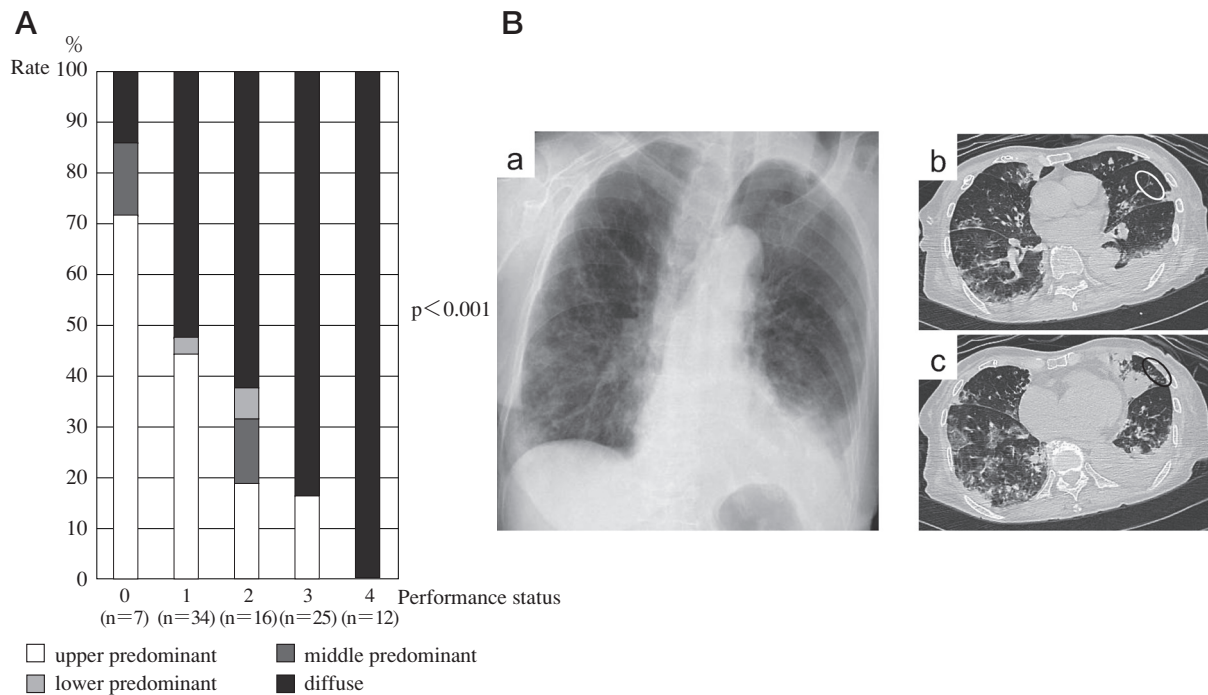


Fig. 10 The relationship between performance status and lung distribution in patients with pulmonary tuberculosis.

(A) Upper predominant distributions were seen in 71% in PS0, 44% in PS1, 19% in PS2, 16% in PS3, and 0% in PS4; middle predominant distributions were seen in 14% in PS0, 0% in PS1, 13% in PS2, 0% in PS3, and 0% in PS4; lower predominant distributions were seen in 0% in PS0, 2.9% in PS1, 6.3% in PS2, 0% in PS3, and 0% in PS4; and diffuse distributions were seen in 14% in PS0, 53% in PS1, 63% in PS2, 84% in PS3, and 100% in PS4. This figure is quoted from reference 17.

(B) An 80-year-old female with smear-positive active pulmonary TB.

Frontal chest X-ray showed ground glass opacities and bronchial wall thickening of the bilateral middle-lower lung fields (a). Chest CT showed ground glass opacities, bronchial wall thickening, consolidation, centrilobular nodule, bronchiectasis and nodules in the bilateral lung fields. White and black circles also indicated tree-in-bud appearance. Atelectasis was also observed in the left inferior lobe (b and c). This figure is quoted from reference 19.

像所見を示さないこともしばしば経験する¹⁾。

3. おわりに

肺結核は、大葉性肺炎のパターンを呈することもあるし(乾酪性肺炎), さらに腫瘤影を呈することもある。また画像所見にて acute respiratory distress syndrome と診断し, ステロイドを使用した後, 粟粒結核が疑われ, 喀痰中に結核菌を検出することもある¹⁵⁾。すなわちどのような画像所見であったとしても, 常に肺結核は鑑別診断にあげておく必要がある。また本稿では, 古典ともいべき資料からの図を多く掲載した。若い先生方の参考になれば幸いである。

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) 藤田次郎: 患者さんの人生を理解した肺結核の画像診断. 結核. 2013; 88: 763-773.
- 2) 岩崎龍郎: 「改訂 結核の病理」, 財団法人結核予防会,

東京, 1997.

- 3) Reid L: The connective tissue septa in the adult human lung. Thorax. 1959; 14: 138-145.
- 4) 伊藤春海: 肺結核の HRCT 診断に必要とされる肺小葉の形態. 結核. 2021; 96: 31-37.
- 5) 松本武四郎: 「病理学講本 呼吸器」. 杏林書院, 東京, 1963.
- 6) 松本武四郎: 第10章 肺, 「岩波講座 現代生物学10 組織と器官II」. 飯島宗一他編, 岩波書店, 東京, 1977, 315-372. (著者注: この本の外箱は現代生物学12と記載されている. ただし中味は現代生物学10が入っているので混同されやすい)
- 7) Aschoff L: Lectures on Pathology. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1924, 42-43, 53-57.
- 8) Eisenhuber E: The tree-in-bud sign. Radiology. 2002; 222: 771-772.
- 9) Im JG, Itoh H: Tree-in-bud pattern of pulmonary tuberculosis on thin-section CT: pathological implications. Korean J Radiol. 2018; 19: 859-865.
- 10) 伊藤春海: 肺結核の画像—呼吸器画像診断学の貴重な教育資源. 結核. 2010; 85: 869-879.
- 11) 伊藤春海: 肺結核の画像診断—Radiologic-Anatomic-Pathologic Correlation. 結核. 2016; 91: 667-676.

- 12) Smith DT, Abernathy RS, Smith GB Jr, et al.: The apical localization of reinfection pulmonary tuberculosis. I. The stream flow theory. *Am Rev Tuberc.* 1954 ; 70 : 547-556.
- 13) 貝田勝美：結核の発生と進展. 日内会誌. 1956 ; 45 : 685-712.
- 14) Fujita J, Higa F, Tateyama M: Radiological findings of mycobacterial diseases. *J Infect Chemother.* 2007 ; 13 : 8-17.
- 15) Fujita J, Bandoh S, Kubo A, et al.: High-resolution CT shows a variety of appearance in disseminated tuberculosis in adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 222-226.
- 16) 砂川智子, 藤田次郎, 益崎裕章：糖尿病診療と感染症—全身をめぐる諸関連 結核. *PRACTICE*ブラクティス. 2014 ; 31 : 774-783.
- 17) Goto A, Komiya K, Kan T, et al.: Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2019 ; 14 (7) : e0220346.
- 18) 平井 潤, 原永修作, 柴原大典, 他：レボフロキサシン投与が診断遅れの要因となったと考えられる介護施設における結核集団感染事例. 結核. 2020 ; 95 : 67-72.
- 19) 平井 潤, 原永修作, 柴原大典, 他：寝たきり高齢者における肺結核の胸部CT所見の検討. 結核. 2020 ; 95 : 93-98.
- 20) Yamaguchi K, Tsuji T, Aoshiba K, et al.: Anatomical backgrounds on gas exchange parameters in the lung. *World J Respir.* 2019 ; 9 : 8.

————— Review Article —————

HOW TO EVALUATE RADIOLOGICAL FINDINGS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Jiro FUJITA

Abstract Since pulmonary tuberculosis is a chronic infectious disease, it is extremely important to have clinical knowledge as well as its pathological basis in order to understand radiological findings. In addition, performing imaging analyses based on the normal anatomical structures of the lung is the key to correctly diagnose pulmonary tuberculosis. The pathological findings of pulmonary tuberculosis are granulomas, and the formation of granulomas makes characteristic radiological findings of tuberculosis. In this article, the differences between Miller's secondary lobules and Reid's lobules are described in detail. Furthermore, the acinus of Aschoff, which is the pathological basis of pulmonary tuberculosis, and the relationship between the acinus of Aschoff and the tree-in-bud appearance are described. Finally, it was shown that the initial lesion of pulmonary tuberculosis begins around the respiratory bronchiole, and that when the lesion progresses from the respiratory bronchiole to the alveolar duct, its volume expands to

form the tree-in-bud appearance. Although the distribution of tuberculous lesions predominant in upper lung fields, it may be modified depending on the underlying diseases and general conditions of hosts.

Key words: Lobulus, Acinus, Pulmonary tuberculosis, Tree-in-bud appearance, Centrilobular lesion

Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine (First Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Correspondence to: Jiro Fujita, Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, (First Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0215 Japan.

(E-mail: fujita@med.u-ryukyu.ac.jp)

第96回総会招請講演

リファペンチンとモキシフロキサシンを使った
4カ月間の肺結核治療法

成田 昌弘

キーワード：肺結核，治療，リファペンチン

昨年10月に開催されたUnion World Conference on Lung Healthにおいて，米国疾病対策センター（CDC）がスポンサーするTB Trials Consortium（TBTC）のStudy 31の結果が公表された。Study 31は，革新的な4カ月間の肺結核治療法の有効性と安全性を調べた治験であり，詳細は，今年5月のNew England Journal of Medicineに掲載された¹⁾。

リファマイシン系抗菌薬

1970年代に行われたいくつもの肺結核治療の臨床試験の結果，リファンピシンが治療の短期化に有効であることが証明された²⁾。現在の標準投与量である1日1回10 mg/kg（1日600 mgまで）は，副作用の懸念，そして当時，高価格であった薬価も考慮し決められたとされる³⁾。リファンピシン投与と結核菌の減少率を調べた動物実験では，リファンピシン600 mgは，用量-反応曲線において，治療反応が観察され始める初期の低い量と，報告されている⁴⁾⁵⁾。さらに，第1，第2相臨床試験でリファンピシンの高用量（1日35 mg/kg）の使用により，初期殺菌活性（early bactericidal activity）および，喀痰培養陰性化率が高くなることが示された^{6)~8)}。リファペンチンは，リファンピシンに比べ半減期が長く（15時間），また最小発育阻止濃度（MIC）も低いため，近年その使用による薬剤感受性結核治療の短期化に期待が高まった。ネズミを使った動物実験では，リファペンチン，モキシフロキサシン，ピラジナミドの3剤レジメンが，リファンピシン，イソニアジド（INH），ピラジナミドのレジメンよりも有効であった⁹⁾。TBTC Study 29では，初期強化期間（intensive phase）の2カ月間に，リファペンチン

20 mg/kgを使用した場合の安全性と有意な喀痰培養陰性化の効果が確認された¹⁰⁾。一方薬物動態学研究で，リファペンチンはautoinduction，すなわち，用量依存性に薬物クリアランスが高まるため，体重にかかわらず同一投与量を使うべきであるという見解が示された¹¹⁾。

TBTC（TB Trials Consortium）

米国では，保健福祉省の下部組織であるUS Public Health Service（米国公衆衛生局）が断続的に臨床試験を行っていたが，1980年代後半に始まった米国での結核の再興・患者数の増加に伴い，米国疾病対策センター（CDC）がスポンサーする結核臨床試験を行うコンソーシアムTBTCが，1993年に正式に設立された¹²⁾。その最初の成果は，薬剤感受性肺結核の患者に対し，治療開始後3～6カ月目の維持期に週1回のリファペンチンとINHを投与した治験（Study 22）であった¹³⁾。さらに，TBTC Study 26は，週1回3カ月間のリファペンチンとINHが潜在性結核感染症に有効であることを示した治験である¹⁴⁾。

TBTC Study 31/ACTG 5349

TBTCとアメリカ国立衛生研究所（NIH）がスポンサーするAIDS Clinical Trials Group（ACTG）が共同で行った治験が，TBTC Study 31/ACTG 5349（以下，Study 31）である。この治験は，リファペンチンを主軸にした，2つの4カ月治療法を検証した。非劣性試験，すなわち，標準治療と比べ劣らず，のアプローチが使われ，主要臨床転帰は治療開始後12カ月後に結核が再発せず生存していること，そして，安全面では，治療終了後2週間まで

を含めたGrade 3以上の副作用の発生率が評価された。

治験に参加した患者のクライテリア：12歳以上の肺結核の疑いで喀痰塗抹陽性、あるいは、Xpert MTB/RIFを使った場合、半定量結果が中等度以上の結核菌陽性を示し（すなわち、塗抹陽性を示唆する）リファンピシン耐性を示す遺伝子変異が検知されない患者。HIV検査は必須で、HIV感染者では、CD4 \geq 100の患者。除外クライテリアは、過去6カ月以内に5日以上結核治療を受けた患者、そして、のちに判明する薬剤感受性試験で、リファンピシン、INH、キノロンのいずれかに耐性が検知された患者。

ランダム化と治験レジメン：治験の行われている国・地域、空洞の有無、HIV感染を考慮し、ランダム化された。標準療法群（2HRZE/4HR）は、リファンピシン（R）、INH（H）、ピラジナミド（Z）、エタンプトール（E）を8週間毎日服用、そして、リファンピシンとINHを18週間毎日服用。RPT-MOX群（2PHZM/2PHM）は、リファベンチン（P）1200 mg、INH、ピラジナミド、モキシフロキサシン（M）の8週間毎日服用、そして、その後、PHMを9週間毎日服用。RPT群（2PHZE/2PH）は、リファベンチン1200 mg、INH、ピラジナミド、エタンプトールの8週間毎日服用、その後PHを9週間毎日服用。リファベンチンとモキシフロキサシンは、体重にかかわらず、それぞれ1200 mgと400 mgを投与。それ以外の薬は、体重により投与量を調節。リファベンチンは、薬剤吸収を最大限にするため食後1時間以内に、一方、リファンピシンは空腹時に服用された。服用は毎日、DOTは週に5回、対面のもと行われた。

治療に対する反応：治療開始後2、4、8、12、17、22、26週、そして9、12カ月後に、治療に対する反応を含めた患者の状態が評価され、各回、喀痰は2検体が検査された。17週以降も喀痰培養が陽性の場合には、2回目の薬剤感受性試験が行われ、耐性菌への変化の有無を調べた。

治療転帰：「Favorable（好ましい転帰）」、「Unfavorable（好ましくない転帰）」、そして「Not assessable（評価不可能）」の3つに分類された。Favorableは、治療開始後12カ月に患者が、結核の再発なく生存している場合。Unfavorableは、①治療開始後17週もしくは、それ以降の喀痰が培養陽性、②治療中に死亡、治験参加の撤退、追跡不能。Not assessableは、①培養陰性化が確認されたものの、12カ月の評価点で、追跡不能・非結核関連死、②妊娠で治験停止、③治療中の事故死。

結果：13カ国から、2516人の結核患者が参加し、849人がRPT-MOX群、838人がRPT群、そして829人が標準療法群にランダムに配分された。3つのどのグループでも年齢の中央値が31歳、HIV陽性8%、BMI 19、空

洞有の割合が73%であった。一次解析の対象集団としては、薬剤耐性結核や、喀痰培養陰性患者を除外した「Microbiologically eligible」（細菌学的に的確な解析対象集団、2343人）と、治療完了後に追跡不可能例、死亡例、妊娠で治験停止例などを除外した「Assessable」（評価可能な解析集団、2233人）の2群が使われた。また、二次解析の対象集団として、ランダム化されたすべての患者を解析した「Intention to Treat」、95%あるいは、75%以上のプロトコルの治療を完了した「Per-protocol 95%」、「Per-protocol 75%」を使った。また、15の感度分析（Sensitivity Analyses、例えば、固形培地と液体培地での培養陰性化を別に解析）も行い、あらゆる角度からの解析を使っても結果が一致するかを検証した。「Microbiologically eligible」の群では、Unfavorableが標準療法群で14.6%、RPT-MOX群で15.5%、RPT群で17.7%に見られた。「Assessable」の群では、Unfavorableが標準療法群で9.6%、RPT-MOX群で11.6%、RPT群で14.2%に見られた。劣性マージンは6.6%に設定され、一次解析、二次解析、感度分析すべてにおいて、標準療法と比較し、RPT-MOX群の非劣性が証明された。一方、RPT群は標準療法に比べ、Assessable群で劣性、Microbiologically eligible群で判定不能であった。二次的な臨床転帰である喀痰培養陰性化までの時間は、標準療法に比べRPT-MOX群は有意に短期間で、治療8週後の液体培地での菌陰性率は、標準療法で63.4%、RPT-MOX群で78.5%、RPT群で74.2%であった。Grade 3以上の副作用の頻度は、標準療法で19.3%、RPT-MOX群で18.8%、RPT群で14.3%であった。All-cause mortality（あらゆる原因での死亡率）は、標準療法で0.8%、RPT-MOX群で0.4%、RPT群で0.5%であった。高ビリルビン血症（正常上限の3倍以上）は、RPTを使った2群ともに、標準療法より高かったが（標準療法で1.0%、RPT-MOX群で3.3%、RPT群で2.4%）、Grade 3以上の肝機能障害や、Hy's Lawの診断基準を満たす薬剤性肝機能障害の頻度では、3群の間の差は見られなかった。治療を中断した患者は、標準療法で7.9%、RPT-MOX群で7.0%、RPT群で4.7%であった。

結論：この第3相ランダム比較試験で、リファベンチンとモキシフロキサシンを使った4カ月間（17週間）治療法の2PHZM/2PHMが、治療効果、および、安全性とも標準療法に比べ劣らないことが示された。一方、モキシフロキサシンが使われなかった2PHZE/2PHは、標準療法と比較して非劣性が証明されなかった。

まとめ

現在、Study 31を行った研究班が、4カ月新治療法の使用に関し、WHOおよび、米国CDCにアプローチし支持を求め、ガイドライン作成の是非を検討している。リ

ファベンチンは、薬価がリファンピシンに比べ高く、世界のすべての国で入手できる現状ではないが、4カ月治療が普及すれば、リファベンチンの価格が下がることが予想され、結核患者、医療機関、公衆衛生の観点から、大きな利点があるのでは、と筆者は考える。また、TBTCが現在進行している治験(Study 37)は、潜在性結核感染症にリファベンチン毎日600mgを6週間投与するもので、結核治療におけるリファベンチンの位置づけがリファンピシンを超える可能性も高い。

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) Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al.: Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2021 ; 384 (18) : 1705–1718.
- 2) Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 ; 3 (10 Suppl 2) : S231–279.
- 3) van Ingen J, Aarnoutse RE, Donald PR, et al.: Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52 (9) : e194–e199.
- 4) de Steenwinkel JE, Aarnoutse RE, de Knecht GJ, et al.: Optimization of the rifampin dosage to improve the therapeutic efficacy in tuberculosis treatment using a murine model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 187 (10) : 1127–1134.
- 5) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al.: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980 ; 121 (6) : 939–949.
- 6) Diacon AH, Patientia RF, Venter A, et al.: Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 ; 51 (8) : 2994–2996.
- 7) Svensson EM, Svensson RJ, Te Brake LHM, et al.: The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018 ; 67 (1) : 34–41.
- 8) Long MW, Snider DE Jr, Farer LS: U.S. Public Health Service Cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979 ; 119 (6) : 879–894.
- 9) Rosenthal IM, Zhang M, Williams KN, et al.: Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model. *PLoS Med*. 2007 ; 4 (12) : e344.
- 10) Dorman SE, Savic RM, Goldberg S, et al.: Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 ; 191 (3) : 333–343.
- 11) Hibma JE, Radtke KK, Dorman SE, et al.: Rifapentine Population Pharmacokinetics and Dosing Recommendations for Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ; 202 (6) : 866–877.
- 12) CDC: Tuberculosis Trials Consortium. <https://www.cdc.gov/tb/topic/research/tbtc/introduction.htm>.
- 13) 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 (9332) : 528–534.
- 14) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011 ; 365 (23) : 2155–2166.

インターフェロン γ 遊離試験使用指針2021

2021年6月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

要旨：インターフェロン γ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）はツベルクリン反応と違って、BCGおよびほとんどの非結核性抗酸菌の影響を受けない優れた特長をもっており、結核の感染診断に広く使われている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会は、クオンティフェロン[®] TB ゴールド（QFT-3G）がクオンティフェロン[®] TB ゴールドプラス（QFT-4G）に置き換えられたのを機会に本指針に改訂することとした。

検査時の採血に関して、QFT-4Gは4本の専用試験管が使われるが、1本採血後に冷蔵保存して検査センターまで輸送後の分注が可能になったため、この方法を用いた場合には採血の負担は小さくなった。判定基準についてはQFT-4Gでは「判定保留」がなくなったほか、陰性コントロールが8 IU/mLを超えた場合も判定不可になった。なお、T-SPOTにはQFT-3Gとは異なった考え方に基づく「判定保留」が設定されている。

QFT-4Gは免疫低下がない集団を対象とした比較の報告の範囲ではQFT-3Gと診断特性に大きな違いはない。また、QFT-4GはCD-8を介するインターフェロン γ 遊離系にも作用するので、高齢者や免疫低下状態においては、QFT-3Gに比較して感度の向上が期待されるが、十分なデータは集積されていない。小児においては5歳未満、さらには2歳未満でも特別な疾患をもたない場合の判定不可は大きな問題にはならず適用可能と考えられる。一方、2歳未満での反応性の低下を指摘する報告もあり、小児の感染が発病につながりやすいことも考慮に入れて、慎重な判断が望ましい。T-SPOTとQFT-4Gを直接比較したデータは限られているが、診断特性に大きな違いはないものと思われる。IGRAの適用は、①接触者健診、②LTBI治療の適用、③医療従事者の健康管理、④活動性結核の補助診断が考えられる。IGRAには免疫低下時の反応性、外国出生者の陽性率、発病リスクの予測などの課題が残っている。

1. はじめに

インターフェロン γ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）は結核菌特異抗原の刺激によってエフェクターT細胞から遊離されるインターフェロン γ （IFN- γ ）を指標とする結核の感染の診断法である。IGRAに用いられる特異抗原（ESAT-6, CFP-10）はBCGおよび*Mycobacterium kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*を除くほとんどの非結核性抗酸菌に反応しないため、検査結果はこれらの影響を受けない¹⁾。また、体外診断薬であるため、BCG既接種者にツベルクリン反応（ツ反）を繰り返し実施した場合に起こるブースター現象も見られない。IGRAはこれらの優れた特長から、特にBCG接種が広く実施されているわが国における感染診断に有用性が大きい^{2)~4)}。

日本では2005年4月からクオンティフェロン[®] TB-2G（以下QFT-2G）が保険適用になり、2010年頃よりクオンティフェロン[®] TB ゴールド（QFT-3G）に代わった。2012年11月にTスポット[®]. TB（以下T-SPOT）が保険適用となった。さらに2018年2月にはクオンティフェロン[®] TB ゴールドプラス（QFT-4G）が承認され、QFT-3Gに置き換わった。

日本結核病学会予防委員会は2011年8月に策定した「クオンティフェロン[®] TB ゴールドの使用指針⁵⁾」を2014年5月にはT-SPOTの知見を加えて「インターフェロン γ 遊離試験使用指針⁶⁾」に改訂したが、今回QFT-3GがGTF-4Gに更新されたことから、本指針に改訂することとした。なお、本文書は日本医療機能評価機構によるEBM普及推進事業（Minds）が規定するガイドラインの要件を満たしていない。

わが国の結核対策におけるIGRAの位置づけに関しては、2011年5月に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」(以下、「予防指針」)の中で接触者健康診断(以下、接触者健診)においてIGRAを積極的に活用することが重要とし⁷⁾、また2016年11月の改正時には、潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection; LTBI)の者に対し確実に治療を行っていくことが重要と記載された⁸⁾。

2. 測定原理および方法

両検査の添付文書(QuantiFERON® TBゴールドプラスは2019年3月改訂第2版、T-スポット®. TBは2020年3月改訂第9版)を参考に測定原理および検査手技の要点をまとめると、以下のようになる。

(1) QFT-4G

測定原理:末梢血を採取し、結核菌特異抗原ESAT-6、CFP-10で刺激することによって、Tリンパ球から遊離されるサイトカインであるIFN- γ をELISA法で測定する。QFT-4Gでは結核菌特異抗原として従来からのCD4⁺T helperリンパ球に作用する長いペプチド(MHC class II peptides)を添加した採血管TB1および長いペプチドと短いペプチド(MHC class I peptides)を添加しCD8⁺ cytotoxic Tリンパ球に作用する採血管TB2を用いる。

採血から培養開始までの手技:次のいずれかの方法を用いる。

①ヘパリンリチウム採血管による1本採血した血液を3時間までに2~8℃にして、以後48時間まで保存可能である。冷蔵保存後は、室温(22±5℃)に戻して4本の専用採血管(陽性コントロール、陰性コントロール、結核菌特異抗原を加えたTB1とTB2)に分注しインキュベーターに入れるまでを2時間以内に行う。

②4本の専用採血管に被験者の血液を静脈穿刺により各1mLずつ採取する。内壁にコーティングされているヘパリンと抗原を混合させる必要があることから適切に行う必要がある。日本では駆血帯を巻いたままで採血するので、QFT-3Gでは世界で使われていた採血管よりも減圧が小さい日本専用の採血管が使われていた。しかし、QFT-4Gは世界共通の採血管を使用することになったため、採血ホルダーを使用すると採血量が過剰になるので推奨されない。代わって翼状針を使用して採血管の黒色のマークの中央まで目視で調整するか、シリンジを用いて採血した後に採血管に分注する。分注後、採血管を上下に5秒間または10回振って混合し、採血管の内表面が血液で覆われていることを確認する。この際に強く振りすぎると、分離剤の影響により正しい測定値にならないことがあるので、注意が必要である。採血後培養

までは22±5℃で保存し、16時間以内にインキュベーターに入れる。

検査手順:

- ①4本の専用採血管を37℃で培養する(16~24時間)。
- ②培養終了後、それぞれ遠心分離し、血漿を回収する。血漿検体は2~8℃で28日間、-20℃以下では3カ月保存可能である。
- ③血漿と標識抗体をELISAプレートに添加して2時間反応させる。
- ④洗浄後、基質発色液を添加して30分間反応させる。
- ⑤反応停止。
- ⑥吸光度測定。

計測(ELISA法):測定した吸光度を専用ソフトウェアで計算する。

(2) T-SPOT

測定原理:末梢血より単核球を分離したうえで細胞数が一定となるよう調整をして、マイクロプレート上のウェルに加え、結核菌特異抗原ESAT-6およびCFP-10を添加して反応させて、IFN- γ 産生細胞数をELISPOT法で測定する。

採血時の手技:成人および10歳以上の小児は1本の通常のヘパリン採血管に6mL以上、あるいはCPT管8mL以上、2~9歳の小児はヘパリン採血管に4mL、あるいはCPT管4mL以上、2歳未満の小児はヘパリン採血管に2mL採血する。また、T-Cell Select試薬を用いる場合は、ヘパリン管を使用する(CPT管は使用しない)。推奨される採血量は成人および2歳以上の小児で3.5mL以上である。採血した検体は18~25℃で保管する。

検査手順:

- ①採血後、検査開始まで8時間を超える場合にはT-Cell Xtend®を添加することにより32時間までに検査を開始する。また、T-Cell Select試薬を用いる場合は54時間までに検査を開始する。
- ②全血から密度勾配法によって遠心分離し、末梢単核細胞(PBMC)を分離する。T-Cell Select試薬を用いる場合は、付属の取扱説明書に従って、PBMCを分離する。
- ③細胞数を調整する。
- ④調製した細胞を結核菌特異抗原A(ESAT-6)、結核菌特異抗原B(CFP-10)、陽性コントロール、陰性コントロールそれぞれのマイクロプレートのウェルに添加する。
- ⑤CO₂インキュベーター内で培養する(16~20時間)。
- ⑥細胞を洗浄除去、プレートに標識抗体を添加し、1時間反応させる。
- ⑦マイクロプレートを洗浄後、基質発色液と沈殿剤を添加し、7分間放置する。
- ⑧プレートを洗浄する。

⑨ 4時間乾燥させる。

計測 (ELISPOT法)：マイクロプレート上のウェルに発現したスポットの計測は、血球計算盤を用いて目視で計測するか、またはスポットリーダーを用いて計測する。

3. 判定基準

QFT-4GおよびT-SPOTのそれぞれのメーカーが日本で提示している判定基準は次のとおりである。

(1) QFT-4G

TB1, TB2とも計測されたIFN- γ 濃度値 (IU/mL) から陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度値 (Nil値) を引いたものを測定値とする。QFT-4Gの判定基準および結果の解釈は表1のとおりであり、それに基づくフローチャートを図1に示す。

QFT-4Gでは、世界的に用いられている判定基準に準拠して、従来設定されていた「判定保留」がなくなった。これは判定基準の設定の考え方の変更によるものであり、診断性能の向上に基づくものでない。従って、QFT-

4Gの測定値がQFT-3Gにおける「判定保留」に該当する場合、すなわち、TB1とTB2の測定値の両方が0.1 IU/mL以上、0.35 IU/mL未満、あるいは、いずれか片方が0.1 IU/mL以上、0.35 IU/mL未満で他方が0.1 IU/mL未満の場合は、判定基準上「陰性」になるが、被験者の結核感染リスクがきわめて高い場合には、総合的に判断する。

(2) T-SPOT

特異抗原のスポット数から陰性コントロールのスポット数を引いた値を特異抗原の反応値とする。判定基準(表2)では特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが6以上を陽性、5以下を陰性としているが、5, 6, 7の場合は判定結果の信頼性がやや低下する可能性があるために、「判定保留」とし再度採血して検査を推奨している。判定フローを図2に示す。

4. 診断特性

QFT-4Gでは結核菌特異抗原として、TB2の採血管にCD4⁺T helper リンパ球に作用する長いペプチドに加え

表1 QFT-4Gの判定基準と結果解釈

Nil値 (IU/mL)	TB1値 (IU/mL)	TB2値 (IU/mL)	Mitogen値 (IU/mL) ^{*1}	結果	解釈
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上			
	0.35未満、あるいは0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染していない
8.0を超える ^{*2}	不問		0.5未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない

^{*1} QFT Mitogen (場合によってはQFT TB抗原) の応答は、通常マイクロプレートリーダーの測定範囲外であっても、これは試験結果に影響はない。10 IU/mLを超える値は、解析ソフトでは>10 IU/mLと報告される。

^{*2} Nil値が8.0 IU/mLを超える場合は、測定範囲外である可能性があり、判定不可とする。

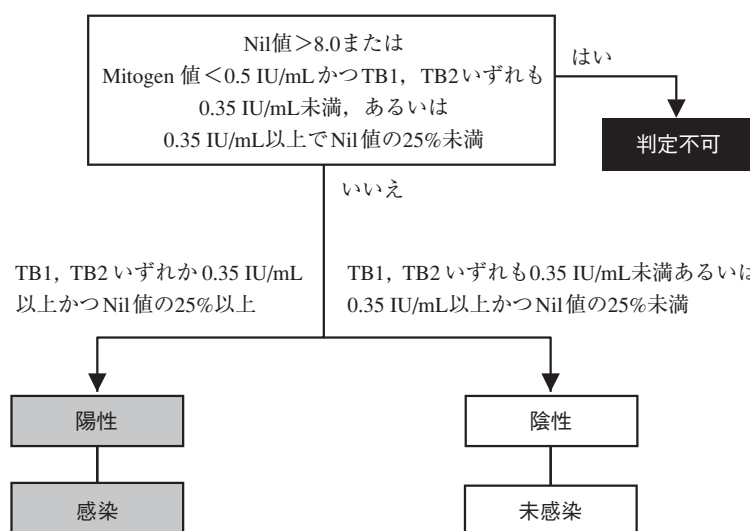


図1 QFT-4Gの判定フロー

てCD8⁺ cytotoxic Tリンパ球に作用する短いペプチドも加えられていることから、HIV感染者などCD4が低い免疫低下の病態にある者における感度の向上が期待されている。

(1) 一般成人を対象としたQFT-4Gの感度・特異度

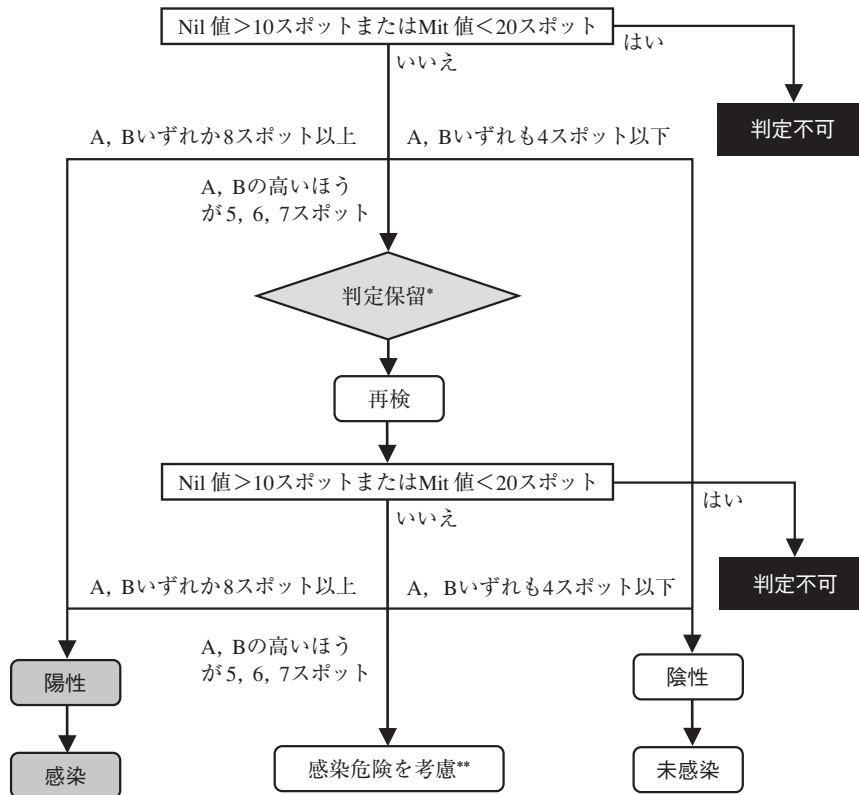
QFT-3GとQFT-4Gの接触者健診における診断特性を比較した研究では、両者の一致率は高く、不一致例は全てQFT-4G陽性、QFT-3G陰性であり、TB2-TB1>0.6 IU/mLの事例は初発患者との濃厚な接触（常に寝室を共有）および欧州生まれ（結核曝露リスクが小さい）と関連していたことから、新たに加えられた短いペプチドを含む

抗原が感度向上と最近の感染の検出に有用である可能性が示唆された⁹⁾。QFT-4GとQFT-3Gの診断特性に関する多施設研究では、対象者1031例中、検査適応の内訳は、免疫療法前のスクリーニングが33%、結核感染の鑑別診断が25%、医療従事者や結核菌を扱う人の定期検診18%と接触者健診12%であったが、QFT-3GとQFT-4Gの一致率は95%であった。QFT-4GにおけるTB2-TB1>0.6 IU/mLの事例は最近の感染と考えられる接触者健診の対象者や医療従事者のスクリーニングにおける事例が有意に多かったが、最近の曝露による感染の除外には使えないと考えられた¹⁰⁾。米国におけるLTBIと活動性結

表2 T-SPOTの判定基準

測定結果	結果	解釈
陰性コントロールが10スポット超	判定不可	結核感染の有無について判定できない
陽性コントロールが20スポット未満		
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが8以上	陽性	結核感染を疑う
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが7または6	陽性・判定保留	再検査を推奨
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが5	陰性・判定保留	
特異抗原の反応値のいずれも4以下	陰性	結核感染していない

注：再検査の結果が再び「判定保留」であった場合には他の診断方法を用いるか、臨床的・医学症状や患者背景を考慮のうえ、医師の判断のもとで結核感染の状況を総合的に診断する。



* 陽性・判定保留または陰性・判定保留。

** T-SPOTで再検査を行って、再度「判定保留」であった場合には、総合的に診断する。

図2 T-SPOTの判定フロー図

核へ進展のハイリスク群の多施設研究ではQFT-4GとQFT-3Gの一致率は94%、不一致にはQFT-4G陽性、QFT-3G陰性が多く、QFT-4GとQFT-3Gのツベルクリン反応との一致率は共に77%、T-SPOTとの一致率はそれぞれ92%と91%であった¹¹⁾。日本、米国等での多施設研究による成人の活動性結核患者の検討では判定不可を除いたQFT-3Gの感度は94.3% (95%CI 89.5-97.4)、QFT-4Gの感度は93.02% (95%CI 87.8-96.5)と違いがなかった¹²⁾。活動性結核患者を代理指標としたメタアナリシスの結果によるとQFT-4Gの感度は0.94 (95%CI 0.90-0.98)、特異度は0.96 (95%CI 0.93-0.99)であり、TB1の感度は0.91 (95%CI 0.79-0.98)、TB2は0.95 (95%CI 0.88-0.99)と有意差はないものの、CD8を刺激するペプチドを含むTB2が感度向上に寄与している可能性が推定された¹³⁾。QFT-4GとQFT-3Gの性能を比較したメタアナリシスの結果によるとQFT-4Gの感度は94% (95%CI 85-99%)とQFT-3Gの93% (95%CI 87-98%)と同等であったが、高齢者では同等の特異度で、感度はQFT-4Gのほうが高かった¹⁴⁾。Ohらのメタアナリシスでは、活動性結核患者においてQFT-4GはQFT-3Gと比較して、感度は1.3%高く、特異度は0.9%低かったが、いずれも有意差はなかった¹⁵⁾。QFT-4GとQFT-3Gの感度・特異度を検討した2019年までのレビューでは、結核患者、ハイリスク集団、リスクが低い集団とも有意な違いは示されず、小児やハイリスク集団ではさらに検討が必要と考えられた¹⁶⁾。

(2) 高齢者における反応性

高齢者におけるQFT-3Gを用いた研究は次のようなものがあった。低蔓延国であるデンマークにおける後ろ向き研究によると、65歳以上の高齢結核患者では年齢とともに感度が低くなった。結核のない対象者での判定不可は15~64歳の成人で4.5%であったのに対して、65歳以上の高齢者では8.1%と高かった¹⁷⁾。英国での検討では、18~64歳の判定不可が2.6%であったのに対して、65歳以上の高齢者では7.4%であった¹⁸⁾。QFT-3GとT-SPOTの感度を比較した検討では、70歳以上の高齢者ではQFT-3Gの感度の低下が明らかであった¹⁹⁾。結核患者の偽陰性に関するシステムティックレビューでは年齢が上がることと末梢リンパ球低値が偽陰性のリスク要因であった²⁰⁾。QFT-4Gに関して、高齢施設の居住者(229人、平均年齢80歳)を対象にした検討で、陽性率はQFT-3Gよりも高く、特異度は同等であった²¹⁾。

以上より、IGRAの感度は高齢者では低下する。高齢者におけるQFT-4Gの感度はQFT-3Gよりも高い可能性があるが、十分なデータは集積されていない。

(3) 小児における反応性

IGRAの小児における判定不可の多くは、非特異抗原に対する反応性の低下であり、以下のような報告があっ

た。デンマークにおけるQFT-3Gによる後ろ向き研究によると、1歳から4歳の結核患者における感度は100% (9/9)であったが、結核でない1歳未満の幼児における判定不可は15.6%と高かった¹⁷⁾。英国でのQFT-3Gによる検討では、18~64歳の判定不可が2.6%であったのに対して、18歳未満では9.1%であった¹⁸⁾。北米における小児結核患者のIGRA (QFT 318例、T-SPOT 4例)の結果、判定不可は多変量解析によって1歳未満と中枢神経系の疾患を有することと関連していた²²⁾。小児におけるQFT-3Gの判定不可26例の検討では、活動性結核や結核以外の感染症をもつものが多く、健常児は2例のみであった²³⁾。米国において、7カ月以上で2歳未満の小児に対して様々な理由で主にQFT-3Gを適用した116例の後ろ向き検討では、判定不可は2.6%、静脈採血の失敗および拒否は2.6%のみと大きな問題ではなく、ツ反の結果や対象者の背景と合わせることによってより適切な判断が可能であることから、一律に2歳未満のIGRA適用を避けるべきでない²⁴⁾。0~14歳の小児517人のQFT-3Gの活動性結核とLTBIの反応性について後ろ向き研究の結果、14歳以下の小児全体でインターフェロン γ 産生量に違いはなかったが、中央値は前者で高く、5歳未満では活動性結核におけるインターフェロン γ 産生量はLTBIよりも多かった。全体の判定不可は3.9%と低く、活動性結核あるいはLTBIにおける判定不可はなかった²⁵⁾。メタアナリシスによって133例の小児のIGRA適用事例を検討した結果、QFT (世代の異なるものが含まれる)とT-SPOTの判定不可の割合はそれぞれ0.05と0.03で有意差はなかった。リンパ球減少状態における判定不可は理論的には反応させるリンパ球数を調整するプロセスがあるT-SPOTが有利と考えられるが、実際は差がなかった。T-SPOTの判定不可の割合がQFTよりも少なかったのは、アフリカにおいて実施された研究結果とHIV感染がない免疫低下者のグループであった²⁶⁾。イタリアにおける多施設研究の結果では、培養陽性の活動性結核患者におけるQFT-3Gの陽性率は成人では81.0%であったのに対して、小児では2歳以下、2歳から5歳、5歳から16歳において、それぞれ93.9%、100%、94.4%と高かった。判定不可も成人で5.2%に対して、小児では2.2%と有意に低かった。これらより、QFT-3Gは2歳以下において適用可能と結論された²⁷⁾。

IGRAとツ反の感度の比較については以下のような結果であった。菌陽性の小児結核患者でIGRAとツ反の両者とも実施された95例の感度は、5歳以上18歳未満でIGRA 96%に対してツ反83%とIGRAが高かったが、2~4歳ではIGRAおよびツ反とも91%、2歳未満ではIGRA 80%、ツ反87%と両者の違いはなかったが共に低下していた²²⁾。英国のNICE Guidelines 2006年では、ツ反陽性

の小児に対してIGRAの使用を推奨し、IGRAも陽性であった者のみをLTBI治療の対象としたが、研究として2歳以上の小児の接触者に対してツ反およびIGRA（QFT-3GまたはT-SPOT）を同時に使用し、ツ反陽性、IGRA陰性の18人にLTBI治療を行わずに2年経過観察した結果、発病者はいなかったことから、NICE Guidelinesに記載されているようにIGRA陰性の場合にはLTBI治療は不要と結論づけた²⁸⁾。低蔓延国における5歳以下の小児に対するQFT-3Gとツ反の比較の結果はある程度一致していた。また、QFT陰性でツ反陽性の場合にはBCG接種等のためと考えられるが、小児の感染は発病につながりやすいことから慎重に取り扱うべきとの意見もある²⁹⁾。

南アフリカでのワクチン開発研究の付随データとして2512人の小児にQFT-3Gを用いた結果から、LTBIからの発病リスクは、IFN- γ の測定値が0.35以上4.00 IU/mL未満の群は陽性にならなかった群と有意の差がなく、陰性化も77%に見られたのに対して、IFN- γ の測定値が4.00 IU/mL以上（陽性閾値の10倍以上）の群ではIGRA陰性群に比較して40倍以上高かった³⁰⁾。

Buonsenso Dらによる、活動性結核と診断された17歳までの小児におけるQFT-4Gの陽性率は83.3%、LTBIのスクリーニングとして検査された中での陽性率は11.6%、判定不可は2.5%であった。TB1とTB2の反応性から潜在性結核感染と活動性結核の区別はできなかった³¹⁾。ベトナムにおけるQFT-4G陽性率についてのretrospective studyでは、肺結核では84.3%であったが、肺外結核および肺外結核と肺結核の合併では共に14.3%と低かった³²⁾。エスワティニ（旧スワジランド）でQFT-3GとQFT-4Gを比較した結果では、両者に違いはなかった³³⁾。小児におけるQFT-4GとQFT-3Gの感度に大きな違いはないようであるが、データは限られており、さらに検討が必要である。

小児へのIGRA適用は静脈採血が難しい場合があり、また、判定不可（多くは陽性コントロールに対する低反応）があり、感染診断において5歳未満の小児における感度の低下が懸念されてきた。これらに関する最近の検討結果からはIGRAは低い年齢まで適用可能と考えられる。ただし、小児が感染した場合には発病リスクが高いことから、個々の事例の発病リスク等を十分に考慮に入れて慎重に対応が求められる。また活動性結核の診断におけるIGRAは前版の使用指針のとおり⁶⁾、幼少児において有用性が高いと考えられた。

（4）免疫低下

サーベイランスデータを用いた米国における調査では、培養陽性結核患者におけるIGRA（QFT-3GおよびT-SPOT）の偽陰性は12.3%であったが、この偽陰性の結果は高齢者、HIV合併、ヒスパニックでない白人、T-

SPOTによる検査と関連していた³⁴⁾。HIV感染者に対するQFT-3GとT-SPOTを比較したメタアナリシスでは、pooled sensitivityはT-SPOTがやや高い傾向はあるが、有意なものではなかった^{35)~37)}。QFT-4Gは活動性結核における感度およびCD8の反応性はHIV感染によって違いがなかったとの報告がある³⁸⁾。HIV感染者におけるQFT-4GとT-SPOTの比較では、QFT-4Gの陽性率が高い傾向があった³⁹⁾。血液悪性疾患、腎疾患および免疫疾患で免疫低下状態にある小児ではQFT-4Gはツ反よりも陽性率が高かった⁴⁰⁾。臓器移植前のスクリーニングおよび生物製剤使用前のスクリーニングにおいて、QFT-3GとQFT-4Gの一致率は高く、判定不可も同様であったが、固形臓器移植ではQFT-4GにおけるTB2のみの陽性例が高かった⁴¹⁾。

以上からQFT-4Gは免疫低下状態においてはQFT-3Gよりも感度が高くなっている可能性があるが、さらなる検討が必要である¹⁶⁾。免疫低下を引き起こす疾患について、個々の患者の病状によって、IGRAの計測値に与える影響も異なっており、免疫を低下させる薬剤についても薬剤の種類および投与量によって影響の大きさも異なると考えられるので、個々の症例の解釈は慎重を期する必要がある。

（5）感染後の時間経過・治療の影響

結核菌への曝露から陽転化までは2~3カ月程度と考えられている。しかし、菌の大量曝露があった事例では最終接触から8週間後に実施した検査における陰性者中の数名がその後に陽転化したことが報告された⁴²⁾。接触者健診で初発患者との最終接触後2~3カ月に実施した検査で感染率が高い場合、6カ月後にIGRAの再検査が推奨されている⁴³⁾。IGRAは治療後に数値が低下する傾向が認められているが⁴⁴⁾、菌の陰性化と矛盾する経過となることがある。抗結核薬による治療前後のIGRAの陽性率は違いがなく、治療経過のモニターには使えない⁴⁵⁾。

医療従事者に対する繰り返し検査の結果は、高蔓延国では中・低蔓延国よりも陽転する割合が高かった。罹患率が人口10万対20未満の低蔓延国では陰性化が40%程度で認められた。これらのことから、医療従事者のスクリーニングにおける陽性の閾値を検討することも考えられる⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

日本における年代別のIGRA陽性率は特に高齢層においては、推定既感染率よりもかなり低いことから、IGRAの反応は長期の経過で減弱すると考えられる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。従ってIGRAは既感染の指標として用いることはできない。

（6）変動

IGRAは短期間の繰り返し検査で数値が変動することが知られている⁵⁰⁾。変動する原因として、採血（採血管への順番、採血に要する時間）、採血量、免疫の変調・増

強、製造上の欠陥、分析過誤、培養時間、培養・操作の遅れなどが挙げられている⁵¹⁾。また、ツ反実施の影響も考えられている⁵²⁾。

5. 適用上の注意

IGRAはBCG既接種率が高いわが国における感染診断法として接触者健診やLTBI治療の適応決定の際の第一選択であることは確立している⁴²⁾。既述のように小児に対するIGRAの適用が広がっていることを鑑みて、感染診断においてツ反が使われるのは、①2歳未満の小児、②多くの小児を対象とする接触者健診等で採血者の確保が困難な場合に限られる。

医療従事者の健康管理として、既に医療における職歴がある者や高蔓延国出生者の入職時や結核病棟や結核ハイリスク者が多く受診する救急外来等の勤務者の定期的なチェックに使用しうる⁵⁾。一方、若年者の新採用にあたってのベースラインに関しては、対象者が日本出生で既感染リスクが低く、IGRAの有無に関する陽性的中率は低いと考えられる。米国CDCは、医療従事者の入職時スクリーニングにおいて、個々の感染リスク評価をすることとして、感染リスクの低いIGRA陽性者には再検査をすること、配属先の業務に高いリスクがない場合の定期的な検査を勧めないこととした⁵³⁾。

活動性結核が強く疑われるが確定診断が得られない患者の補助診断に用いることもあるが⁵⁾、以下の理由からその意義は限定的である。①IGRAの特異度は高いが、感染時期は特定できないので、陽性であっても過去の感染を反映した可能性がある。②感度は必ずしも高くなく、特に高齢者や免疫抑制状態においては低下するので、陰性であっても感染を必ずしも否定できない。逆に、若年日本人など結核の既感染率が低い者における画像異常で結核を否定できないがIGRA陽性の場合、結核を念頭に置いた診断が必要となる。また、そのような患者で気管支鏡検査を行う場合に、空気感染対策を行ったうえでの検査が望ましい。

6. 今後の課題

IGRAに関しては夥しい数の研究論文が発表されているが、以下に関する研究成果が望まれる。

(1) 免疫低下時の反応性

QFT-4Gは免疫低下状態においてQFT-3Gよりも感度が高いと期待されるが、疾患の病態、免疫抑制作用の薬剤の種類や投与量による影響の大きさをよりの確に推測するために必要なエビデンスが十分にあるとは言い難い。

(2) 外国出生者の陽性率

外国出生者が関係する接触者健診の実施にあたって、それぞれの出身国別・年代別のIGRA陽性率データが望

まれる。国内の留学生を対象とした検討が行われており、10%程度の数値が示されているが⁵⁴⁾⁵⁵⁾、出身国別の陽性率が望まれる。

(3) 発病リスクの予測

IGRAの検査結果によって感染者と発病者の区別はできないとされており、IGRA陽性者の中からその後発病する割合は低いと報告されていた⁵⁶⁾。QFT-4GおよびT-SPOTの検査データから発病の可能性を判定できるかについて議論されているが⁵⁷⁾、十分なエビデンスは得られていない。LTBIの中から発病リスクが高い者を検出することは、効率的なLTBI治療を行うために有用であり、望まれる検査性能がWHOの会議報告に示されている⁵⁸⁾。結核発病初期を認識するための様々な研究が進められており、mRNAを用いた発病予測検査の開発が始まっている⁵⁹⁾。

〔文献〕

- 1) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 ; 356 : 1099–1104.
- 2) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2Gの有効性の検討. *結核*. 2004 ; 79 : 637–643.
- 3) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他: 大学での結核集団感染における QuantiFERON®TB-2Gの有効性の検討. *結核*. 2005 ; 80 : 527–534.
- 4) 宮下裕文, 樋口一恵, 東山典子, 他: 接触者健診における全血インターフェロン γ アッセイを用いた結核感染の診断—QuantiFERON®TB-2Gを用いた検討. *結核*. 2005 ; 80 : 557–564.
- 5) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. *結核*. 2011 ; 86 : 839–844.
- 6) 日本結核病学会予防委員会: インターフェロン γ 遊離試験使用指針. *結核*. 2014 ; 89 : 717–725.
- 7) 結核に関する特定感染症予防指針 (平成19年厚生労働省告示第72号), 平成23年5月16日改正 (平成23年厚生労働省告示第161号).
- 8) 結核に関する特定感染症予防指針 (平成19年厚生労働省告示第72号), 平成28年11月25日改正.
- 9) Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al.: First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J*. 2016 ; 48 : 1411–1419. DOI: 10.1183/13993003.00510-2016
- 10) Pieterman ED, Liqui Lunga FG, Verbona A, et al.: A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tubercu*. 2018 ; 108 : 136–142.
- 11) Venkatappa TK, Punnoose R, Katz DJ, et al. for the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium: Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with other tests to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*. 2019 ; 57: e00985-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00985-19>.

- 12) Horne DJ, Jones BE, Kamada A, et al.: Multicenter study of QuantiFERON®-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018 ; 22 : 617–621.
- 13) Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, et al.: QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.018>
- 14) Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, et al.: Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- γ release assays: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Sciences.* 2019 ; 64 : 437–443.
- 15) Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, et al.: Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 8;ciaa1822. doi: 10.1093/cid/ciaa1822.
- 16) Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, et al.: Fourth-generation QuantiFERON-TB Gold Plus: what is the evidence? *J Clin Microbiol.* 2020 ; 58 : e01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
- 17) Hermansen T, Lillebaek T, Hansenn AB, et al.: QuantiFERON TB Gold In-Tube test performance in Denmark. *Tubercul.* 2014 ; 94 : 616–621.
- 18) Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, et al.: Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol.* 2014 Jul ; 52 (7) : 2694-7. doi: 10.1128/JCM.00814-14. Epub 2014 May 14
- 19) Bae W, Park KU, Song EY, et al.: Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT. TB According to Patient Age. *PLoS ONE.* 2016 ; 11 (6) : e0156917. doi:10.1371/journal.pone.0156917
- 20) Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, et al.: Factors associated with false negative interferon- γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports.* 2020 ; 10 : 1607. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58459-9>
- 21) Chien JY, Chiang HT, Lu MC, et al.: QuantiFERON-TB Gold Plus Is a More Sensitive Screening Tool than QuantiFERON-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection among Older Adults in Long-Term Care Facilities. *J Clin Microbiol.* 2018 ; 56 : e00427-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00427-18>.
- 22) Kay AW, Islam SM, Wendorf K, et al.: Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics.* 2018 ; 141 (6) : e20173918.
- 23) Sali M, Buonsenso D, Goletti D, et al.: Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Test for Tuberculosis Diagnosis in Children. *PLoS ONE.* 2015 ; 10 (10) : e0138952. doi: 10.1371/journal.pone.0138952.
- 24) Gaensbauer J, Young J, Harasaki C, et al.: Interferon-Gamma Release Assay Testing in Children Younger Than 2 years in a US-Based Health System. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 ; 9 : 803–807.
- 25) Lombardi G, Petrucci R, Corsini I, et al.: Quantitative Analysis of Gamma Interferon release assay response in children with latent and active tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2018 ; 56 : e01360-17. <http://doi.org/10.1128/JCM.01360-17>
- 26) Meier NR, Volken T, Geiger M, et al.: Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019 ; 7 : 208. doi: 10.3389/fped.2019.00208
- 27) Lombardi G, Pellegrino MT, Denicolo A, et al.: QuantiFERON-TB performs better in children, including infant, than in adult with active tuberculosis: multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2019 ; 1048-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.1048-19>
- 28) Kampmann B, Seddon JA, Paton J, et al.: Evaluating UK National Guidance for Screening of Children for Tuberculosis, A Prospective Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 197 : 1058–1064, DOI: 10.1164/rccm.201707-1487OC on November 30, 2017
- 29) Debulpaep S, Corbière V, Levy J, et al.: Contribution of QuantiFERON-TB Gold-in-Tube to the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Young Children in a Low TB Prevalence Country. *Front Pediatr.* 2019 ; 7 : 291. doi: 10.3389/fped.2019.00291
- 30) Andrews JR, Nemes E, Tameris M, et al.: Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017 ; 5 (4) : 282–290. doi:10.1016/S2213-2600(17)30060-7
- 31) Buonsenso D, Delogu G, Perricone C, et al.: Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children. *J Clin Microbiol.* 2020 ; 58: e00272-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00272-20>.
- 32) Nguyen DT, Phan H, Trinh T, et al.: Sensitivity and characteristics associated with positive QuantiFERON-TB Gold-Plus assay in children with confirmed tuberculosis. *PLoS ONE.* 2019 ; 14 (3) : e0213304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213304>
- 33) Kay AW, DiNardo AR, Dlamini Q, et al.: Evaluation of the QuantiFERON-Tuberculosis Gold Plus Assay in Children with Tuberculosis Disease or Following Household Exposure to Tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 ; 100 (3) : 540–543. doi : 10.4269/ajtmh.18-0674
- 34) Nguyen DT, Teeter LD, Graves J, et al.: Characteristics Associated with Negative Interferon- γ Release Assay Results in Culture-Confirmed Tuberculosis Patients, Texas, USA, 2013–2015. *Emerg Infect Dis.* 2018 : 534–540, DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2403.171633>
- 35) Santin M, Munoz L, Rigau D, et al.: Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2012 ; 7 (3) : e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482.

- 36) Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals—A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 ; 56 : 230–238.
- 37) Chen J, Zhang R, Wang J, et al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011 ; 6 (11) : e26827.
- 38) Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, et al.: Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection. *J Infect*. 2020 ; 80 : 536–546. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.009.
- 39) Igari H, Takayanagi S, Yahaba M, et al.: Prevalence of positive IGRAs and innate immune system in HIV-infected individuals in Japan. *J Infect Chemother*. 2021 ; 27 : 592–597. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.012.
- 40) Primaturia C, Reniarti L, Nataprawira HMN: Comparison between the Interferon γ Release Assay—QuantiFERON Gold Plus (QFT-Plus) —and Tuberculin Skin Test (TST) in the Detection of Tuberculosis Infection in Immunocompromised Children. *Pulmonary Medicine Volume 2020*, Article ID 7159485, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2020/7159485>
- 41) Ryu MR, Park M-S, Cho EH, et al.: Comparative evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus in diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol*. 2018 ; 56 : e00438-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00438-18>.
- 42) 濁川博子, 風間晴子, 御代川滋子: 感染曝露後1年間QFTで経過観察しえた61名の医療施設内の結核曝露事例—第1報 集団感染の経過と臨床的検討. *結核*. 2012 ; 87 : 635–640.
- 43) 「接触者健康診断の手引き」平成26年改訂版. 公益財団法人結核予防会, 2014.
- 44) Higuchi K, Harada N, Mori T: Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology*. 2008 ; 13 : 468–472.
- 45) Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, et al.: Can Interferon- γ Release Assays Be Useful for Monitoring the Response to Anti-tuberculosis Treatment?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2020 ; 68 : 4. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00568-4>
- 46) Nienhaus A, Ringhausen FC, Costa JT, et al.: IFN- γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 ; 11 : 37–48.
- 47) Zwerling A, Hof S, Scholten J, et al.: Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012 ; 67 : 62–70.
- 48) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 ; 11 : 1021–1025.
- 49) 加藤誠也, 太田正樹, 末永麻由美, 他: 日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. *結核*. 2017 ; 92 : 365–370.
- 50) Ringshausen FC, Nienhaus A, Costa JT, et al.: Within-subject Variability of *Mycobacterium-tuberculosis*-specific Interferon-gamma Responses in German Health Care Workers. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 ; 1176–1182. doi : 10.1128/CVI.05058-11
- 51) Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al.: Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 ; 27 : 3–20, doi : 10.1128/CMR.00034-13
- 52) Van Zyl-Smit RN, Pai M, Pehrah K, et al.: Within-subject variability and boosting of T-cell interferon- γ responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 180 : 49–58.
- 53) Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, et al.: Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 2019 ; 68 : 439–443.
- 54) Nishimura T, Ota M, Mori M, et al.: Estimating Latent Tuberculosis Infection Using Interferon- γ Release Assay, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2018 ; 11 : 2111–2113. doi: 10.3201/eid2411.171948.
- 55) Ogiwara T, Kimura T, Tokue Y, et al.: Tuberculosis screening using T-cell Interferon- γ assay in Japanese medical students and Non-Japanese International students. *Tohoku J Exp Med*. 2013 ; 230 : 87–91.
- 56) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Predictive Value of Interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State: A Meta-analysis. *CHEST*. 2012 ; 142 : 63–75.
- 57) Bosco MJ, Hou H, Mao H, et al.: The performance of TBAG/PHA ratio in the diagnosis of active TB disease in immunocompromised patients. *Int J Infect Dis*. 2017 ; 59 : 55–60.
- 58) Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 59) Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, et al.: Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. *Eur Respir J*. 2021 ; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00167-2021>).

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

委員長	加藤 誠也				
委員	西村 伸雄	高梨 信吾	吉山 崇	赤井 雅也	
	稲葉 静代	徳永 修	岡野 義夫	迎 寛	
	藤山 理世				

多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について

2021年9月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

はじめに

多剤耐性結核はイソニアジドとリファンピシンの両剤に耐性である結核と定義される。多剤耐性結核は難治性であり、従来のメタアナリシスでは治療成功率は6割程度とされていた¹⁾が、新規抗結核薬としてわが国では2014年にデラマニド、2018年にベダキリンが発売となり、治療成績は格段に向上している。メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）による感染症の治療薬として認可されているリネゾリドは結核菌に対する活性を有しており、多剤耐性結核に対して従来の抗結核薬のみでは有効薬が不足する場合に、適応外使用ながらわが国でも広く使用されてきた。しかし高価な薬剤でもあり患者に大きな負担を強いることとなっていたが、2020年10月26日に社会保険診療報酬支払基金は、リネゾリドを多剤耐性結核に対して処方した場合に認可するとの判断を示した。これにより、リネゾリドは感染症法による公費負担の対象外ではあるが、適応外投与としての保険の審査事例となった場合に多剤耐性結核に使用することが認められるようになり、デラマニド、ベダキリンに加えてあらたな多剤耐性結核症に対する治療薬として使用できることとなった。

ただし、抗結核薬の常として、単剤治療や併用薬不足など不適切な治療を行うと容易に治療失敗や耐性誘導につながるおそれがある。その場合患者本人のみならず、耐性菌の感染により幅広い人々に不利益を与えてしまう。そのためデラマニド、ベダキリンが登場した際には、当委員会は薬剤が適正に使用されるための指針を発表してきた²⁾³⁾。今回リネゾリドが多剤耐性結核に投与可能となったため、リネゾリドについても同様の指針を示す必要があると考え、本指針を発表するものである。またリネゾリドは既に市販され広く流通している薬剤であり、適格性確認システムにより処方厳重に制限されているデラマニドやベダキリンに比べ外からの使用制限は困難であるため、より強く適正使用についての認識の重要性を周知しておく必要がある。

なお、WHOは2021年1月1日より超多剤耐性結核の

定義を変更して「多剤耐性結核あるいはリファンピシン耐性結核のうち、いずれかのフルオロキノロン薬および少なくとも1剤のGroup Aの薬剤（ベダキリン、リネゾリド）に耐性を示す結核」とした⁴⁾が、本稿で述べる超多剤耐性結核は、従来の「多剤耐性結核のうち、いずれかのフルオロキノロン薬および少なくとも1剤の二次注射薬（カプレオマイシン、カナマイシン、アミカシン）に耐性を示す結核」であることをお断りしておく。

リネゾリドの多剤耐性結核に対する有効性と安全性

リネゾリドはオキサゾリジノン系の抗菌薬であり、リボソームの30Sサブユニットと50Sサブユニットの結合を阻害して蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示す。わが国では2001年5月にバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、2006年4月にメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）を適応症として承認された。すでに早くから、リネゾリドが*in vitro*で結核菌に対して抗菌活性を示すことは報告されており⁵⁾、難治性の結核患者に投与して有効であったとの報告は数多くなされている。2012年に発表されたメタアナリシスでは多剤耐性結核に対するリネゾリドを含む治療について検討した12の観察研究のシステムティックレビューが行われ、喀痰培養陰性化率は93.5%、治療成功率は81.8%と報告されている⁶⁾。また、リネゾリドの1日投与量の影響についても検討され、リネゾリドによると考えられた副作用の発生率は、 ≤ 600 mg/日群では46.7%、 > 600 mg/日群では74.5%と有意差があったが、喀痰培養陰性化率や治療成功率には差がなかった。2012年にはリネゾリドの超多剤耐性結核に対する初めてのランダム化比較試験の結果が発表され、リネゾリドの有効性が確認された⁷⁾。

リネゾリドの副作用発生率は高く、神経障害、骨髄抑制、消化管障害が主なものである。前述のメタアナリシスでは、貧血（38.1%）、末梢神経炎（47.1%）、消化管障害（16.7%）、視神経炎（13.2%）、血小板減少（11.8%）などが挙げられている⁶⁾。結核治療に使用される薬剤の中では、アミカシンやカナマイシンなどの注射薬やパラア

ミノサリチル酸と並んで、もっとも副作用による中断率の高い薬剤である⁸⁾。使用にあたっては血算や視神経障害、末梢神経障害などの慎重なモニタリングが必須である。また、リネゾリドはモノアミン酸化酵素阻害作用があるので、セロトニン作動性の向精神薬との併用により重篤な中枢神経症状を生じる可能性があり、注意が必要である。

リネゾリドの1日投与量は、おおむね1200 mg/日と600 mg/日では有効性は同等で副作用は1200 mg/日より高率であるとする報告が多く、600 mg/日が推奨されている⁹⁾。また、300 mg/日でも有効でより副作用が少ないとする報告もあるが¹⁰⁾、エビデンスは十分ではない。600 mg/日での投与が困難な場合に試みてもよいが、その場合は、有効性が不十分である可能性も考慮に入れて使用する必要がある。

結核菌のリネゾリド耐性のメカニズム、 薬剤感受性試験

結核菌のリネゾリド耐性にかかわる遺伝子としては、リボソーム蛋白L3をコードする遺伝子である *rplC* と、23S rRNA をコードする遺伝子である *rrl* の関与が報告されているが、これらの遺伝子に変異を認めない耐性菌も報告されている¹¹⁾。薬剤感受性試験としてWHOは、Critical concentration を1.0 $\mu\text{g/ml}$ としたMGITによる試験を提案している¹²⁾が、現在のところキットは販売されていない。

ガイドラインにおける多剤耐性結核の治療方針

ATS/CDC/ERS/IDSA は2019年に⁹⁾、WHOは2020年に¹³⁾、それぞれ耐性結核のガイドラインを発表している。また日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (JSTB) も2020年に指針を発表している¹⁴⁾。これらは少しずつ異なる点があるが、多剤耐性結核治療の原則は概ね共通しており、以下に記載する。多剤耐性結核に対してリネゾリドを使用する際にもこれらの原則を遵守しなければならない。

(1) 使用する薬剤としては、フルオロキノロン (レボフロキサシンあるいはモキシフロキサシン)、ベダキリン、リネゾリドの3剤を第一選択とし、次いでクロファジミン、サイクロセリンの2剤が第一選択となる。ただし、クロファジミンは日本においては抗結核薬としては承認されておらず公費負担対象外である。治療開始時の薬剤数についてATSは5剤、WHOは4剤としているが、JSTBは塗抹陰性で空洞を有さない菌量の少ない例などを除いては5剤による治療開始を原則としている。耐性や副作用のため上記の5剤のみでレジメンが組み立てられない場合は、アミカシンやストレプトマイシンの注射

薬、デラマニド、ピラジナミド、エタンブトール、エチオナミド、パラアミノサリチル酸、(オーグメンチンなどクラブラン酸を含む薬と併用しつつの) イミベネムあるいはメロベネム、の中から感受性結果等を踏まえて選択する。ただし、イミベネムおよびメロベネムは日本においては抗結核薬としては承認されておらず公費負担対象外である。なおカナマイシンについてはATSやWHOは使用例でむしろ治療成績が悪化したため使用すべきでないとしているが、JSTBは選択肢に含めている。

(2) 治療期間は、強化期はATSが培養陰性化後5~7カ月、WHOが6~7カ月としている。維持期における薬剤数はATSが少なくとも4剤、WHOが少なくとも3剤となる。全治療期間は、ATSが培養陰性化後15~21カ月、WHOが培養陰性化後15~17カ月としている。なおATSは、超多剤耐性結核を含む高度耐性例については培養陰性化後15~24カ月としている。JSTBは従来どおり培養陰性化後18カ月としている。

(3) ATS、WHO、JSTBいずれも症例によっては手術を考慮すべきとしている。

なお、南アフリカ超多剤耐性結核患者に対して行われたベダキリン+プレトマニド+リネゾリドによる6カ月治療 (BPaL) の臨床試験は、90%で良好な予後が得られ脚光を浴びることとなった¹⁵⁾。しかし有効性や安全性、将来的な再発率や耐性誘導に関わるエビデンスが十分でないことから、WHOは現状ではBPaLレジメンはフルオロキノロン耐性でベダキリンやリネゾリドの服用歴がない多剤耐性結核に対してのみ試験的に考慮すべきで、ルーチンに用いるレジメンではないとしている。なおプレトマニドはデラマニドと同じニトロイミダゾール系薬剤であるが、BPaLのプレトマニドをデラマニドに置き換えたレジメンが有効かどうかは不明である。

多剤耐性結核治療薬としてのリネゾリドが 適正に使用されるために

リネゾリドもデラマニドやベダキリン同様、多剤耐性結核に対する貴重な薬剤である。不適切な使用のために治療失敗し耐性を誘導してしまうと、患者本人のみならず公衆衛生上も大きな損失となる。適正使用のために求められることを列挙する。

(1) 抗結核薬として用いられるリネゾリドの、適応外使用の審査事例において保険適応が認められるのは多剤耐性結核のみである。感受性結核に対して使用することはできない。リネゾリドはMRSAやVREといった耐性菌に対しても貴重な薬剤で、高価な薬剤でもあり、乱用することは許されない。なお、多剤耐性の肺外結核にも使用可能である。

(2) リネゾリドの使用にあたっては、上述したように

ガイドラインの推奨に従って少なくとも4剤との併用により治療を行うべきである。またその併用薬が本当に臨床的に有効であるかどうか、薬剤感受性やそれまでの使用歴を踏まえて十分に検討する。有害事象の頻度を考えると、リネゾリド使用症例は同時にベダキリンやデラマニド等適格性確認システムを使用している薬も併用することが多いと想定されるため、それらの適格性確認システムの中でリネゾリド投与の妥当性についても検討されると考えられる。多剤耐性結核の治療は、結核診療の経験があっても多剤耐性結核の診療経験がなければ、経験豊富な医師に相談しつつ治療するか、紹介することが望ましい。

(3) 十分な数の併用薬を確保するために、クロファジミンやイミペネムなどの薬剤についても多剤耐性結核に対する保険適用が認可されることが望ましい。

(4) すでにリネゾリド耐性結核の報告も散見されるようになってきており、信頼性のあるリネゾリド感受性試験キットの発売が待望される。

(5) 強力な薬である一方、有害事象の多い薬であるので、十分な説明と適切な有害事象管理の下で使用する必要がある。

〔文献〕

- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 153–161.
- 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について (改訂). *結核.* 2017 ; 92 : 47–50
- 日本結核病学会治療委員会：ベダキリンの使用について. *結核.* 2018 ; 93 : 71–74.
- World Health Organization: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. 2021, Geneva.
- Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al.: In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 : 839–845.
- Sotgiu G, Centis R, D'ambrosio L, et al.: Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012 ; 40 : 1430–1442.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, et al.: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 1508–1518.
- Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al.: Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020 ; 8 : 383–394.
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ; 200 : e93–e142.
- Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al.: Daily 300mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ; 67 : 1503–1507.
- Kadura S, King N, Nakhoul M, et al.: Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother.* 2020 ; 75 : 2031–2043.
- World Health Organization: Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. 2020, Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. *結核.* 2020 ; 95 : 79–84.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al.: Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 893–902.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	吉山 崇				
委員	網島 優	池上 靖彦	泉川 公一	奥村 昌夫	
	桑原 克弘	齋藤 武文	佐々木結花	高橋 洋	
	露口 一成	横山 敏之			

一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

定例理事会議事録

2021年度第1回

理事会報告

日時：2021年6月17日14時10分～16時00分
場所：名古屋コンベンションホール（名古屋市中村区）

出席：理事（36名中出席17名）藤田明理事長，齋藤・菊地・磯部常務理事，大崎・三木・猪狩・加藤・権・佐々木・永井・御手洗・小川・長谷川好規・露口・西井・藤田昌樹理事。小倉・坪井監事，永田・長谷川直樹委員長。
欠席により委任状（19名）：網島・高橋弘毅・阿彦・鈴木博貴・小山・高橋典明・船山・桑原・山本・須田・新實・鈴木克洋・田中・平井・松本・森高・門田・藤田次郎・迎理事。稲瀬監事。

議案

- 第1号議案 2020年度事業報告
- 第2号議案 2020年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2021年度事業計画
- 第4号議案 2021年度予算（案）
- 第5号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補
- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）について
- 第8号議案 新理事会（理事長・常務理事・各種委員会委員の選任）について
- 第9号議案 委員会報告
- 第10号議案 支部長会議報告
- 第11号議案 定款の改定について
- 第12号議案 細則・規程等の改定について
- 第13号議案 その他

齋藤常務理事より会の成立が宣言され，藤田明理事長の議長により開始。

（理事長）一般社団法人法により議事録の作成が必要ですが，定款第36条により「理事会に出席した理事長及び監事が署名又は記名押印しなければならない」と規定されておりますので，監事の小倉高志先生，坪井知正先生に議事録署名をお願いします。（承認された。）

第1号議案 2020年度事業報告

会員状況，活動状況について（齋藤常務理事）。

第95回学術講演会は会期を延期しWEB開催となった（参加者約1,700名）。本部交付金1千万円を超える額を次年度繰越金として本部へ返金した（藤田明会長）。

第2号議案 2020年度決算報告・監査報告（永井財務委員長）

小倉・坪井監事による監査報告。承認された。

第3号議案 2021年度事業計画

- 第97回学術講演会準備状況（大崎能伸会長）：2022年7月1日（金）・2日（土）の日程で旭川市「星野リゾートOMO7旭川」にて開催の予定。委員会・理事会・社員総会は前日。

- 第98回学術講演会準備状況（加藤誠也会長）：2023年6月10日（土）・11日（日）の日程で東京都「京王プラザホテル新宿」にて開催の予定。委員会・理事会・社員総会は前日。

- 第99回学術講演会会長（2024年）に迎 寛理事（長崎大学）が推薦され，承認された。

準備の関係などで4年後の会長まで決定することが推薦委員会より提案され，承認された。第100回学術講演会会長（2025年）に長谷川直樹代議員（慶應大学，今回新理事に就任）が推薦され，承認された。2021年度事業計画について承認された。

第4号議案 2021年度予算（案）（永井財務委員長）

編集委員会，ガイドライン施行・結核診療ガイドライン統括委員会からの提案を反映させることを条件に承認された。

第5号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補（小川会長）

今村賞：受賞者なし。

研究奨励賞2名：池田優美「治療中断リスクスコア別のDOTSの有効性の評価」。植田英也「インターフェロンγ遊離試験を用いた解剖時の結核感染リスクの検討」。

「研究奨励賞に関する申し合わせ」改定：受賞候補論文を原著，短報，症例報告，活動報告と明記する。承認

された。学会賞を目指して積極的に症例報告を学会誌に投稿してほしい。

第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦

各支部より名誉会員2名、功労会員13名の推薦があった。承認された。

第7号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）について

倫理委員長より、COI審査の結果は許容範囲内である（藤田明理事長代理説明）。承認された。

第8号議案 新理事会（理事長・常務理事・各種委員会委員の選任）について

社員総会で報告。

第9号議案 委員会報告（各委員長）

1. 編集委員会報告

学会誌への投稿数が減少しているため、対策案を提案する。

①各委員会（治療・予防・非結核性抗酸菌症対策・抗酸菌検査法検討委員会）に、各号1稿ずつ年6号のシリーズで、総説の企画と執筆を依頼する。執筆の負担を軽減するために、1稿5万円程度を執筆者に支給する。（年間5万円×4稿/号×6号/年＝120万円の予算を要する。）

②代議員（214名）には、上記委員会の総説を含め、4年間の任期中1稿以上の執筆を依頼する。共著者での執筆も可とする。4年間で期待される214稿を各支部の代議員数に応じて割り当てる。

③編集委員からの査読依頼を受けていただけない事例が目立ち、査読過程の支障となっている。査読を依頼された代議員においては、「投稿論文が専門外」などの特段の理由がないかぎり、その受諾を強くお願いしたい。承認された。

2. 治療委員会報告

①デラマニド・ベダキリン適格性確認システムの運用状況について報告。

②2020年10月に社会保険診療報酬支払基金が、多剤耐性結核の患者に対してリネゾリド内服薬の算定を認める審査情報提供事例が公表されたことにより、「リネゾリドの使用指針（仮）」を現在、作成中である。

3. 社会保険委員会報告

薬剤保険承認申請状況について報告。内保連「標準的医療説明の手順書 拡大版」の「結核患者の隔離」の執筆者代表を社会保険委員長とした。2022年度診療報酬改定にかかわる新規申請項目を本年10月末までに提出

してほしい。結核病床・病棟の入院基本料の増点、重症者等療養環境加算の適応拡大、二類感染症入院診療加算など6項目をすでに予定している。

4. 教育・用語委員会報告（藤田次郎委員長欠席のため藤田明理事長）

「結核症の基礎知識 改訂第5版」を作成し学会ホームページに公開した。

5. 予防委員会報告

「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とBCGワクチンの接種に関して」（2020年4月）の学会見解作成に関わった。「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」（2014年5月）の改訂版「使用指針2021」を作成したのでパブリックコメントを募集する。

6. 非結核性抗酸菌症対策委員会報告

事業計画について報告。「肺NTM症の診断・治療に関する見解」の改訂作業を進める。「肺非結核性抗酸菌症診療マニュアル」（本学会編、医学書院）を改訂する。「EB使用時に留意すべき眼科関連副作用」対策の指針を日本眼科学会および日本神経眼科学会と共同で発出する。

7. 抗酸菌検査法検討委員会報告

WHOのXDR新定義について我が国における取り扱い（厚労省相談中）、リファンピシン感受性の基準濃度変更などについて報告。

8. 将来計画委員会報告

2020年秋に実施した会員アンケート集計結果を理事、新理事、委員長へ送る。

9. エキスパート委員会報告

禁煙推進委員会と協力して禁煙推進活動を行う。

10. 認定制度委員会報告

本学会の認定・指導医制度は継続し、新専門医制度との関係では現時点では学会独自の専門医制度として整備しながら継続する方針。

11. ガイドライン施行委員会・結核診療ガイドライン統括委員会報告

システマティックレビューに必要な有料論文経費として1CQごと10万円程度、Dropboxの活用、論文化の支援費用として、約300万円の予算化が承認された。「結核診療ガイドライン」完成の目標は2022年7月までとしたい。出版形式（PDF化を含む）についてはガイドライン発刊が先行している他学会の出版社との契約状況なども調べて検討したい。

第10号議案 支部長会議報告

2021年5月メール審議開催した。支部学会のWEB開催などに関する意見をいただいた。今後もWEB開催を支持する意見が多かった。

第11号議案 定款の改定について

第5条の学生会員は大学院生を除く。第7条を全文削除（休会制度を廃止）。第13条2に「旧代議員は社員総会に出席し、議長の了解を得て意見を述べる事が出来る」を設ける（4年ごとの代議員選挙後に開催される社員総会には新代議員が出席する）。第17条2で、理事長…以下を削除。定款改定案を社員総会に提案することが承認された。改定後の定款では第8条より第53条までの条番号が繰り上がる。

第12号議案 細則・規程等の改定について

代議員の定年規定については、「代議員・役員・委員の任期に関する細則」において「代議員選任から2年後の定時社員総会までに満65歳になる者の任期は、その

定時総会終結のときまでとする」と記載する。「任期に関する細則」の他、「代議員および役員選挙施行細則」「倫理委員会規程」改定について承認された。

第13号議案 その他

2021年4月に要望書「エンビオマイシン（ツベラクチン®）の供給について」を厚生労働大臣へ提出した。また、2021年1月に「吸入用リボソーム化アミカシン」の早期承認を求める要望書を4学会合同（日本呼吸器学会・日本感染症学会・日本化学療法学会・本学会）で厚生労働大臣へ提出した。

以上で理事会は終了。

2021年度 定例社員総会議事録

社員総会報告

日時：2021年6月17日16時15分～17時
場所：名古屋コンベンションホール（名古屋市）
出席：代議員（211名中）出席：36名。欠席により委任状136名。

議案

- 第1号議案 2020年度事業報告
- 第2号議案 2020年度決算報告・監査報告
- 第3号議案 2021年度事業計画
- 第4号議案 2021年度予算（案）
- 第5号議案 今村賞・研究奨励賞の受賞候補
- 第6号議案 名誉会員・功労会員の推薦
- 第7号議案 新役員（理事・支部長・代議員・監事）について
- 第8号議案 新理事会（理事長・常務理事・各種委員会委員の選任）について
- 第9号議案 委員会報告
- 第10号議案 支部長会議報告
- 第11号議案 定款の改定について
- 第12号議案 細則・規程等の改定について

第13号議案 その他

齋藤常務理事が会の成立を宣言し、定款第17条に基づき議長に藤田明理事長が選任された。物故会員への黙禱。定款の規定により、議事録署名人として小倉高志監事、坪井知正監事が選任された。

第96回総会・学術講演会の小川賢二会長挨拶のあと、第1号議案から第13号議案について審議が行われた。第8号議案では、新理事会において新理事長に儀部威理事、新常務理事に佐々木結花理事（総務）、菊地利明理事（編集）、迎寛理事（将来計画）が選任され、各種委員会委員が承認された。第11号議案では、委任状を含む社員（代議員）の3分の2以上の賛成多数により定款改定が承認された。2021年6月17日をもって（旧）結核病学会会則を正式に廃止した。また、2020年度決算報告、監事報告、2021年度予算案、第99回・第100回総会・学術講演会会長選任、名誉会員・功労会員の推薦を含め審議事項はすべて承認された。

以上で社員総会は閉会。任期満了となった藤田明理事長が退任の挨拶を述べた。

新・理事会議事録

日時：2021年6月17日

場所：名古屋コンベンションホール（名古屋市）

理事総数 36名 出席理事数（委任状による者を含む）36名

監事総数 3名 出席監事数 2名

以上のとおり出席があったので、理事は選ばれて議長となり、開会する旨を宣し、直ちに議事に入った。

第1号議案 代表理事選定に関する件

議長は、今般、代表理事 藤田 明 が理事の任期満了により代表理事の資格を喪失し、退任することになるので、改めて当法人の代表理事を選定したき旨を述べ、慎重協議した結果、全員一致をもって、次のとおり選定した。

なお、被選定者は、その就任を承諾した。

（住所）

代表理事 磯部 威

第2号議案 常務理事選定に関する件

議長は、常務理事 磯部 威、同 齋藤武文、同 菊地利明が理事の任期満了により常務理事の資格を喪失し、退任することになるので、改めて当法人の常務理事を選定したき旨を述べ、慎重協議した結果、全員一致をもって、次のとおり選定した。

なお、被選定者は、その就任を承諾した。

常務理事 菊地 利明

常務理事 佐々木結花

常務理事 迎 寛

以上をもって本日の議事を終了したので議長は閉会を宣した。

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

結 核 第 96 卷 第 6 号（9-10月号） 隔月 15 日発行

2021年 9 月 15 日 発行

編 集 兼 磯 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

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

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原著者の権利は、日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は、学会誌の複写に係る著作権管理を、一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は、その都度、学術著作権協会より許諾を受けて複写
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用，転載，翻訳等）に関しては、日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会 (JAC)

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3 階

TEL : 03-3475-5618 FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

投稿規程

2019年11月29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、及びカラー写真掲載については、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十分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
5. 図・表は原則として英文とする(校閲用に和文を付記)。
6. 原稿には英文抄録を添付すること。英文抄録は300ワード以内とする。英文抄録の書き方は「原稿作成について」を参照。なお、論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5~6語を、結核用語事典等を参照して英語ならびに日本語で付記する。
7. 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。
8. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
9. 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。
10. 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); 卷: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) Wiegshaus EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)

(単行本)

- 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
- 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.

引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。

11. 度量衡の単位の書き方は、

例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg, μ g等を用いる。

12. 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。

13. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。

14. 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。

15. 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。

16. 著作権使用については届け出を必要とする。

掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円*×部数

(*当学会賛助会員は5円)

17. 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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英 or 和)
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 (図・表：英)
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 (図・表：英)
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁，図5個以内 (図・表：英)
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

2019年11月29日一部改訂

1. 原稿の体裁

1) ①投稿分類・題，②著者および共著者(10名以内)，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，③キーワード(和)，④和文抄録(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) 英文抄録は，⑧題，⑨著者および共著者，全員の所属，連絡先(氏名・所属・住所・E-mailアドレス)，⑩キーワード(英)，ランニングタイトル(スペースを含む30文字数以内)，⑪英文抄録の順に，⑪は頁を替えて組む。ただし，保健看護に関わる活動報告については英文抄録は添付しなくともよい。

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(和文・英文)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(原則的に英文)：

1) 図表はできるだけ簡略にし，それに付する用語もできるだけ短くすること。

2) 表の各欄を分ける横罫，縦罫は，できるだけ省く。

3) 図の線・面種は，明確に区別できるものにする(データがある場合は添付)。

4) 図・表は，本文中に挿入箇所を明示する。

5) 表タイトルは上に，図と写真のタイトルは下につける。

6) 表，図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。

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

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

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

8. データ共有に関するポリシー。「結核」では，論文に用いられているデータの共有を著者にお問い合わせしています。特に，投稿される論文に臨床試験データが含まれるような場合には，著者は論文内に下記の内容を含むデータ共有ステートメントを記載してください。

1) 非特定化された試験データの可否

2) 誰に共有されるのか

3) データが共有されるまでの流れ

4) 共有されるデータの種類の

5) 共有される関連文書

6) いつデータが共有されるのか

[付記]

・投稿された論文全てはレフェリー2人による査読を行う(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 _____ 会員番号： _____

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。

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 会員番号： _____ 年 月 日

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

筆頭著者名： _____

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： _____

論文題名： _____

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

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

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____

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

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

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

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

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

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