

綜 説

抗酸菌感染症（結核，非結核性抗酸菌症）について

牛 木 淳 人

信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科

Mycobacterial Infections (Tuberculosis and Non-tuberculous Mycobacteriosis)

Atsuhito USHIKI

Department of Respiratory, Infectious Disease, and Allergology, Shinshu University Hospital

Key words: tuberculosis, non-tuberculous Mycobacteriosis, latent tuberculosis infection, interferon gamma release assay

結核，非結核性抗酸菌症，潜在性結核感染症，インターフェロン γ 遊離試験

I はじめに

抗酸菌とはマイコバクテリウム属に属するグラム陽性桿菌の細菌群の総称であり，結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) などを含む結核菌群，ハンセン病の原因となるらい菌 (*M. leprae*)，およびその他の非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria) に分類される。

II 結 核

A 疫学

エジプトのミイラにも結核感染の痕跡が認められるように，昔からヒトに感染してきた疾患である。結核の蔓延は18世紀半ばからの産業革命を契機に起こったとされている。多数の人が狭い空間に密集して十分な栄養をとらずに労働するという状況が結核の感染拡大につながった¹⁾。その後抗結核薬による治療の進歩などにより先進国では結核は減少傾向となったが，1980年代以降ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症の拡大，ホームレスなどの社会的弱者，医療の進歩による免疫不全患者の増加などにより結核患者の減少ペースはにぶっている。また発展途上国においては医療体制整備の遅れなどに

より結核罹患率は非常に高い。現在世界の結核年間発病者数は1,040万人，死亡者数は170万人であり²⁾，HIV 感染症やマラリアと並んで世界3大感染症と呼ばれている。

日本では江戸時代には労咳と呼ばれ，長州藩士高杉晋作や新撰組の沖田総司などが結核で亡くなっている。その後19世紀末から20世紀初頭にかけて患者数が増加し国民病，亡国病と呼ばれた。小説家の樋口一葉，俳人の正岡子規，詩人の石川啄木，画家の竹久夢二なども結核で亡くなっている。第2次世界大戦後，栄養状態の改善や検診の充実，結核医療体制整備などにより日本の結核罹患率は減少傾向となり（図1），2017年には人口10万人あたり13.3人にまで低下した³⁾。しかし他の欧米先進国の罹患率は10人以下であり，日本は世界の中では中蔓延国と位置づけられている。日本の結核患者の特徴として高齢者が多いことが挙げられる（図2）³⁾。これは日本の結核罹患率が今より高かった時代に感染した患者が，加齢や様々な疾患を発症したことにより免疫力が低下し，結核を発病しているためである。またホームレスなど社会的弱者間での感染流行や，ネットカフェ・サウナなど不特定多数の人が利用する施設での感染も見受けられる。

B 病態

結核の病態を理解する上で「感染」と「発病」を区別することが非常に重要である。結核は結核患者が喀出した飛沫，あるいは飛沫の水分が蒸発し結核菌だけとなった飛沫核を吸い込むことにより感染する（空気

別刷請求先：牛木淳人 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院
呼吸器・感染症・アレルギー内科
E-mail: atsuhito@shinshu-u.ac.jp

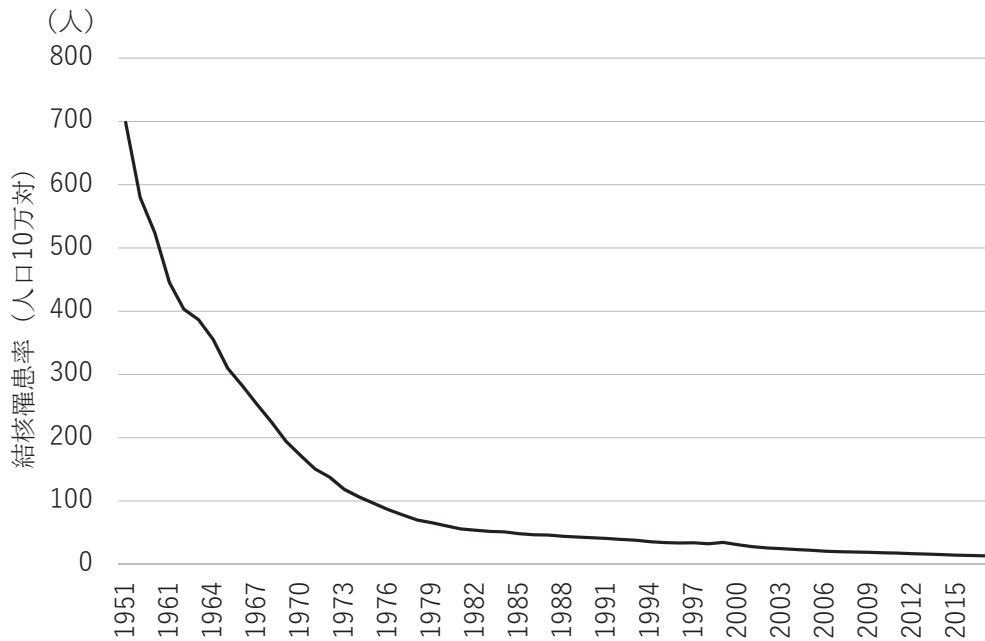


図1 日本の結核罹患率の年次推移 (文献3より作図)

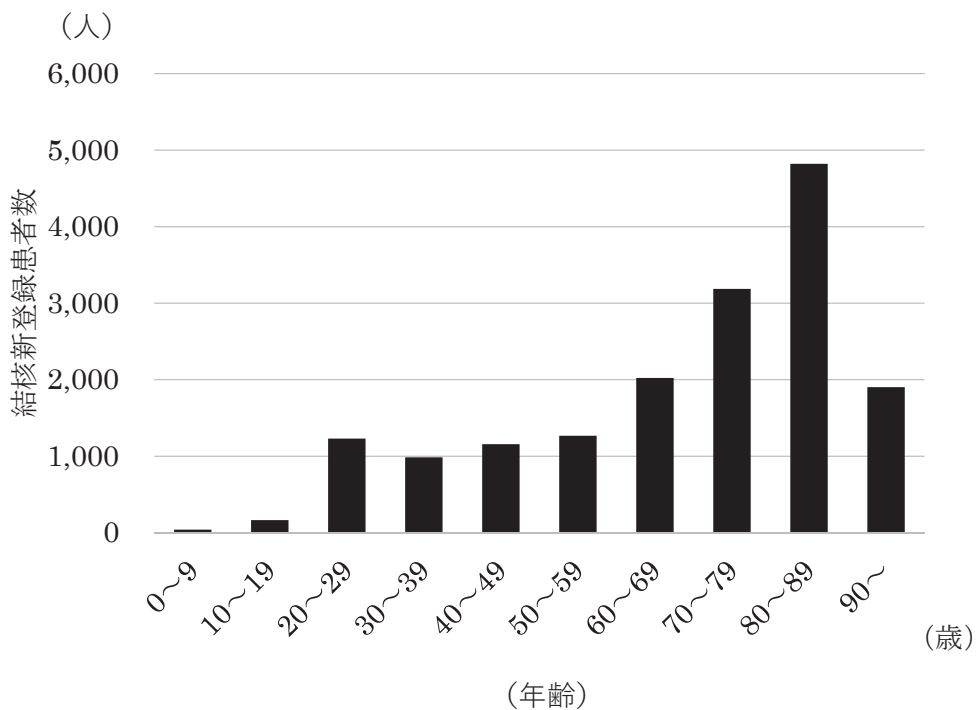


図2 日本の年齢別2017年結核新登録患者数 (文献3より作図)

感染もしくは飛沫核感染)。飛沫は1～2秒で落下するため、1 m程度の距離までしか到達しないが、飛沫核は閉鎖された空間を長時間浮遊することが可能である。したがって結核菌を排菌している患者と直接の接触はなくても、8時間程度同じ閉鎖空間にいただけで感染が成立する⁴⁾。結核菌にはじめて感染することを「初感染」という。初感染で肺に吸入された結核菌は

肺胞マクロファージに貪食され、リンパ節へ運ばれる。またマクロファージに貪食された結核菌は抗原として認識され、Tリンパ球による特異的免疫が発動する。感作されたTリンパ球のサイトカインによりマクロファージの殺菌能が高まり、貪食した結核菌を殺菌できるようになる。しかし結核菌は肺内の感染病巣やリンパ節内で分裂を停止しているものの、persister (持

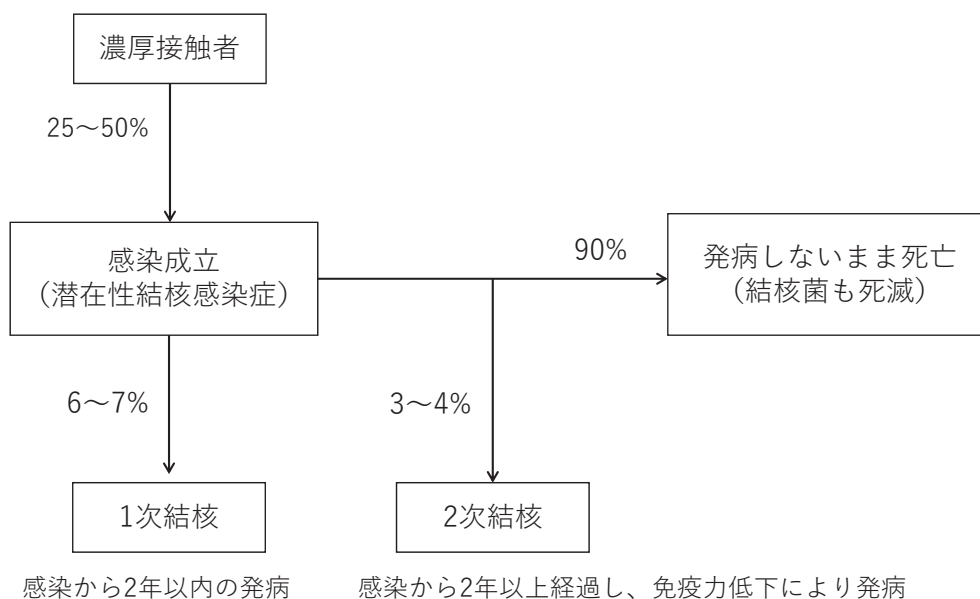


図3 結核の発病様式

続生残菌)として生存している。

結核患者と濃厚に接触すると25~50%の確率で結核菌に感染する。この感染したが発病していない状態を潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)という。初感染に引き続き2年以内に発病する結核は1次結核症と呼ばれ、結核感染患者の6~7%に粟粒結核、肺門(縦隔)リンパ節結核、結核性胸膜炎などの病態で発病する。これに対して現在の日本の肺結核の多くは初感染から2年以上経過し、何らかの理由で細胞性免疫が低下したことにより発病する2次結核症である。2次結核症は結核感染患者の3~4%に生じる。すなわち結核菌に感染しても90%は生涯発病しない(図3)。

C 診断

1 症状

結核菌は全身の様々な臓器に罹患するが、ここでは肺結核の症状について述べる。肺結核は潜在性に発病し、緩徐に増悪する疾患であるため症状が比較的長期間続く。全身症状としては慢性炎症および炎症による消耗の結果として微熱、盗汗、食欲不振、体重減少などが出現する。呼吸器症状としては咳嗽、喀痰、血痰、喀血、胸痛、呼吸困難などが出現する。肺結核に特異的な症状はないため、これらの症状が2週間以上続く際には結核を考慮して検査を進めていく必要がある。

2 検査

a 画像検査

肺結核の診断において画像検査は重要である。一般

に病変の好発部位は上葉のS¹、S²および下葉のS⁶、すなわち肺の上方(頭側)に多いが、多彩な画像所見を呈するため注意が必要である。空洞性陰影は肺結核によくみられる特徴的な所見である。一般に空洞の壁の厚さは厚く、他の浸潤影や粒状影など同時に認められることも多い(図4 A, B)。広範な浸潤影もしばしば認められる所見である。このような陰性は結核性肺炎(乾酪性肺炎)と呼ばれ、細菌性肺炎との鑑別に迷うことも多い。内部に空洞を伴っていたり、他の部位に小結節影の散布などを認めたりする場合は肺結核を鑑別に挙げる必要がある(図4 C, D)。結節影を呈する結核は結核腫と呼ばれる。通常は孤立性であり、腫瘍性病変との鑑別が困難なことも多い(図4 E, F)。

b 細菌学的検査

原則的に結核は結核菌を検出してはじめて確定診断となる。一般的に行われる細菌学的検査は塗抹検査、培養検査、核酸増幅法検査などである。検体としては肺結核の場合は喀痰を用いるが、喀痰の喀出がない場合は高張食塩水吸入後の誘発喀痰や、起床時朝食前の胃液を検体として用いた検査も有用である。ただし誘発喀痰採取の際は個室で採取するなど空気感染対策に留意する必要がある。肺外結核ではその病変部位より検体を採取し細菌学的検査に用いるが、結核菌が血行性に播種した粟粒結核では骨髓穿刺液や、尿を検体とした細菌学的検査も有用である。

塗抹検査は迅速性と菌の数から他者への感染リスク

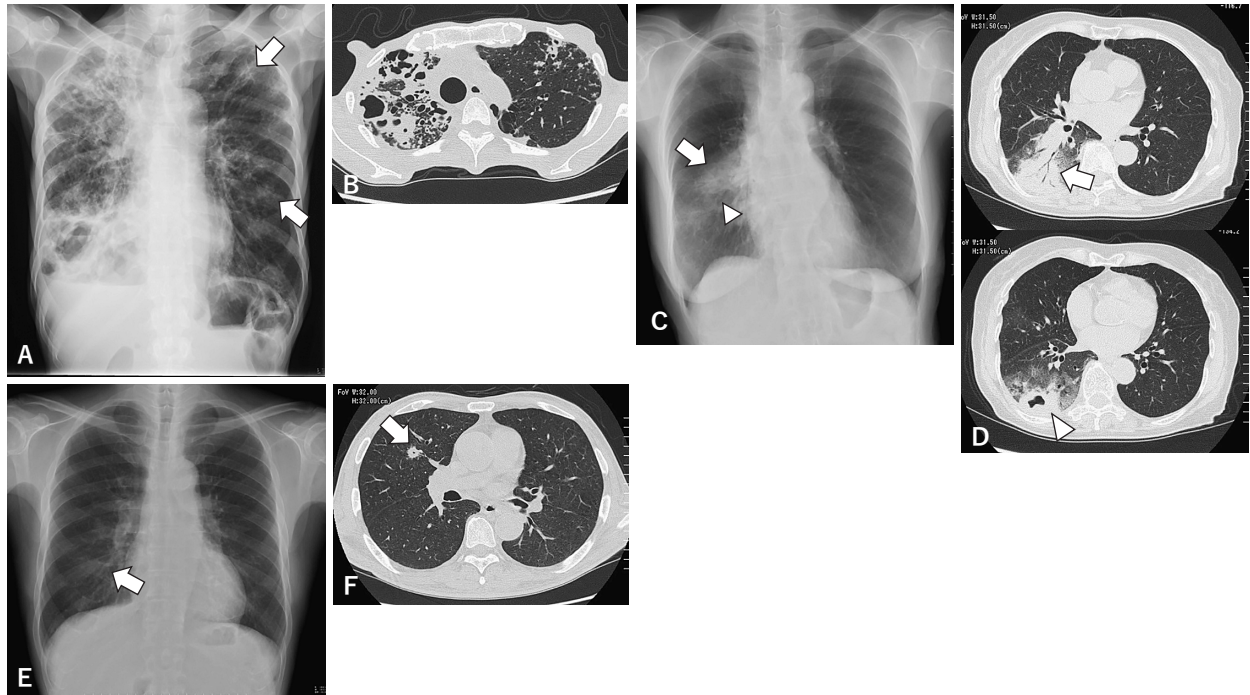


図4 肺結核の画像所見

- A：胸部単純X線。右全肺野に大小様々な空洞性陰影と粒状影を認める。左上肺野および下肺野には粒状影を認める（矢印）。
- B：Aの患者の胸部CT。両側上葉に大小様々な空洞性陰影や粒状影を認める。
- C：胸部単純X線。右中肺野に浸潤影を認める（矢印）。空洞性陰影も伴っている（矢頭）。
- D：Cの患者の胸部CT。右下葉に気管支透亮像を伴う浸潤影を認める（矢印）。浸潤影内部には壁の厚い空洞を伴い、その周囲にはすりガラス様陰影や粒状影を認める（矢頭）。
- E：胸部単純X線。右中肺野に結節影を認める（矢印）。
- F：Eの患者の胸部CT。右中葉に結節影を認める。中心部に気管支と思われる透亮像を認める（矢印）。

の高さを判断できる点が他の細菌学的検査に勝る。菌の数の表記方法として日本では長らく Gaffky 号数表示が用いられてきたが、現在は国際的な記載方法にあわせて－，±，1＋，2＋，3＋の5段階で表示される。ただし塗抹検査では結核菌と非結核性抗酸菌の区別や、生菌と死菌の区別はつかない。培養検査は結核診断の Gold Standard であり、生菌と死菌の鑑別に加えて、菌種の同定や薬剤感受性の判定も可能である。以前は小川培地を用いた検査であったため、結果が確定するまで8週間の期間を要した。液体培地を用いた検査は小川培地より迅速性、検出感度に勝るが高額であり、専用の機器を必要とする。polymerase chain reaction (PCR) などの核酸増幅法検査は培養検査で分離された抗酸菌もしくは喀痰などの臨床材料いずれを検体としても検査可能である。結核菌と他の抗酸菌との鑑別が可能であり、また数時間程度で検査可能と培養検査に比較して迅速性に優れるが、生菌と死菌の区別はつかない。塗抹検査，培養検査，核酸増幅法検

査などそれぞれ有用性が異なり、それぞれの結果を組み合わせて患者の病態を評価する必要がある（表1）⁵⁾。

c インターフェロン γ 遊離測定

インターフェロン γ 遊離測定 (interferon- γ release assay: IGRA) とは患者血液に結核特異抗原を添加し、インターフェロン γ (IFN- γ) 産生能を測定する検査である。患者が結核菌に感染したことがあれば感作されたTリンパ球がIFN- γ を産生するため陽性となる。全血中のIFN- γ を測定する検査法がクオンティフェロン[®] TB ゴールド (QFT-3G) などであり、IFN- γ を産生する単核球数を測定する検査法がTスポット[®] TB (T-SPOT) である。QFT-3GとT-SPOTのそれぞれの感度と特異度に大きな差はない⁶⁾。ツベルクリン反応と異なりBCG接種の影響を受けないので、BCGが定期接種となっているわが国でも結核感染の診断に有用である。しかしあくまでも結核菌に感作されたTリンパ球の有無を判断する検査であるため結核菌に感染した時期は判断できず、現在発病している活動性結

表1 細菌学的検査の解釈（文献5より引用，改変）

塗抹検査	培養検査	臨床材料からの結核菌核酸増幅検査	培養分離菌からの結核菌核酸増幅検査	
陰性	陰性	陰性	－	結核菌陰性
陰性 or 陽性	陽性	陰性	陰性	非結核性抗酸菌
陰性	陽性	陰性 or 陽性	陽性	結核菌陽性（菌量少数）
陽性	陽性	陽性	陽性	結核菌陽性
陽性	陽性	陽性	陰性	結核菌陽性（菌量少数）と非結核性抗酸菌が混在の可能性あり
陽性	陰性	陽性	－	結核菌死菌の可能性あり
陰性	陰性	陽性	－	結核菌死菌の可能性または菌量少数またはコンタミネーション

核か、感染したが発病していない LTBI か、あるいはすでに治癒している陳旧性結核かは診断できない。また IFN- γ を測定するという検査手法であるため、免疫抑制患者では感度が低下するが⁷⁾、T-SPOT は検査過程でリンパ球数を調整するため QFT-3G より感度が低下しにくいとの報告がある⁸⁾。

D 治療

結核治療の中心は抗結核薬による化学療法である。標準的な治療を完遂できればほとんど再発を起すことなく治癒させることが可能である。標準治療を完遂させるためには① 治療開始時は感受性を有する薬剤を最低3剤以上併用する，② 治療中は患者が確実に薬剤を服用することを確認する，③ 副作用を早期に発見し適切な対応を行うことが重要である。

結核菌は $10^6 \sim 10^8$ 個に1個の割合で薬剤に対する耐性を持っているとされている。一方、活動性結核の空洞内には結核菌が $10^6 \sim 10^8$ 存在するとされている。したがって活動性結核に対して単剤もしくは2剤での治療を行うと耐性菌が選択され、耐性菌による結核となってしまう危険性がある。現在の標準治療は最も抗結核力が強いリファンピシン（RFP）、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（PZA）の3剤に、この3剤と併用することにより効果が期待できるエタンブトール（EB）もしくはストレプトマイシン（SM）のいずれか1剤を併用する4剤併用療法が標準的な治療である（A法）。ただし肝不全や非代償性肝硬変、AST や ALT が基準値上限3倍以上の慢性活動性C型肝炎、80歳以上の高齢者では有害事象の肝障害が重篤になることが懸念されるため、また妊婦では安全性が確立していないため PZA は用いずに RFP、INH、EB もし

くは SM の3剤で治療を開始する（B法）。4剤治療の治療期間は初期2カ月間に RFP、INH、PZA、EB（もしくは SM）の4剤をまずは投与し。その後4カ月間は RFP と INH の2剤を投与する計6カ月間の治療である。また3剤治療の治療期間は初期2カ月間に RFP、INH、EB（もしくは SM）の3剤をまずは投与し、その後7カ月間は RFP と INH の2剤を投与する計9カ月間の治療である（図5）⁹⁾。これらの標準治療は薬剤感受性が判明した時点で、見直す必要がある。すなわち投与している抗結核薬が耐性であったことが判明した場合に治療方針を変更しなければならない。わが国における結核初回治療における薬剤耐性率は RFP 1.0%、INH 2.8%、EB 0.9%、SM 7.0%であり¹⁰⁾、諸外国と比べると低率ではあるが注意が必要である。肺結核は喀痰などの抗酸菌塗抹陽性、結核菌 PCR 陽性が判明した時点で治療が開始され、培養陽性、薬剤感受性判明が約2カ月後になる。したがって治療開始後も培養結果や薬剤感受性結果を確認し忘れないようにすることが大切である。

近年細菌性肺炎など呼吸器感染症で用いられることが多くなってきたニューキノロン系抗菌薬は結核菌に対しても一定の効果が期待できる。そのため薬剤耐性や、有害事象で標準治療を行えない場合に代替薬の一種として投与される。すなわち肺結核を細菌性肺炎と誤診し、ニューキノロン系抗菌薬で治療しても軽快が得られることになる。しかし肺結核に対してニューキノロン系抗菌薬を10日程度投与しても決して完治はしないため、肺結核を見逃す結果となってしまう。呼吸器感染症にニューキノロン系抗菌薬を投与する際は結核の鑑別を十分に行う必要がある。

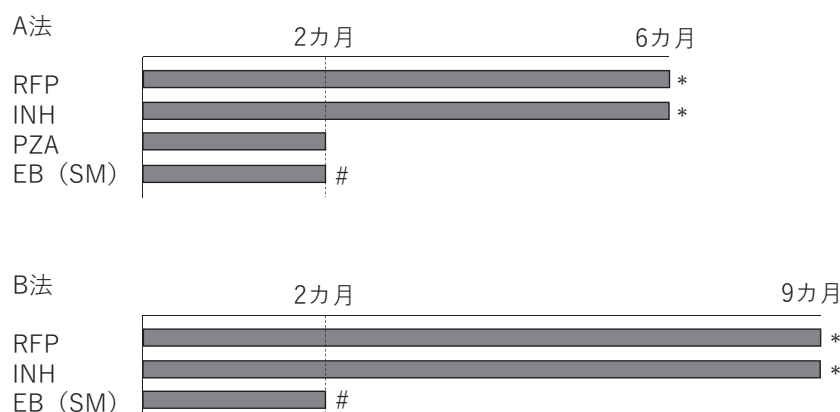


図5 結核の標準治療（文献9より作図）

A法：RFP+INH+PZA+EB（SM）で2カ月間治療後、RFP+INHで4カ月間治療

B法：RFP+INH+EB（SM）で2カ月間治療後、RFP+INHで7カ月間治療

*：重症結核や免疫抑制患者などの場合はRFP+INHでの治療期間を3カ月間延長する。

#：RFPとINH両薬剤に感受性を確認した時点でEB（SM）は中止して良い。

不適切な抗結核薬の投与は耐性結核を誘導することになる。特にRFPとINHに耐性の結核は多剤耐性結核（multiple drug-resistant tuberculosis: MDR-TB）、RFPとINHに加えてフルオロキノロン系抗菌薬と注射薬であるカナマイシン（KM）などに耐性である結核は超多剤耐性結核（extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB）と呼ばれ、近年特に問題になっている。これらの耐性結核菌に対する薬剤の開発や、外科治療などの見直しも行われているが満足いくべき成績ではなく、不適切な治療により薬剤耐性を誘導しないことが最も重要である。

E 潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）

LTBIとは結核に感染しているが発病していない状態のことである（図3）。結核発病リスクが高い患者の場合は、そのリスクを低減するために、抗結核薬による治療を行う（表2）¹¹⁾。発病の相対危険度が4以上の場合は積極的にLTBI治療の検討を行う。相対危険度が4未満の場合は、リスク因子が重複した場合にLTBI治療の検討を行う。医療従事者の相対危険度は3～4であるが、医療機関入職時スクリーニングでIGRA陽性となり、LTBIと診断された医療従事者からの発病は少ないことから、最近の感染でない限り治療の必要はない¹²⁾。

LTBIは発病した結核と比較すると体内の結核菌量が少ないため単剤治療での有効性が証明されており、INHの6カ月間投与で50～70%、12カ月投与で90%以上の発病リスク低減が期待できる¹³⁾。米国では費用

対効果などからINHの9カ月間投与が推奨されている¹⁴⁾。英国では有効性に差がなく、副作用が9カ月投与で増加するとして6カ月投与を推奨している。日本ではINHを6カ月または9カ月内服を推奨し、INHによる有害事象発現時や、INH耐性結核からの感染の場合にRFPの4カ月または6カ月内服を推奨している¹¹⁾。これらLTBI治療の効果は10年間以上持続するとされている¹⁵⁾。

なお生物学的製剤使用予定患者に対しては生物学的製剤投与開始3週間前にはLTBI治療を開始しておく必要がある¹⁶⁾。

Ⅲ 非結核性抗酸菌症

A 疫学

非結核性抗酸菌は結核菌群およびらい菌以外の抗酸菌の総称であり150種類以上の菌種が存在するが、ヒトに病原性を有する菌種は15～20種類である。結核が多かった時代は結核が抗酸菌の定型という意味で、非結核性抗酸菌は非定型抗酸菌と呼ばれていた。

近年日本における肺非結核性抗酸菌症（non-tuberculous Mycobacteriosis: NTM）患者は増加傾向であり、1970年代の人口10万人あたりの推定罹患率は1前後であったが、1980年代には2程度に増加した¹⁷⁾。さらに2007年には5.7、2014年には14.7と指数関数的な増加を示している（図6）¹⁸⁾。この急増の理由としてアジア人における疾患感受性の高さや、診断基準が確立した影響、CT検診の普及による疾患発見契機の増加などが指摘されている¹⁹⁾。菌種別にみると

抗酸菌感染症

表2 活動性結核発病リスク要因（文献11より引用，改変）

対象	発病リスク*	勧告レベル	備考
HIV 感染症/AIDS	50～170	A	
臓器移植（免疫抑制薬使用）	20～74	A	移植前の潜在性結核感染症治療が望ましい
珪肺	30	A	患者が高齢化しており，注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10～25	A	高齢者の場合には慎重に検討
最近の結核感染（2年以内）	15	A	接触者健診での陽性者
胸部X線で線維結節影 （未治療の陳旧性結核病変）	6～19	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド（経口）使用	2.8～7.7	B	用量が大きく，リスクが高い場合には要検討
副腎皮質ステロイド（吸入）使用	2.0	B	高用量の場合は発病リスクが高くなる
その他の免疫抑制剤使用	2～3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5～3.6	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2～3	B	
喫煙	1.5～3	B	
胃切除	2～5	B	
医療従事者	3～4	C	最近の感染が疑われる場合には実施

*発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

勧告レベル

A：積極的に潜在性結核感染症治療の検討を行う

B：リスク要因が重複した場合に，潜在性結核感染症治療の検討を行う

C：直ちに治療の考慮は不要

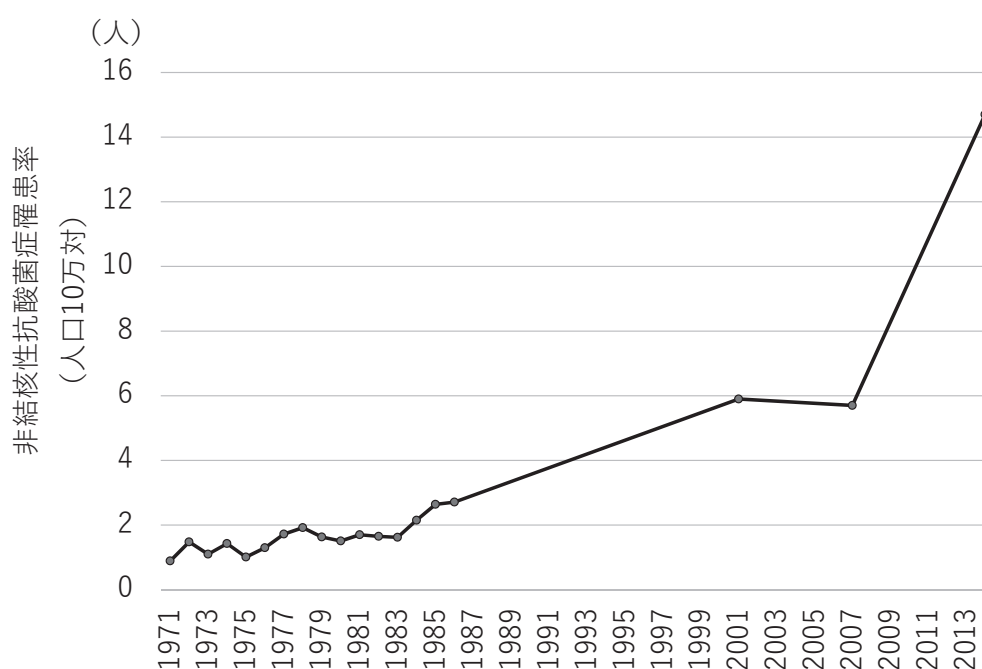


図6 日本の非結核性抗酸菌症の罹患率の推移（文献17，18より作図）

表3 肺非結核性抗酸菌症の診断基準（日本結核病学会・日本呼吸器学会基準）（文献30より引用）

A. 臨床的基準（以下の2項目を満たす）	
1.	胸部画像所見（HRCTを含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。 但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
2.	他の疾患を除外できる。
B. 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす）	
1.	2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2.	1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3.	経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4.	稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定を原則とし、専門家の見解を必要とする。
以上のA、Bを満たす。	

M. avium と *M. intracellulare*（両菌種を合わせて *Mycobacterium avium* complex : MAC と呼ばれる）の2菌種で88.8%の大多数を占め、次いで *M. kansasii* 4.3%, *M. abscessus* 3.3%であった¹⁸⁾。すなわち大多数のNTMは肺MAC症であり、本稿では主に肺MAC症の病態、診断、治療について述べる。

B 病態

MACを含む非結核性抗酸菌は環境常在菌であり、環境中の菌を吸入することにより感染が成立するが、結核と異なりヒト-ヒト感染はしない。発症形式として①エイズ患者に感染し、全身の臓器に血行性に感染が広がる播種型、②陳旧性肺結核や慢性閉塞性肺疾患など既存の構造が破壊された肺に感染する二次型、③基礎疾患のない肺に感染する一次型に分類されるが、近年増加が著しいのは一次型である。一次型肺MAC症は基礎疾患のないやせ型の中高年女性に好発する²⁰⁾。その理由として脂肪細胞から分泌される様々な生理活性物質であるアディポカインの低下や、閉経によりエストロゲンが低下し²¹⁾²²⁾、エストロゲンの低下により免疫能が低下することが報告されているが²³⁾、はっきりとした原因はわかっていない。

また肺MAC症は発症しても長期間病状が安定している症例から緩徐に増悪する症例まで経過の個人差が大きい²⁴⁾。増悪症例の臨床的特徴は発症時に年齢が高く、血液検査で赤血球やCRPなどの炎症反応が亢進し、アルブミン値が低値という点などが挙げられる²⁵⁾。ま

た画像所見では病変が広範囲で空洞を有するなどの特徴がある²⁶⁾。さらに増悪症例では病変局所菌量が多いことも報告されている²⁷⁾。一方、微生物学的な側面からみると、増悪症例から検出されるMACは特定の血清型が多いことや²⁸⁾、多型縦列反復配列遺伝子をクラスター解析すると特定のクラスターに分布していること²⁹⁾が報告されている。

C 診断

肺MAC症を含むNTMの診断基準は日米ではほぼ同様であり³⁰⁾³¹⁾、本疾患に矛盾しない画像所見を呈し、非結核性抗酸菌が気道由来検体から培養されれば診断となる（表3）。ただし非結核性抗酸菌は環境常在菌であり、喀痰から一度だけ培養されても汚染菌である可能性もあるため、喀痰の場合は2回以上培養陽性となる必要がある。

肺MAC症の画像所見は線維空洞型（fibro-cavitary type:FC型）と結節・気管支拡張型（nodular-bronchiectasis type:NB型）に分類される。FC型は二次型肺MAC症に見られる画像所見であり、上葉を中心に大小様々な空洞とその周囲に均等性陰影や索状陰影が広がる（図7A, B）。一方NB型は一次型肺MAC症に見られる画像所見で有り、中葉舌区を中心に気管支拡張とその周囲に小結節や分枝陰影が広がる（図7C, D）。

近年MACの表層抗原を認識するIgAをELISA法で測定する方法が臨床応用されている。血清を用いた

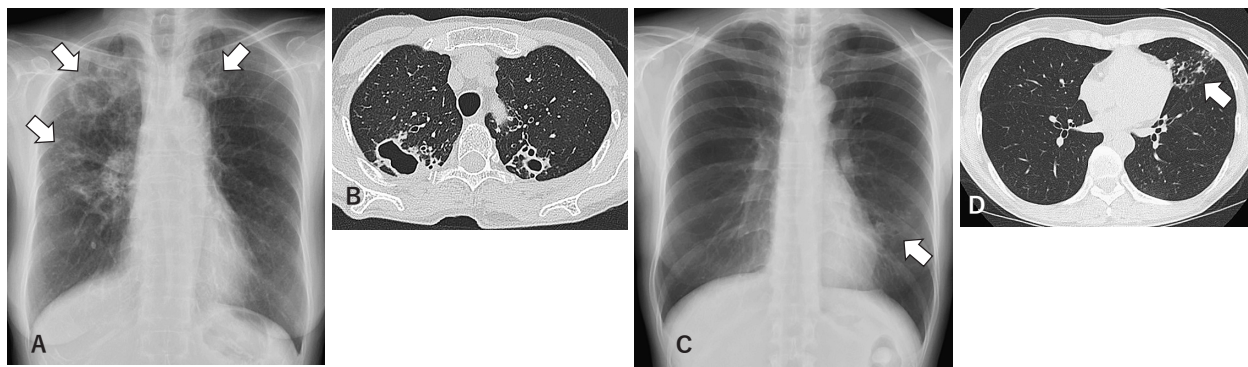


図7 肺 MAC 症の画像所見

- A：線維空洞型（FC 型）の胸部単純X線。両側上中肺野に大小様々な空洞性陰影を認める（矢印）。
 B：Aの患者の胸部CT。両側上葉に大小様々な空洞性陰影と周囲に粒状影を認める。
 C：結節・気管支拡張型（NB 型）の胸部単純X線。左下肺野心陰影の外側に粒状影が散在し、気管支拡張を認める（矢印）。
 D：Cの患者の胸部CT。舌区に気管支拡張とその周囲の粒状影、分枝状陰影を認める（矢印）。

検討では感度は84.3%，特異度は100%であり³²⁾，肺 MAC 症診断の補助的な位置づけで広く用いられている。

D 治療

肺 MAC 症は軽症例も多く、また進行が緩徐な症例もしばしばあるため診断後も無治療で経過観察を行うこともある。

抗微生物薬による標準的な治療はクラリスロマイシン（CAM）、EB、RFP による3剤併用療法を基本とし、必要に応じて SM または KM の併用を行う³¹⁾³³⁾。治療期間は喀痰培養陰性化後1～2年間³¹⁾³³⁾³⁴⁾程度投与することが多い。この標準治療により71%の患者で喀痰からの排菌の消失が得られるが、治療終了後1年間の間に再度排菌するようになり³⁴⁾，完治させることは難しい。したがってより長期の治療期間の検討もされており、最適治療期間については今後の検討課題である。標準治療が無効であった肺 MAC 症に対する確立した治療法は現在のところ存在しない。

肺 MAC 症の治療効果を推測できる薬剤感受性検査は CAM を除き確立していない³¹⁾。すなわち *in vitro* の検査で EB や RFP に耐性でも、これらの薬剤を CAM と併用して用いる必要がある。CAM のみが単剤ですべての肺 MAC 症に効果のある唯一の薬剤であるが、肺 MAC 症に対して CAM 単剤で治療を行うと MAC が CAM に対する耐性化を獲得してしまう。このような CAM 耐性 MAC に対する治療法は確立しておらず、CAM 単

剤による治療は厳に慎むべきである。一方エリスロマイシン（EM）の単剤治療は CAM に対する耐性を誘導することなく、肺 MAC 症の進行を抑制することが報告されており³⁵⁾，標準治療の適応とならない高齢者などの治療選択肢の一つとなりうる。また CAM と EB の2剤併用療法も、CAM、EB、RFP の3剤併用療法と同等の効果が報告されており³⁶⁾，RFP による有害事象で標準治療が行えない患者の選択肢の一つとなりうる。

IV ま と め

日本における結核患者は減少傾向ではあるが、依然として中蔓延国であり高齢者などのリスクが高い患者では注意が必要である。また近年の医療の進歩により免疫抑制患者や、生物学的製剤使用患者による結核発病が増えており、LTBI 治療などの適切な対応が必要である。

肺 MAC 症などの NTM は日本においてその患者数が急増している。標準治療を行っても完治させることが難しい上に、CAM 単剤などの不適切治療により CAM 耐性 MAC を誘導すると確立した治療法自体がなく、さらに治療が困難になってしまう。患者の年齢や合併症などを考慮し、適切なタイミングで培養検査などによる診断と、標準治療開始を検討することが重要である。

文 献

- 1) 四元秀毅, 倉島篤行: 結核 Up to Date. 改訂第2版, pp 4-5, 南江堂, 東京, 2005
- 2) <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> World Health Organization: Facts sheets. Tuberculosis. (2018年)
- 3) <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/adddata/> 新登録結核患者数および罹患率の年次推移公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター (2018年)
- 4) Tracy MJ: Transmission of tuberculosis during a long airplane flight. *N Engl J Med* 335:675, 1996
- 5) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会 (編): 結核菌検査指針 2007, p 92, 結核予防会, 東京, 2007
- 6) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N: Comparison of specificities between two interferon- γ -based assays in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:1190-1192, 2012
- 7) Santín Cerezales M, Domínguez Benítez J: Diagnosis of tuberculosis infection using interferon- γ -based assays. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29 Suppl 1:26-33, 2011
- 8) Komiya K, Ariga H, Nagai H, Teramoto S, Kurashima A, Shoji S, Nakajima Y: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 49:1849-1855, 2010
- 9) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核 83:529-535, 2008
- 10) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:1129-1135, 2007
- 11) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88:497-512, 2013
- 12) 日本結核病学会 (編): 結核診療ガイドライン改定第3版. p 99, 南江堂, 東京, 2016
- 13) American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and prevention (CDC): Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 161:S221-247, 2000
- 14) Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 53:536-548, 1998
- 15) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc* 26:28-106, 1970
- 16) 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会: 生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き. p 56, 日本呼吸器学会, 2014
- 17) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班1986年度報告) —非定型抗酸菌症は増加しつつある—. 結核 63:493-499, 1988
- 18) 倉島篤行: 7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 結核 90:605-606, 2015
- 19) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous *Mycobacterial* Disease, Japan (I). *Emerg Infect Dis* 22:1116-1117, 2016
- 20) Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, Hayasaka M, Honda T, Hasegawa M, Sone S: *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. *Lung* 176:381-391, 1998
- 21) 吉川雅則, 友田恒一, 木村弘: COPD の病態と栄養をめぐる新知見. 呼吸 26:421-429, 2007
- 22) 甲村弘子: 月経からみた女性のストレス疾患 (シンポジウム: 女性のライフステージと心身症, 2013年, 第54回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 (横浜) 心身医学 54:658-665, 2014
- 23) 熊谷貴子, 高橋一平, 松坂方士, 岩根かほり, 工藤淳子, 谷川涼子, 梅田 孝, 中路重之: 閉経後年数が好中球機能に及ぼす影響. 体力・栄養・免疫学雑誌 22:44-49, 2012
- 24) Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, Tateishi Y, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Fujikawa T, Mori M, Matsuura K, Kuroyama M, Maekura R: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:660-664, 2012

- 25) Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, Yamamoto H, Honda T, Sone S: Markers indicating deterioration of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellular infection. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1851-1855, 1999
- 26) 原田 進, 原田泰子, 落合早苗, 江森幹子, 加治木章, 北原義也, 高本正祇, 石橋凡雄: 肺 MAC 症の死亡例の臨床的検討. *結核* 77: 709-716, 2002
- 27) Ushiki A, Yamazaki Y, Koyama S, Tsushima K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K: Bronchoscopic microsampling for bacterial colony counting in relevant lesions in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *Intern Med* 50: 1287-1292, 2011
- 28) Maekura R, Okuda Y, Hirotsu A, Kitada S, Hiraga T, Yoshimura K, Yano I, Kobayashi K, Ito M: Clinical and prognostic importance of serotyping *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex isolates in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Clin Microbiol* 43: 3150-3158, 2005
- 29) 菊地利明: 肺 *Mycobacterium avium* 感染症における病勢と菌遺伝子型との関連. *結核* 85: 809-813, 2010
- 30) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. *結核* 83: 525-526, 2008
- 31) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K; ATS *Mycobacterial Diseases* Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 367-416, 2007
- 32) Kitada S, Kobayashi K, Ichihara S, Takakura S, Sakatani M, Suzuki K, Takashima T, Nagai T, Sakurabayashi I, Ito M, Maekura R; MAC Serodiagnosis Study Group: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 793-797, 2008
- 33) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年. *結核* 87: 83-86, 2012
- 34) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 101: 130-138, 2007
- 35) Komiya K, Kurashima A, Ihi T, Nagai H, Matsumoto N, Mizunoe S, Ishii H, Takahashi O, Ohta K, Kudoh S, Kadota J: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents* 44: 131-135, 2014
- 36) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, Shirai T, Yasuda K, Yokomura K, Yamada T, Masuda M, Inui N, Chida K, Suda T, Hayakawa H: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 11: 23-29, 2014

(H 30. 10. 25 受稿)