



2022年2月7日放送

「日本における非結核性抗酸菌症の診療～欧米の診療ガイドラインも含めて」
国立病院機構東名古屋病院 呼吸器内科統括診療部長 中川 拓

肺 NTM 症の特徴

結核菌とらい菌以外の抗酸菌を非結核性抗酸菌（NTM）といいます。肺 NTM 症の患者さんは急速に増加しています。2014 年の全国調査では肺 NTM 症の罹患率が人口 10 万対 14.7 となり、今や肺結核よりも多い疾患になりました。現在 200 種類近くの NTM の菌種が報告されています。日本の肺 NTM 症患者の 9 割は肺 MAC 症です。次に多いカンサシ症、その次に多いアブセッサス症、ここまでで大部分を占めます。結核と違い人から人への感染はおこしません。水、土、ほこりなどの環境中に常在する菌で、自宅の庭や浴室が感染源として注目されています。数年～十数年の経過でゆっくり進行する慢性難治性の肺感染症で、アジア人、やせ型、中高年女性に多くみられます。画像所見より結核に類似した線維空洞型と、中葉舌区主体の結節・気管支拡張型に分類されます。

肺NTM症の特徴

- ヒトからヒトへは感染しない
- 環境中(土壌、水、塵埃など)から感染する
- 中高年女性、アジア人、痩せ型に多い
- 数年～十数年の経過でゆっくり進行する
- 薬が効きにくい



診断基準

診断は、肺 NTM 症を疑う画像所見があり、他の疾患を除外したうえで、喀痰から 2 回 NTM が培養陽性となるか、あるいは気管支鏡検体なら 1 回培養陽性となれば確定診断となります。診断と治療開始は別の問題として考えるのが前提となっています。

肺NTM症の診断基準

(日本結核病学会・日本呼吸器学会合同基準)

A. 臨床的基準(以下の2項目をみता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、以下いずれか1項目を満たす)

1. 2回以上の異なる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検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上のA、Bをみताす。

肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針-2008年
結核 2008; 83(7): 525

菌種同定を含む診断が確定したら、患者の年齢や併存疾患、自覚症状、菌種、画像所見、進行速度などを総合的に判断して治療開始を決定します。無治療で経過観察するとゆっくり悪化する症例が多いため、重症化して制御不能にならないよう注意が必要です。空洞がある場合は進行が早いため早急な治療開始が推奨されています。

日本と欧米の標準治療

菌種によって薬剤治療レジメンは異なります。肺 MAC 症の標準治療はクラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンの3剤併用治療です。クラリスロマイシンの単剤治療はマクロライド耐性を誘導し、耐性化すると予後不良なので決して行ってはいけません。エタンブトールを併用することが耐性化予防に重要です。空洞例や重症例では3剤に加えてストレプトマイシンやアミカシンなどのアミノグリコシド注射剤を併用します。

2020年に欧米の4学会ATS/ERS/ESCMID/IDSA合同のNTM診療ガイドラインが発表されました。2020年ガイドラインではマクロライドとしてクラリスロマイシンよりもアジスロマイシンの方が副作用や薬物相互作用が少ないため優先するよう推奨されています。治療効果は同等とされています。日本ではアジスロマイシンはNTMの保険適応がなく使えなかったのですが、2020年より社会保険連合の審査事例として保険審査上認められるようになりました。2020年ガイドラインが日本と異なる点として、空洞のない結節・気管支拡張型肺MAC症に対して海外では週に3日だけ薬をのむ間欠的治療が標準治療となっています。間欠的治療は連日治療よりも副作用が少なく忍容性が高い、それでいて有効性は遜色ないと言われています。一方空洞がある症例では間欠的治療は有効性が劣るため連日治療が推奨されています。日本の標準治療は今のところすべて連日治療となっていますので、空洞のない結節・気管支拡張型肺MAC症に対する日本と海外の標準治療が乖離しているわけですが、間欠的治療と連日治療を直接前向きに比較した臨床試験は過去にな

肺MAC症の標準治療(日本)

RFP 10mg/kg (600mgまで)/日 分1
 EB 15mg/kg (750mgまで)/日 分1
 CAM 600~800mg/日 (15~20mg/kg) 分1または分2 (800mgは分2とする)

必要に応じて以下の併用
 SMまたはKMの各々15mg/kg以下(1000mgまで)を週2回または3回筋注

RFP:リファンピシン, EB:エタンブトール, CAM:クラリスロマイシン
 SM:ストレプトマイシン, KM:カナマイシン

日本結核学会非結核性抗酸菌症対策委員会・日本呼吸器学会感染症・結核学術部会
 「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2012年改訂」

肺MAC症標準治療(2020ATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドライン)

	薬剤数	推奨薬剤	内服頻度
結節・気管支拡張型	3	AZM (CAM) RFP (RBT) EB	週3回
空洞がある場合	≥3	AZM (CAM) RFP (RBT) EB AMK (SM)	連日*
難治性*	≥4	AZM (CAM) RFP (RBT) EB ALIS or AMK (SM)	連日*

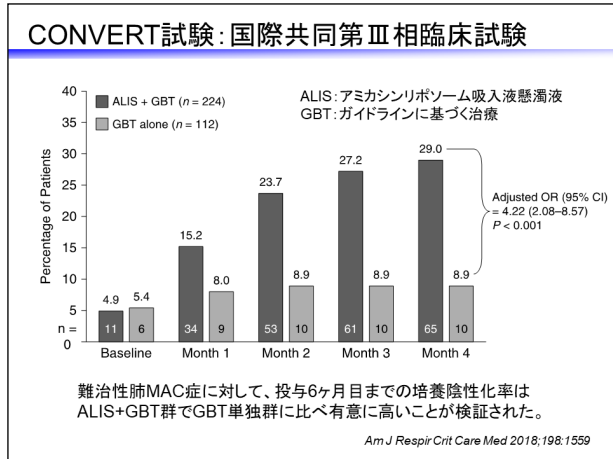
*ガイドラインに基づく治療を6ヶ月行っても培養が陽性の場合を難治性とする
 *アミノグリコシドは週3回で併用する

AZM:アジスロマイシン, CAM:クラリスロマイシン, RFP:リファンピシン,
 RBT:リファブチン, EB:エタンブトール, AMK:アミカシン, SM:ストレプトマイシン,
 ALIS:アミカシンリポソーム吸入液懸濁液

Eur Respir J 2020;56:2000535

く、現在日本国内で進行中のランダム化比較試験の結果が待たれます。

また期待の新薬として、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 ALIS が開発されました。ALIS はアミカシンをリポソームで被包化した吸入薬で、肺胞マクロファージへの AMK の取り込みを増加させ、バイオフィルムに浸透・拡散しやすくなっており、より高濃度の AMK が局所的に投与できるのが特徴です。COVERT 試験において、標準治療を 6 ヶ月間行っても培養陰性化が得られない難治性肺 MAC 症患者に ALIS を追加投与する有効性が証明されました。2020 年ガイドラインで難治性の肺 MAC 症に ALIS の追加投与が推奨され、日本でも 2021 年に製造販売承認されました。



肺 MAC 症の治療期間ですが、喀痰培養が陰性化してから少なくとも 12 ヶ月以上は継続するのが望ましいとされています。これを判断するためにも、治療開始してからも喀痰検査を定期的に継続して行うことが重要になります。また肺 MAC 症は治療終了後に高率に再発をおこすことが知られています。再排菌した菌の遺伝子型を、治療開始前の菌の遺伝子型と比較することにより、残った菌の再燃か、環境からの再感染かを検討すると、結節・気管支拡張型では再発のうち 8 割が再感染であったという報告があります。せっかく治療しても生活環境から再感染してしまうことをどのように予防するか、これは大きな課題のひとつと言えます。

肺カンサシ症

次に肺カンサシ症の話をしていきます。カンサシは MAC の次に多い NTM の菌種ですが、分布に偏りがあり東京と大阪に多いと言われます。喫煙男性に多く、上肺野の薄壁空洞、壁の薄い空洞ですね、これが画像所見の特徴です。イソニアジド + リファンピシン + エタンブトール、あるいはリファンピシン + エタンブトール + クラリスロマイシンの治療レジメンを培養陰性化後 1 年継続します。比較的薬物治療が効きやすい、薬でなおる NTM といえます。

肺 *M. kansasii* 症

- 肺NTM症の原因菌としてMACに次いで多い(4.3%)。
- 分布に地域差による偏りが大きく、東京や大阪で多い。
- 喫煙男性に多く、**上肺野の薄壁空洞**が典型的の所見として有名だが、最近では女性の結節・気管支拡張型症例も多い。
- **薬物治療で治癒可能**な(数少ない)菌種といわれる。
- INH + RFP + EBを培養陰性化後1年まで継続する。
- CAM, SM, LVFXも有効。PZAは無効。

INH	5mg/kg(300mgまで)/日	分1
RFP	10mg/kg(600mgまで)/日	分1
EB	15mg/kg(750mgまで)/日	分1

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する

日本結核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
「非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2012年改訂」

アブセッサス

その次に多い菌種がアブセッサスです。抗酸菌の中で迅速発育菌に分類され、迅速発育菌の中で最も多い菌種です。肺 MAC 症に合併することや、MAC からアブセッサスに菌交代することがあります。最も薬の効きにくい NTM の菌種と言われます。治療導入はクラリスロマイシン+アミカシン+イミペネムで行うので通常入院が必要になります。その後内服で維持治療を行います。あまり良い薬がないのが実情です。アブセッサスには3つの亜種、サブスピーシーズアブセッサス、マシリエンス、ボレットイがあります。アブセッサスでは *erm* 遺伝子がマクロライド誘導耐性をおこしますが、マシリエンスは *erm* 遺伝子に欠損がありマクロライド誘導耐性がないため治療反応性・予後が比較的良好なことが知られています。迅速発育菌専用の薬剤感受性試験ブロスミック RGM を用いれば、3日後と14日後の結果を見ることでマクロライド誘導耐性が評価できます。

M. abscessusは3亜種に分類される

	<i>erm</i> (41) 遺伝子	マクロライド 誘導耐性	治療反応性
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> (<i>M. abscessus</i>)	あり	あり	不良
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> (<i>M. massiliense</i>)	なし	なし	良好
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (<i>M. bolletii</i>) ※まれ	あり	あり	不良

* erythromycin ribosomal methylase

*M. abscessus*は3亜種から成ることがわかり、まとめて*M. abscessus* complexと呼ばれるようになった。*M. abscessus* subsp. *abscessus*ではCAM曝露により*erm*(41)遺伝子が23S rRNAをメチル化してマクロライド耐性が誘導されるが、*M. massiliense*では*erm*(41)に欠損があり機能しないためマクロライド誘導耐性がおこらない。そのため治療反応性が良いといわれる。

迅速発育菌専用のブロスミック®RGMでは、培養3日後と14日後の判定によりマクロライド誘導耐性を評価できる。

診断と治療開始のタイミングからフォローまで

肺 NTM 症全般に、肺結核と比べると難治性であり、薬物治療だけではなかなかコントロールできない症例があります。とくに空洞や高度気管支拡張病変があると難治性になることが多いです。このような症例に対し、空洞などの気道破壊性病変を外科的切除する治療法があります。2020年ガイドラインでは、内科的治療が奏効しない患者、空洞例、耐性菌など一部の患者に対して、専門家の意見を聞いたうえで内科的治療の補助療法として外科手術を推奨しており、手術するかはリスクとベネフィットを考慮して決定しなければならないとしています。

この疾患に限らないと思いますが、良好な医師患者関係を作ることが重要です。放置するとゆっくり悪化するケースが多いが患者間のばらつきが大きく予測困難であること、完治させる薬剤はまだないけれども一定の効果はあり、自覚症状や画像所見の改善、喀痰からの菌の消失が期待できること、できるだけ進行を抑制して重症化をふせぐ、制御不能にはしないことが重要であること、薬をのみながらも通常の世界生活を営むことが可能であることなどについて説明します。注意すべき副作用について治療開始前に一通り説明しておくことも重要です。

多発空洞など重症化してからでは病状コントロールが困難なので、重症化をふせぐことが重要です。そのためには、早期診断して治療開始が遅れないようにする、定期的な喀痰検査を含む治療効果のモニタリングを行い適切な期間の治療を行う、難治例は手術

適応も含め専門家へコンサルテーションを行う、治療終了後も定期的にフォローして再発時には再治療を行う、という地道な努力を続けていくしかありません。

また非薬物療法として、呼吸リハビリテーションや栄養管理、教育的支援を含む包括的な患者ケアが求められます。

最後に根本的な課題として、もっと殺菌力のある、結核に対するリファンピシンのような新しい NTM の治療薬の出現を強く待ち望んでいます。

正しい診断

**適切なタイミングで
治療開始**

必要なら手術併用

治療終了後もフォロー

再発時には再治療