

1 治療開始の判断は?

猪狩英俊

Summary

- 非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria:NTM) 症は, 早期診断, 早期治療が望ましい。
- 喀痰抗酸菌陽性や空洞がある症例では, 診断後早期に治療を開始する。
- 欧米の新しいガイドラインが2020年7月に公表された。今後の治療方針に大きく影響を与えるものである。

1 治療開始の判断:学会からの推奨

日本結核病学会(現 日本結核・非結核性抗酸菌症学会)からは、「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」¹⁾が出されている。そこには、治療開始時期について記載があり、要点は次の3点である。

- ① 早期診断, 早期治療がより望ましい。
- ② 治療開始時期は, 診断基準に合致した場合でも, 即治療開始ではない。治療開始時期は別個に決める。
- ③ 抗菌化学療法による副作用も考慮して検討する。

しかし, 現行の抗菌化学療法をいつ開始するのが妥当かは明確な根拠がまだない。非常に歯切れの悪い文言であるが, この見解をまとめた専門家の苦悩でもある。2012年改訂以後, 8年が経過した現在まで改訂がなされていない。

米国の米国胸部医学会 (American Thoracic Society:ATS), 欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society:ERS), 欧州臨床微生物感染症学会 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:ESCMID) と米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America:IDSA) から, 新しいガイドライン「Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease:An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline」が2020年7月に発刊された²⁾。2007年以来13

年ぶりの改訂である。今後は、このガイドラインの取り扱いを基に、新たな治療戦略が組まれることが想定される。

治療開始時期については、診断後早期に治療開始することを推奨している。特に、抗酸菌塗抹陽性、空洞形成がある場合には推奨している。ただし、その効果については非常に低い確実性であると付記されている。

肺MAC症、肺*M. abscessus*症などの治療は、薬剤感受性試験(マクロライドとアミカシン)の結果に基づいて治療することが記載されている。肺*M. abscessus*症については、14日間の培養を行いマクロライド耐性誘導の有無を確認することや、耐性遺伝子である*erm*(41)遺伝子についても触れている。

肺MAC症では、①空洞がある、②進行した気管支拡張症がある、③マクロライド耐性がある場合は、アミカシンやストレプトマイシンなどの注射薬を初期治療に使用することを推奨している。

日本結核病学会からは、「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」が発刊されており³⁾、肺*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の治療開始時期の考え方のフローチャートが提示されている(図1)。肺MAC症は、NTM症の中でも最も頻度が高い疾患である。

筆者も本項を執筆するにあたり整理してみたが、科学的な要素が少なく経験的なものになっていることが否めない。医療系の情報更新のスピードは目覚ましい

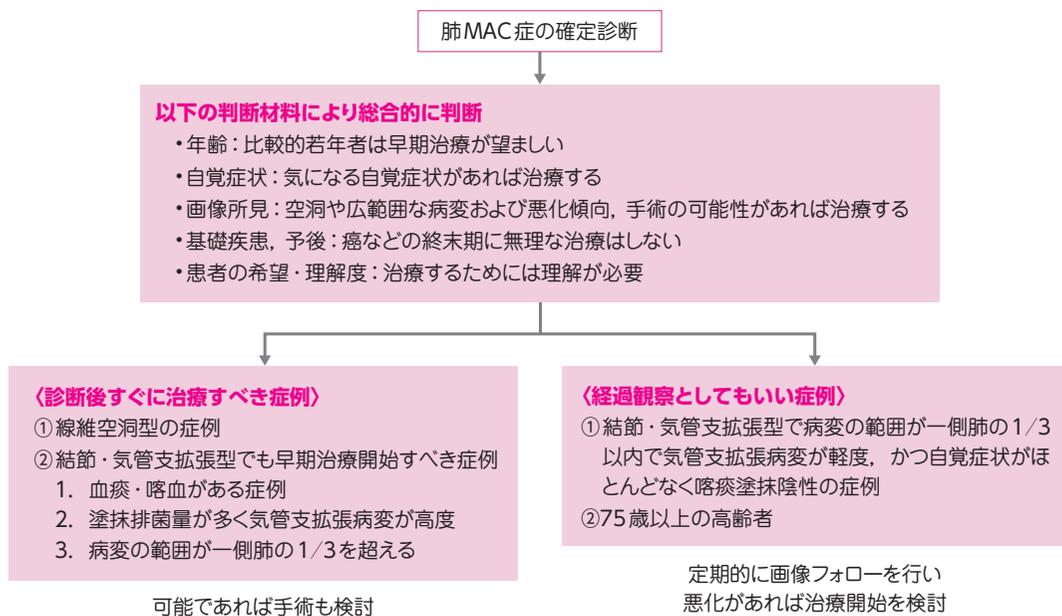


図1 肺MAC症治療開始時期の考え方フローチャート

(文献3より引用)

ものがある。科学的エビデンスを重視し、患者に適切な医療を提供することが求められている。このために、次から次へとガイドラインが作成され改訂されている。しかし、肺NTM症の分野では、新規の診断方法や治療方法の開発が進まず、難渋していることがうかがえる。

現状では、肺NTM症の治療開始時期は、臨床医の総合的な判断に依存する。治療経験の少ない医師は、外科手術の適応も含め、治療全般に関して専門医へ一度相談しておくことが望まれる。

2 画像診断

開始時期を判断する根拠として、画像診断を挙げたい。図1でも、画像診断と年齢は、治療開始時期を判断する上で、重要な要素になっている。

1) 線維空洞型 (結核類似型)

図1では、診断後すぐに治療すべき症例に挙げられている。主に上葉の空洞病変と周囲の浸潤影を呈するもので、肺結核との鑑別が重要になる。

線維空洞型病変を呈する場合、肺MAC症は病勢が急速で肺の破壊が進む。このため、治療開始を遅らせることなく、速やかに開始することが必要である。

2) 結節・気管支拡張型 (中葉・舌区型)

肺MAC症の大部分(90%)は、結節・気管支拡張型である。中葉と舌区を主体とした小結節と気管支拡張が特徴であり、基礎疾患のない非喫煙中高年女性に発症することが多い。CTで結節・気管支拡張型所見を確認し、さらに5mm以下の小病変の多発を確認した場合、細気管支の炎症と肉芽腫を捉えている可能性が高い⁴⁾。

3 治療薬

治療薬で検討しなければならないのは、クラリスロマイシンとリファンピシンの取り扱いである。肺NTM症は、菌株によって治療薬が異なる。肺MAC症では、リファンピシン、クラリスロマイシン、エタンプトールの3剤が使われる。*Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) 症は、2番目に頻度の高い菌種であるが、イソニアジド、リファンピシン、エタンプトールの3剤が使われる。近年、報告数が増加している*M. abscessus* 症では、イミペネム、シラスタチン、クラリスロマイシン、アミカシンの4剤が使われる。NTMの新しい菌株の報告は増

加する一方で、190菌株以上が報告されている。治療方法が確立していない菌株もある。多くは、肺MAC症に準じて、リファンピシン、クラリスロマイシン、エタンブトールの3剤が使われることが多い。

1) クラリスロマイシン

クラリスロマイシンは、肺NTM症の治療戦略のkey drugになっている。これにいくつかの薬を組み合わせた多剤併用療法が基本である。治療期間は1年以上の長期療法が推奨されている^{5, 6)}。このため副作用の出現には十分に気をつける必要がある。

筆者らは、肺NTM症の治療について、レセプトデータを使った分析を行った⁷⁾。クラリスロマイシンの処方を受けているのは68%であった。クラリスロマイシンの内訳をみても、その44%は単剤治療となっていた。この傾向は高齢になるほど顕著であることもわかった。クラリスロマイシンの単剤治療は、耐性を誘導するため、行ってはならない治療になっている^{1, 2)}。肺NTM症の治療にクラリスロマイシンを使用する場合、用量は800mg/日であり、肺炎などに使用する場合よりも高用量である。このため、副作用などのため、長期療法に耐えられない患者が出てきている。

クラリスロマイシンが登場して、肺NTM症の治療展望が開けたことは確かである。しかし、臨床の現場では、医師も患者も十分に使いこなせていないことが見えてきた。肺NTM症の治療を開始する場合には、高用量クラリスロマイシンをkey drugとした、多剤併用長期療法が可能かどうか、といった展望をもつことも重要である。

2) リファンピシン

リファンピシンも多くの患者に使用される。肝機能障害や発熱、血球減少、急性腎不全、間質性肺炎などの副作用が報告されている。CYP3A4を誘導するため、多くの薬剤との相互作用が課題になる。

4 患者の希望・理解

筆者らが実施したレセプトデータを使った研究では、肺NTM症の年齢分布もみている⁷⁾。その結果、55歳以上の年齢層が大部分であり、75歳以上、85歳以上といった年齢層も少なくないことがわかっている。**図1**のフローチャートでは、75歳以上は「経過観察としてもいい症例」に挙げられている。

「治療を始めたが、副作用のためにクラリスロマイシン単剤治療になりました」

症例 1

10歳代後半女性，身長160cm，体重54kg，BMI 21.1，SpO₂ 98%（室内気），脈拍数69/分

現病歴・検査 主訴：咳嗽。1カ月前から，空咳が出現。近医で撮影した胸部X線写真では，左下肺野の陰影を指摘された。

喀痰抗酸菌検査：抗酸菌染色塗抹陰性，培養陽性，*M. intracellulare*

抗酸菌薬剤感受性検査：クラリスロマイシン感性

胸部X線写真（**図2**）：左側下葉を主病変とする索状陰影がある（心陰影の背側）。

胸部CT（**図3**）：左上葉は気管支壁の肥厚と拡張があり，その末梢は嚢胞化している。

診断 画像診断では，結節・気管支拡張型の肺NTM症と診断した。

治療経過 自覚症状があったが，咳嗽のみで，頻度も高くなかった。このため，治療は開始せず定期的に画像診断で観察することになった。その後，画像所見の増悪はみられていない。喀痰の抗酸菌検査では，陰性が続いている。



図2 胸部X線



図3 胸部CT

という事態を回避するためにも，患者の希望をうかがい，治療の成否・副作用などを十分に説明した上で治療開始することが求められる。

本項では，治療開始のタイミングが主たるテーマである。担当医師は，「抗菌薬を処方しない」という判断も含めて，考えることが求められている。

図2～5に，典型例を2例挙げる。

症例2

70歳代前半男性，170cm，74kg，BMI19.7，血圧138/82mmHg，SpO₂ 98%（室内気），脈拍数92/分。飲酒歴なし，喫煙歴なし

現病歴・検査 主訴：咳嗽，痰，咯血（コップ1杯程度）。

13年前に肺NTM症と診断されているが治療歴がない。約1カ月前より血痰症状が出現し，受診前日にコップ1杯の咯血があった。

喀痰抗酸菌検査：抗酸菌染色塗抹陽性 1+，培養陽性 *M. avium*

抗酸菌薬剤感受性検査：クラリスロマイシン感性

胸部X線写真（**図4**）：左側上葉を主病変とする索状陰影がある。

胸部CT（**図5**）：左上葉には空洞病変が多発し，他の部位にも空洞所見がみられた。気管支壁の肥厚と拡張，小葉中心性の粒状影も確認した。造影CTでは，左気管支動脈が発達していることを確認した。

診断 画像診断では，線維空洞型の肺NTM症と診断。病歴と造影CT所見から，左気管支動脈が発達し，咯血の原因になっていると判断した。

治療経過 自覚症状もあり，大量咯血があった場合には死亡のリスクもあると判断した。薬剤感受性検査ではクラリスロマイシンが感性であった。このため受診直後より，クラリスロマイシン，リファンピシン，エタンプトールで開始した。70歳代前半で，悪性疾患の合併もなく，本人も家族も治療を行うことに積極的であったことも治療の理由になっている。

血痰などの症状は緩和し，喀痰抗酸菌検査でも菌が消失した。

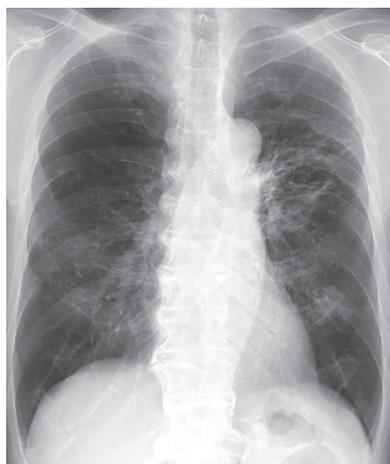


図4 胸部X線



図5 胸部CT

5 まとめ

肺NTM症の治療開始時期の判断は難しい。基本は、早期診断，早期治療である。しかし，治療開始時期に関するエビデンスは限られており，日米のガイドラインでも十分な推奨エビデンスがないため，エキスパートオピニオンに委ねられるところがある。その中で，欧米のガイドラインが早期治療に言及してきたことは注目である。

文献

- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会，日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解－2012年改訂．結核．2012；87(2)：83-6.
- 2) Daley CL, et al: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71:e1-36. [<https://academic.oup.com/cid/article/71/4/e1/5867961>]
- 3) 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，2015，p76-85.
- 4) Jeong YJ, et al:Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients:comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004;231:880-6.
- 5) Hasegawa N, et al:Therapeutic effects of various initial combinations of chemotherapy including clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest*. 2009;136(6):1569-75.
- 6) Kobashi Y, et al:Relationship between clinical efficacy for pulmonary MAC and drug-sensitivity test for isolated MAC in a recent 6-year period. *J Infect Chemother*. 2012;18(4):436-43.
- 7) Igari H, et al:A retrospective observational study of antimicrobial treatment for non-tuberculous mycobacteria disease using a nationwide claims database in Japan. *J Infect Chemother*. 2020;26(4):349-52.