

## 【第144回生涯教育講座】

## 急増している非結核性抗酸菌症の診断と治療

いそ 儀      べ 部      たけし 威

キーワード：Nontuberculous Mycobacterial Disease, Diagnosis and treatment

## 要 旨

結核の罹患数，死亡数が減少傾向にあるのに反して，非結核性抗酸菌症（Nontuberculous Mycobacterial Disease，以下 NTM 症）は罹患数，死亡数共に増加している。疫学調査では NTM 症の罹患率は2014年に結核を超えたことが報告され，死亡数は2021年に結核を上回りさらに増加し続けている。NTM は自然環境やヒトの生活環境中に常在しており，感染経路は環境曝露からのエアロゾルが主体となる。NTM の発症には宿主因子が関与しており，高齢，低体重，胸郭異常，免疫抑制剤使用，気管支拡張症，COPD，肺癌，関節リウマチ，胃食道逆流症などがリスク因子として知られている。画像上は，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陰影のいずれかの所見（複数可）を示す。NTM の確定診断には起炎菌の分離，同定と培養陽性であることが必要となる。治療に際し，薬剤感受性検査では，クラリスロマイシンとアミカシンの薬剤感受性を確認することが重要となる。NTM は環境生息菌であるため，典型的な画像所見に加えて，細菌学的な診断基準を満たす必要がある。肺 MAC 症の治療は，マクロライド系薬＋エタンブトールが主体となり，適切な治療を6カ月以上行っても喀痰培養で排菌陰性化が達成されない場合，吸入アミカシンリポソーム製剤（ALIS）を使用する。現時点で，NTM 症は呼吸器のコモンディーズとして診断，治療に臨む必要があり，症状が乏しくても，診断基準に合致する NTM 症については，十分な経過観察を行う必要がある。疫学的な統計について，結核は感染症法により患者発生届け出が行われるため，正確な疫学情報が得られるのに対して，NTM 症に関しては，診断基準に合致する患者数の正確な疫学情報は得られないため推計値にならざるを得ない点については，今後の検討課題である。

## はじめに：

## Takeshi ISOBE

島根大学医学部内科学講座 呼吸器・臨床腫瘍学

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部内科学講座 呼吸器・臨床腫瘍学

結核の罹患数，死亡数が減少傾向にあるのに反して，非結核性抗酸菌症（Nontuberculous

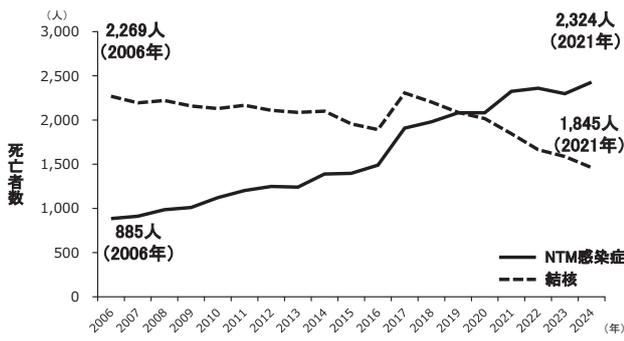


図1：結核およびNTM感染症の死亡者数の推移 (2006～2024年)

Mycobacterial Disease, 以下 NTM 症) は罹患数, 死亡数共に増加している。増加する NTM 症に対応し, 2020年に設立100年の歴史を有する「日本結核病学会」は学会名を「日本結核・非結核性抗酸菌症学会」へ変更したことは注目に値する。疫学調査では NTM 症の罹患率は2014年に結核を超えたことが報告され<sup>1)</sup>, 死亡数は2021年に結核を上回りさらに増加し続けている<sup>2)</sup> (図1)。過去20年間 (1997-2016年) の日本国内の NTM 患者の死亡統計データでは, 60歳以上の高齢者では, 女性の粗死亡率が年々増加傾向であることが明らかにされ, なかでも, 2014から2016年においては, 女性は結核感染症よりも NTM 症の死亡数が上回ることが示された<sup>3)</sup>。本稿では急増する NTM 症について, 疫学と感染源, 診断と治療の最新情報について解説を行う。

#### 疫学と感染源：

NTM の菌種は *Mycobacterium* に属し, コロニーの形成に7日以上を要するものを遅発育抗酸菌と定義し, 7日以内であるものを迅速発育抗酸菌と定義する。日本における肺 NTM 症の原因菌種は2023年の調査では約9割が *M. avium* と *M. intracellulare* を合わせた遅発育抗酸菌の

*Mycobacterium aviumcomplex* (以下 MAC) である<sup>1)</sup>。菌種の国内分布には差があり, 西南日本において *M. intracellulare* の割合が高い。近年, 菌種同定後は診断名を肺 MAC 症とせず, それぞれ肺 *M. avium* 症, 肺 *M. intracellulare* 症とすることが推奨されている。肺 MAC 症に次いで迅速発育抗酸菌である肺 *M. abscessus* 症が6.1%, 遅発育抗酸菌の肺 *M. kansasii* 症が2.5%と続いた。特に, 難治性の肺 *M. abscessus* 症は前回2014年の調査での3.4%から増加しており注目される。

NTM は自然環境やヒトの生活環境中に常在しており, 感染経路は環境曝露からのエアロゾルが主体となる。水系として炊事 (水道水), 入浴 (シャワー, 浴槽), 土壌との接触 (農業, 家庭園芸・家庭菜園) などが環境因子となる。生活環境が原因と考えられる場合, 浴室内のエアロゾル曝露の軽減の指導などが必要となる。NTM 症では基本的にヒト-ヒト感染はなく感染対策は必要ない。しかし医療関連感染などの特殊な状況では非結核性抗酸菌の感染対策が必要となることがある。抗酸菌のもつミコール酸はグルタラールやホルムアルデヒドなどに強く, バイオフィルムを形成することから消毒薬に耐性があることが知られている。従って滅菌・消毒が不十分な場合は医療関連感染が起きうる。血液透析や腹膜透析のカテーテルからの感染, 血管内カテーテル感染, 除細動器などのデバイス挿入, 外科手術における医療器具からの創部感染などが挙げられる。

#### 診 断：

NTM の発症には宿主因子が関与しており, 高齢, 低体重, 胸郭異常, 免疫抑制剤使用, 気管支拡張症, 慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive

pulmonary disease : 以下 COPD), 肺癌, 関節リウマチ, 胃食道逆流症などがリスク因子として知られている。リスク因子を有する患者に, 慢性の呼吸器症状 (咳嗽・喀痰, 血痰・咯血, 息切れ, 胸痛) を認めた際には NTM 症を念頭に置いた鑑別診断が必要である。画像上は, 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陰影のいずれかの所見 (複数可) を示す。NTM 症として頻度の高い肺 MAC 症は, ①結節・気管支拡張型 (中葉・舌区型/Nodular bronchiectasis type : NB 型), ②線維空洞型 (結核類似型/Fibrocavitary type : FC 型), ③孤立結節型, ④過敏性肺炎型, ⑤全身性播種型の 5 つの臨床分類に分けられる。結節・気管支拡張型は, 肺 MAC 症で最も頻度が高く, 近年増加している。基礎疾患のない, 非喫煙・痩せ型・中高年の女性に多い。胸部画像所見では, 中葉・舌区に散布性の粒状影と気管支壁の肥厚・拡張を示す (図 2)。線維空洞型は肺基礎疾患 (COPD, じん肺, 陳旧性肺結核症など) のある, 喫煙・高齢の男性に多い。胸部画像所見では, 上葉を中心に空洞と結節影, 浸潤を示す。肺結核と類似し, “結核類似型” とも呼ばれる。予後不良かつ再燃・再発のリスクが高い。孤立結節



図 2 : 結節・気管支拡張型の画像:  
分枝状陰影の散布, 気管支または  
細気管支拡張所見を認める

型は, 結核腫と同様, 肺癌との鑑別が臨床上重要となり, 検診で胸部異常影から肺癌が疑われ, 外科的切除後の病理診断で明らかになる場合が多い。過敏性肺炎型は非結核性抗酸菌が含まれたエアロゾルを吸入することで過敏性肺炎が発症するもので, hot tub (24時間循環型ジャグジー浴槽) の使用が危険因子と考えられている。Hot tub が清掃や浴槽内の湯の入れ替えが不十分なために MAC に汚染され, ジェット噴流により浴槽水のエアロゾルが生じ, それを吸入することにより発症する。全身播種型は, CD4 陽性リンパ球数が  $50 \sim 100 / \mu\text{L}$  以下の, 後天性免疫不全症候群などの高度な細胞性免疫不全下でみられ, 主に消化管を感染門戸とし, 血行性・リンパ行性に肝, 脾, 骨, 皮膚, リンパ節など, 全身の臓器に感染巣を形成する。抗酸菌検査は塗抹検査⇒培養検査⇒同定検査⇒薬剤感受性検査の順に進められる。一般の検査室では, 培養検査で陽性となれば遺伝子増幅法や市販のプローブを使用した同定キットによる検査を施行し, これらの方法で同定ができない場合は, 質量分析法 (MALDI-TOF MS : マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計) が用いられる。2011年に, 最も頻度の高い MAC 感染症に対する補助診断である血清診断 (キャピリア® MAC 抗体 ELISA) が保険収載された。MAC 抗体は MAC 壁抗原 (glycopeptidolipid (GPL) -core) に対する患者血清中の IgA 抗体を ELISA 法で測定するキットである。GPL は MAC 以外にも *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis* といった菌種に存在するが, 主要な肺感染起因菌である *M. tuberculosis* や *M. kansasii* には存在しない。感度 84.3%, 特異度 100% と高く, 非侵襲的な補助診断法とし

て有用である。画像上の鑑別診断としては、感染対策の面からも肺結核が重要となる。高分解能CTを用いた我々の検討では、NTMでは拡張した気管支に連なる1 cmを超える融合性の陰影が多く認められ、結核と比較して空洞壁が薄く、結節、粒状影は右中葉、左舌区に優位に分布し、一方肺結核では結節影、浸潤影は左右の上葉に優位に分布した<sup>4)</sup>。

### 診 断 基 準：

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・結核学術部会の肺NTM症の診断基準－2024年改訂が用いられる。NTMの確定診断には起炎菌の分離、同定と培養陽性であることが必要となる。NTMは環境生息菌であるため、混入や腐生との鑑別が必要となり、典型的な画像所見に加えて、細菌学的な診断基準を満たす必要がある。今回の改定では暫定的診断基準が提示されたが、暫定的診断基準を満たした後も、検体採取を継続し、国際ガイドラインの診断基準を満たすよう努めることが求められている。

### 治 療 の 歴 史：

日本では1990年代まではNTM症は非定型抗酸菌症と呼ばれ、日本結核病学会では1987年に「非定型抗酸菌症の治療に関する見解」、1998年に「非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998年」を公表している(図1)。当時、NTM症は主として結核専門病院で診療されており、プライマリ・ケアはおろか、呼吸器専門医においても本疾患の理解は進んでいない状態にあった。その背景には、当時NTM症に保険適応のある薬剤は皆無であったことがあげられる。MAC症の治療について、1987年の見解では初回治療として「スト

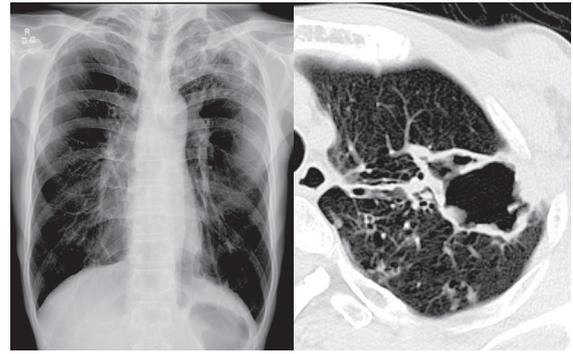


図3：線維空洞型の画像：  
左上葉を中心に空洞と結節影を認める

レプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンのうち1剤の注射とエタンブトール、リファンピシン、イソニコチン酸ヒドラジド、エチオナミド・プロチオナミド、サイクロセリン、ピラジナミドのうち2～3剤の内服を組み合わせた3～4剤併用療法をまず試みる」と記載されている。1998年の見解では初回治療として「ストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンのうち1葉の注射に、エタンブトール、リファンピシンを加えた3葉、あるいはこれにイソニコチン酸ヒドラジドを加えた4葉併用が一般的である」と記載されている。クラリスロマイシンを主薬とした多剤併用療法の良好な効果について述べられているが、保険適応がないことが明記されている。一方で1997年の米国胸部学会(以下ATS)のガイドラインにおいて、クラリスロマイシンまたはアジスロマイシン、リファンピシンまたはリファブチン、エタンブトールの3剤の内服を基本とし、重症例ではアミノグリコシドの筋肉注射を加える化学療法レジメンが、肺MAC症の標準的な治療として世界的には認識されるようになった。2007年にATS/IDSA(米国感染症学会)の公式ガイドラインが公表され、クラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールの3薬剤にアミノグリコシドを加えた多剤併用療法を菌陰性化後1

年以上継続するという勧告がなされた<sup>5)</sup>。2008年に日本においても念願のクラリスロマイシンとリファブチンが保険適応となり、肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008年が公表された。この見解では、肺 MAC 症化学療法の原則はリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの3剤併用療法が基本であり、必要に応じてストレプトマイシンまたはカナマイシンの併用を行うことが明記された。また、成人に対する標準的な用法、用量が記載された。その後、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本呼吸器学会を中心とした活動によって、2011年にリファンピシンとエタンブトール、そして2014年にストレプトマイシンが MAC を含む NTM 症に対する保険適応を取得している。また、2019年に注射用アミカシンが保険審査で認められた。2020年には ATS/ERS (欧州呼吸器学会) /ESCMID (欧州臨床微生物学会) /IDSA より、肺 NTM 症の診療ガイドラインが公表された<sup>6)</sup>。この時点では欧米で標準的な薬剤の使用が一部困難であったが、2020年にアジスロマイシンが保険審査で認められた。2021年にはイミペネム、クロファジミンが保険審査でアブセッサス症に対して認められた。そして、2021年にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液が難治性肺 MAC 症に適応を取得し、標準治療に抵抗性の症例に対して有効性を示す薬剤が日常診療に導入され、臨床現場では非常に期待が持たれている。そのような背景もあり、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本呼吸器学会から、成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂が公表された<sup>7)</sup>。今回の改定では、日本の NTM 症の原因菌の約 9 割を占める *M. avium*, *M. intracellulare* と頻度は少ないが臨床現場で診断後に治療検討が必要となる *M.*

*kansasii*, *M. abscessus* の治療指針が記載された。

### 肺MAC症の治療：

肺 MAC 症の治療は、マクロライド系薬+エタンブトール+リファンピシンの3剤併用で行う。キードラッグはマクロライドはクラリスロマイシンが使用されてきたが、錠剤数が多く、薬剤相互作用の観点からはアジスロマイシンを最初から用いる方法も推奨されている。リファンピシンはマクロライドの血中濃度を下げる方向に作用するため、今回の治療指針においても、「リファンピシン忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではリファンピシンを減量、さらに除くことも検討する」と明記されている。今回の治療指針で、結節気管支拡張 (NB) 型の肺 MAC 症に対して週3回投与法 (B 法) が選択肢として記載されている。これは国際的にも推奨されている治療法であり、軽症の場合には毎日の内服と遜色ない。線維空洞 (FC) 型については、基本的に毎日の内服が推奨される。重症例、空洞例、難治例にはアミノグリコシドの投与を行う。通常、アミカシン

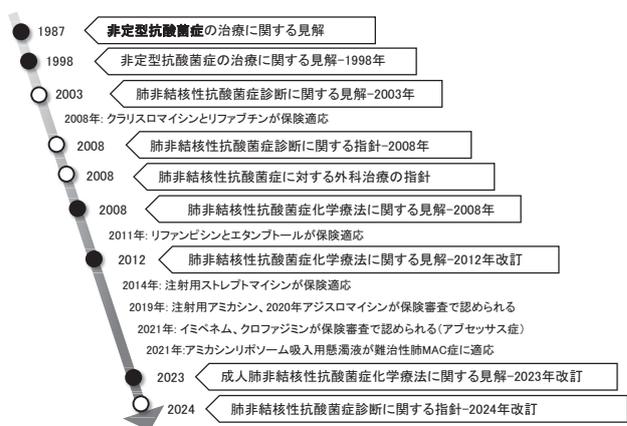


図4：日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本呼吸器学会からの非結核性抗酸菌症の診断、治療に関する見解の歴史

を用いることが多い。肺 MAC 症における静注アミカシンの使用目安は3～6カ月である。適切な治療を6カ月以上行っても喀痰培養で排菌陰性化が達成されない場合、吸入アミカシンリポソーム製剤 (ALIS, 商品名アリケイス) を使用する。治療に際し、薬剤感受性検査では、CAM と AMK の薬剤感受性を確認することが重要となる。

### お わ り に

NTM 症は呼吸器のコモンディーズとして診断、治療に臨む必要がある。症状が乏しくても、診断基準に合致する NTM 症については、経過観察が途切れることが無いように、患者教育を行

う必要がある。また、高齢化が進む日本においては、治療開始のタイミング、治療後の副作用管理と服薬指導が重要となる。また、浴室や土壌など、家庭環境、生活環境からの菌の暴露についての指導など、多職種による介入が求められる疾患であるという認識を持って取り組む必要がある。最後に、疫学的な統計について、結核は感染症法により患者発生届け出が行われるため、正確な疫学情報が得られるのに対して、NTM 症に関しては、診断基準に合致する患者数の正確な疫学情報は得られないため推計値にならざるを得ない点については、今後早急に解決すべき検討課題である。

### 文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116.
- 2) 厚生労働省. 人口動態調査/人口動態統計 確定数 死亡 (2006～2024年)
- 3) Harada K, Hagiya H, Funahashi T, et al. Trends in the nontuberculous mycobacterial disease mortality rate in Japan: A nationwide observational study, 1997-2016. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: e321.
- 4) Miura K, Nakamura M, Taooka Y, et al: Comparison of the chest computed tomography findings between patients with pulmonary tuberculosis and those with Mycobacterium avium complex lung disease. *Respir Investig.* 58: 137-143. 2020  
American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367.
- 6) 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: 2000535.
- 7) 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 — 2023年改訂 —. 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会. *結核* 2023; 98: 177.