

2. 肺非結核性抗酸菌症の診療—最新の知見と今後の展望—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学

迎 寛

Key words : 肺非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium abscessus*, 混合感染

はじめに

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) は結核菌および、らい菌を除く抗酸菌の総称であり、難治性の慢性呼吸器感染症を引き起こす。結核患者は減少傾向にある一方で、肺NTM症の患者数は世界的に増加している。2020年に国際ガイドライン¹⁾が改訂され、本邦においても2023年に「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」²⁾が改訂された。また、注射用アミカシン (AMK)、アジスロマイシン (AZM)、イミベネム (IPM)、クロファジミン (CFZ) など、従来適応外使用されていた薬剤についても、社会保険診療報酬支払基金の審査事例として上記薬剤が保険審査上認められるようになった。さらに、2021年には難治性の肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対して、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) が適応を取得した。このように肺NTM症診療を取り巻く環境は着実に変化している。本講演では肺NTM症の診療における最新の知見について概説する。

1. NTMの特徴

NTMは結核菌やらい菌と異なり、特定の菌種、特殊な病態を除いてヒト-ヒト感染を起こすことはない。NTMは水道水や土壌に存在し、エアロ

ゾル化したNTMを吸入することで感染が成立する。肺NTM症患者は増加傾向にあり、2014年の調査では人口10万人あたりの罹患率は2007年の5.7人から2014年の14.7人と約2.6倍増加している(図)³⁾。日本は世界でも肺NTM症の罹患率が高い国に属し、気候や入浴習慣、医療機関へのアクセスやCT撮影が比較的容易なこと、抗GPL-core IgA抗体 (抗MAC抗体) を含めた検査体制の充実などが要因と考えられる。

日本では肺NTM症の約80%がMAC症であるが、近年 *M. abscessus* 症の増加が報告されている。MACは *M. avium* と *M. intracellulare* の2種から構成され、近年その特徴が異なることが明らかになってきた。*M. avium* は主に水との関連が指摘されている一方で、*M. intracellulare* は土壌との関連が示唆されている。MAC内の比率として、東日本では *M. avium* が、西日本では *M. intracellulare* が高い。また、*M. intracellulare* は *M. avium* と比較して空洞を形成しやすく、予後も不良とされる。*M. abscessus* はさらに *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii* の3亜種に分類され、特に *M. abscessus* と *M. bolletii* にはマクロライド誘導耐性をもたらす *erm* (41) 遺伝子が存在し、治療抵抗性である。

肺NTM症は画像所見から主に2つの病型に分類される。1つは、気管支拡張や小葉中心性粒状影を伴う結節・気管支拡張型であり、もう1つは広範な空洞性病変や肺構造の破壊を伴う線維空洞型である。空洞を有する症例の予後は不良

略歴は135頁に記載

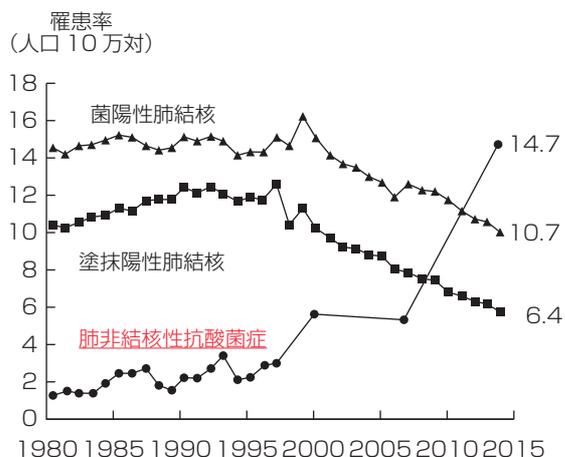


図. 肺NTM症の罹患率の推移 (文献3より引用, 作成)

であり、診断後すぐに治療を開始することが推奨されている。

2. 肺NTM症の診断

肺NTM症の診断は、臨床症状、画像所見、そして微生物学的所見の3つの要素を満たす必要がある^{1,2)}。患者は慢性の咳嗽、喀痰、呼吸困難、倦怠感などの症状を呈するが、これらは他の慢性呼吸器疾患の症状と類似し、肺NTM症に特異的なものはない。また、NTMは環境中に広く存在しており、喀痰から1度のみ検出されることが必ずしも感染を意味するものではない。NTMの微生物学的診断には、2回以上の喀痰培養陽性または1回の下気道検体での培養陽性が必要である。しかし、喀痰が採取できない患者も多く、近年肺NTM症の診断における胃液検査の有用性が示されている。また、喀痰培養が1回陽性かつ抗MAC抗体陽性の症例では、肺MAC症の陽性的中率が95%以上という報告もある。

菌種の同定は主にMALDI-TOF MSによって行われている。しかし、特に*M. intracellulare*と*M. chimaera*、および*M. abscessus*と*M. massiliense*との鑑別には限界があり、遺伝子解析を要する。研究用試薬ではあるが、*M. abscessus* complexの菌

種や*erm* (41) 遺伝子型を判別できるキットも利用可能である。

NTMの薬剤感受性試験については、マクロライドとAMKの感受性が臨床経過と相関する^{1,2)}。薬剤感受性試験には、遅発育菌と迅速発育菌の両菌で異なるキットを用いるため、菌種に応じた適切な検査が求められる。

3. 肺NTM症の治療

肺NTM症と診断された患者すべてが直ちに治療を要するわけではない。治療適応の判断は、菌種、年齢、症状および画像所見の経過、基礎疾患や推定される予後、患者の希望や理解度などに基いて行う。ただし、線維空洞型や病変が広範な症例、血痰などの症状が著しい症例、排菌量が多い症例などでは診断後すぐに治療を開始する必要がある。一方で、高齢者や病変が軽微で自覚症状がなく、排菌量の少ない症例、併存疾患の予後が不良な症例などでは経過観察が選択肢にあげられる。

近年、肺NTM症の予後を予測する指標としてBACESスコアが提唱されている⁴⁾。これは低BMI (18.5 kg/m²未満)、65歳以上(Age)、空洞形成(Cavity)、血沈亢進(ESR: 男性15 mm/h以上、女性20 mm/h以上)、男性(Sex)にそれぞれ1点ずつを付与し、合計で予後を評価するスコアである。スコアの高い症例では長期予後が不良となるため、治療導入の判断に使用できる。

治療内容は菌種によって異なる。肺MAC症では、病型に応じて治療レジメンが異なる。空洞のない結節・気管支拡張型ではクラリスロマイシン(CAM)もしくはAZMにエタンブトール(EB)とリファンピシン(RFP)を加えた3剤で治療を開始する(表)^{1,2)}。EBはマクロライドの耐性化を抑制することが示唆されており、有害事象に伴う中断を減らすことが肺MAC症の予後の改善につながる。ガイドラインでは従来の連日投与に加え、週3回投与も選択肢として追加され、有害事象に伴うEBの中断を減らすことが

表. 肺MAC症の治療レジメン (文献2より引用, 作成)

病型	治療レジメン	
・空洞のない結節・気管支拡張型 (重症は除く)	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法: 連日投与 CAM 800 mg or AZM 250 mg EB 10~15 mg/kg (750 mgまで) RFP 10 mg/kg (600 mgまで)	B法: 週3回投与 CAM 1,000 mg or AZM 500 mg EB 20~25 mg (1,000 mgまで) RFP 600 mg
・線維空洞型 ・空洞のある, もしくは重度の結節・気管支拡張型	A法+治療初期(3~6カ月)に以下のいずれかを併用する ・SM 15 mg/kg以下 (1,000 mgまで) 週2~3回筋注 ・AMK 15 mg/kg連日 or 15~25 mg/kg 週3回* (50歳以上の場合8~10 mg/kg週2~3回, 500 mgまで)	
・難治例(多剤併用療法を6カ月以上実施しても効果不十分)	A法に以下のいずれかを併用する ・ALIS 590 mg/日吸入 ・SM筋注もしくはAMK点滴*	

*TDMを実施, 目標ピークは25~35 mg/l (連日), もしくは65~85 mg/l (週3回投与)
RFPは忍容性が低ければ減量もしくは中止も検討

示されている。空洞を伴う結節・気管支拡張型や線維空洞型の症例では、治療初期の3~6カ月にアミノグリコシドを併用することが推奨されている。また、多剤併用療法を6カ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な難治例に対しては、ALISの追加が推奨される。

肺M. abscessus species症の治療には、迅速発育菌に対応した感受性試験を行い、マクロライドの感受性やerm (41) 遺伝子の活性と獲得耐性の有無を確認する。マクロライド感受性を示す場合は、AMK, IPMの点滴に加え、マクロライドとCFZの併用を行う^{1,2)}。治療導入は4週間以上継続し、その後はマクロライドとCFZの2剤による維持療法へと移行する。重症例では維持期にもAMKの点滴を追加し、CFZの忍容性がない症例では感受性結果を参考にシタフロキサシン(STFX)などを検討する²⁾。一方で、マクロライド耐性の肺M. abscessus species症では手術を含めた集学的治療が可能な施設への紹介が望ましい。初期治療ではAMK, IPMの点滴にCFZを加えるが、感受性検査を参考にSTFXやリネゾリド(LZD)などの追加を考慮する。維持治療ではCFZに加えてSTFXやLZDを投与するが、これらの薬剤は日本国内では保険適用外であるため、注意

が必要である。

肺NTM症の治療期間については、国際ガイドラインでは喀痰培養で排菌陰性化を確認してから12カ月以上の治療継続が推奨されている¹⁾。一方で、本邦からの報告では排菌陰性化から15カ月以上治療を継続した群において、再燃率が有意に低いことが示されている。

肺NTM症は排菌陰性化後に再排菌することが多く、再排菌した菌の遺伝子を調べた結果、約3/4の症例が再燃ではなく再感染していることが判明した⁵⁾。そのため、再感染のリスクを低減するため、患者へと生活指導を行うことが重要である。

4. 肺NTM症の治療に関する最新の知見

16SrRNA遺伝子解析法により、肺NTM症において複数菌の混合感染が予後を悪化させることが明らかになってきた。気管支洗浄液の細菌叢解析の結果、13%の患者で複数のNTM菌種が同時に感染していることが判明した⁶⁾。単独感染群と比較して、複数NTM菌種感染群では治療開始6カ月後の時点で臨床症状および画像所見の改善が有意に不良であった。また、肺NTM症と気管支拡張症患者における気管支洗浄液での網羅的

細菌叢解析では、肺NTM症患者では気管支拡張症患者と比較して嫌気性菌の検出率が有意に高く、特に*Prevotella*属が肺NTM症群で41%と高率で混合感染していることが判明した⁷⁾。これらの臨床研究から得られた知見の病態を明らかにするために、in vitroの解析に加えて、マウスモデルを用いたin vivoの解析を行っている。

近年、肺NTM症に慢性肺アスペルギルス症(CPA)が高率に合併し、予後を悪化させることが明らかにされている。CPAの治療には主にアゾール系抗真菌薬が用いられるが、RFPと相互作用を有するため併用できず、標準治療による治療が困難となる。また、肺NTM症の存在により画像所見の悪化が肺NTM症によるものかCPAの合併によるものかの判断が難しく、診断や治療に難渋する症例も多い。CPAの診断には血清アスペルギルスIgG抗体が有用であり、2024年から日本でも使用可能となったため、今後はCPA合併例が適切に診断されることが期待される。当科でも肺NTM症とCPA合併例についての基礎的検討や、新規治療法の探索的研究も行っている。

おわりに

肺NTM症の患者は増加傾向にあり、一般内科医が診療する機会が増加すると予想される。2024年には10年ぶりに全国調査が実施され、罹患率やその他の疫学情報が更新される予定である。肺NTM症患者の増加に伴い、すべての症例を呼

吸器内科医が診療することは困難である。そのため、病状が安定している患者については一般内科医によるフォローを行い、自覚症状や画像所見の悪化時には速やかに専門医へと紹介する体制を整えることが求められる。肺NTM症の治療選択肢は増えており、適切な治療を適切な時期に受けられる様な地域連携の構築・強化が、今後の肺NTM症診療の課題である。

文 献

- 1) Daley CL, et al: Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis 71: e1-e36, 2020.
- 2) 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: 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—. Kekkaku 98: 1-11, 2023.
- 3) Namkoong H, et al: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis 22: 1116-1117, 2016.
- 4) Kim HJ, et al: BACES Score for Predicting Mortality in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 203: 230-236, 2021.
- 5) Wallace RJ, et al: Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. Chest 146: 276-282, 2014.
- 6) Naito K, et al: Coinfection With Multiple Nontuberculous Mycobacteria as a Possible Exacerbating Factor in Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis: Clone Library Analysis Using the 16S Ribosomal RNA Gene. Chest 158: 2304-2313, 2020.
- 7) Yamasaki K, et al: Possible role of anaerobes in the pathogenesis of nontuberculous mycobacterial infection. Respiriology 20: 758-765, 2015.