近年問題になっている新興・再興感染症・One Healthとしての感染症

非結核性抗酸菌症

旭川医科大学名誉教授/慶友会吉田病院

大崎能伸（おおさきよしのぶ）

1．非結核性抗酸菌について

非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）は、結核菌とらい菌を除いた抗酸菌群の総称である。自然界には180種類以上の非結核性抗酸菌が存在する。その中には、乳牛、肉牛農家を悩ませるヨーネ病のようにヒト以外の哺乳類での伝染性病原菌も含まれる。我が国での呼吸器感染症で遭遇する機会が多い病原性非結核性抗酸菌はアビウム（*Mycobacterium avium*）、イントラセルラーレ（*M.intracellulare*）、カンサシ（*M.kansasii*）、アブセッサス（*M.abscessus*）などである。アビウムとイントラセルラーレはヒトの肺非結核性抗酸菌症の80-90％を占め、性状が類似することからMAC（*M.avium complex*）とまとめられることがある。我が国では、罹患率が人口10万人あたり10未満となってきた結核とは対照的に、肺非結核性抗酸菌症は増加している。2007年から2014年の７年間の調査では肺非結核性抗酸菌症の罹患数が2.6倍に増えていて、推定罹患率は人口10万人あたり14.7に達している。米国は5.5、オーストラリアは3.2である。

結核はヒト-ヒト感染で飛沫核によって伝播される伝染病である。感染源を突き止めて、病原菌の伝播を阻止することで蔓延を防ぐことができる。また伝搬様式だけではなく、結核菌の生体内での生態についてもよく研究されている。結核菌は細胞外皮の脂質含有量が多いのみならず、様々なペプチドを産生することで生体内での免疫から逃避して、形成された肉芽病巣やマクロファージ内で生きながらえることができる。自己免疫疾患に用いる生物学的製剤や、免疫チェックポイント阻害剤などによって細胞性免疫が減弱すると、肉芽組織が崩壊することで菌が散布されることが示されている。また、同一患者内での結核菌はモノクローンであったと報告されており、同一の菌が時をおいて再燃すると考えられている。それに対して、非結核性抗酸菌症は米国での嚢胞性肺線維症患者の報告を除いて、ヒト-ヒト感染は疫学的に否定されている。

非結核性抗酸菌は、自然界の土壌、水系、浴槽、シャワー、ハウスダスト内などに生息する環境生息菌であり、これらの環境から感染すると考えられている。非結核性抗酸菌の生体内での生態については、結核菌の場合と異なりよく理解されていない。肺非結核性抗酸菌症患者の継時的な検討では、分離される非結核性抗酸菌がポリクローンであったことが報告されている。結核菌のように同一菌が肺内で感染し続けるのではなく、非結核性抗酸菌では環境からの感染を繰り返す可能性が示されている。非結核性抗酸菌症の診療では、浴室の排水口、シャワーヘッドなどの水回りを清潔に保つことや、農作業やガーデニング時のN95マスクの着用などを含めた生活環境の整備で罹患率や再発率を下げることができるとされている。

2．肺非結核性抗酸菌症の診断

重症化していない肺非結核性抗酸菌症では、そのほとんどが胸部画像により発見される。しかし、胸部画像上は典型的な肺非結核性抗酸菌症と思われる症例でも、感染症としての活動性があるかないか、さらには、本当に肺非結核性抗酸菌症なのかなどの診断は難しい。日本結核・非結核性抗酸菌症学会では日本呼吸器学会と共同で「肺NTM症の診断基準」を公開している。この診断基準では、胸部画像診断と細菌学的診断を満たした場合に肺非結核性抗酸菌症と診断するとしている。実際の臨床では、胸部画像で肺非結核性抗酸菌症を疑われて呼吸器外来を受診し、喀痰検査により２回陽性を確認する流れになろう。２回の検査の間隔は、保険診療の制約もあるので、異なった月に行うことが勧められている。喀痰が出ないため喀痰検査ができないような例では気管支鏡検査を考慮するが、高齢化している患者も多く、どのような症例に気管支鏡を行うのか迷う場合も多い。

肺非結核性抗酸菌症では、副作用が懸念される多剤併用療法を１年以上、場合によっては数年以上行うことになるために、治療開始前の確実な診断が必要である。非結核性抗酸菌は環境常在菌でもあるので、喀痰から分離された場合でも肺内病変の病原菌として確実かどうかを確認することが重要である。十分な治療が行われない場合は、耐性菌を誘導して難治化しやすい。診断が不確実な例での試験的治療は行われるべきではなく、やむを得ずに診断基準を満たさないで治療を始めざるを得ない場合には、年余の多剤併用療法を行う根拠を明確にしておく必要がある。「肺NTM症の診断基準」では、これらの問題点が記載の背景に含まれているのであろう。また、非結核性抗酸菌の肺内での生態に関する研究が限られていること、発症機序や個々の症例の経過が複雑であることなどが、結核のガイドラインに比べて肺非結核性抗酸菌症のガイドラインの作成が遅れている原因でもある。

血清中のMAC壁抗原（glycopeptidolipid-core）に対するIgA抗体（抗MAC抗体）を測定することができる。抗MAC抗体はMAC症に特異的な血清診断として用いることができるが、抗MAC抗体陽性で排菌しない症例も存在する。現状での抗MAC抗体の測定は、肺MAC症の診断の補助的な立ち位置で、これのみで活動性の肺MAC症と診断したり、治療効果の指標にしたりするまでのコンセンサスは得られていない。

３．肺非結核性抗酸菌症の治療

肺非結核性抗酸菌症の治療では、自覚症状の改善と、病状の進行を防ぐことで長期予後を改善することを目的とする。しかし、他の呼吸器感染症と異なって、肺非結核性抗酸菌症の治療では診断した症例の全てに迅速な治療の介入が必要とはされない。慢性疾患である肺非結核性抗酸菌症では経過の個人差が大きく、約10％の症例では無治療で自然に排菌しなくなると報告されている。さらに、現在のキードラッグとされるマクロライドを含んだ多剤併用療法を行なっても治療の成功率は60％にすぎないと報告され、排菌しなくなってから最低１年治療を継続した症例でも５年以内に約半数が再排菌するという報告もあるように再発する症例は多い。また、標準療法が６か月以上行われた症例は42％に過ぎず、標準治療を始めた27％で治療が変更されたと報告されている。これは、標準治療薬の副作用によること、治療効果が実感できないなどが大きな理由であると思われる。したがって、治療の介入を行うかどうか十分に検討し、治療する場合は有効な薬剤を用いて菌の陰性化を目標とし、菌が陰性化した場合はその後１年以上継続するように計画する。菌が陰性化せず、治療効果がよくわからない症例では数年以上にわたって治療が継続される場合がある。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会では、診断後に早期に治療を始めた方が良いのは、血痰・喀血がある、空洞形成がある、高度な気管支拡張がある、病変が一側肺の１/３を超える、喀痰塗抹菌量が２＋以上などの症例としている。治療開始の時期については症例に応じて個別化される。一方、上記に当てはまらない症例では経過の観察が可能としている。空洞病変を認めない症例が増悪するまでの平均期間が５-８年とされるため、75歳以上の症例では排菌していてもQOLの低下などを考慮して治療しない場合もある。このような症例では、栄養状態の管理を含めた支持療法を検討する。

４．肺非結核性抗酸菌症の治療薬

肺非結核性抗酸菌症に対する治療は、マクロライド系、リファマイシン系にエタンブトール15mg/kg（750mg/日まで）を加えた３剤を併用する多剤併用療法が基本である。ただし、中等症までの結節・気管支拡張型の症例に対してはクラリスロマイシンとエタンブトールの２剤治療が許容されている。クラリスロマイシン単独での治療は耐性化を誘導するので禁忌とされている。

多剤併用療法でのマクロライド系ではクラリスロマイシン15-20mg/kg（400mgを１日２回）を用い、2020年からはクラリスロマイシンをアジスロマイシン250mg/日の連日、または500mgを週３回に変更できるようになった。リファマイシン系はリファンピシン10mg/kg（600mg/日まで）で使用するが、リファブチン（150mgから始めて300mg/日まで）に変更しても良い。

重症例や内服薬で効果が乏しい症例では、上記の３系統の併用療法にアミノグリコシドを加える。特に、空洞を形成する症例や重度の気管支拡張を伴う症例では予後がよくないため、初期からアミノグリコシドを加えた４剤併用療法が勧められている。ストレプトマイシンまたはカナマイシン15mg/kg以下（1,000mgまで）を週２回または３回筋注する。2019年からはストレプトマイシン/カナマイシンに変えてアミカシン15mg/kgの週２回から３回静注に変更できるようになった。肺非結核性抗酸菌症に対するアミカシンは標準治療が困難な例や、二次治療以降での使用に限られている。アミノグリコシドによる治療の期間は、結核ではガイドライン上は２か月であるが、肺MAC症では治療効果に有意差が見られるのは３か月以降とされることから、３か月から６か月と結核よりも長期間使用される。

肺非結核性抗酸菌症でのキノロン薬は、シプロフロキサシンおよびその他のフルオロキノロン剤のカンサシ症以外の肺非結核性抗酸菌症、特に肺MAC症への使用については、その評価は確立していないので現時点での使用は推奨されていない。

2021年にアミカシン硫酸塩吸入用製剤（amikacin liposome inhalation suspension: ALIS）の製造販売が承認された。ALISは肺MAC症の治療薬として開発された。日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会では、２剤以上の併用療法を６か月以上実施しても排菌が続く肺MAC症例に対して日本結核・非結核性抗酸菌症学会認定医あるいは日本呼吸器学会専門医の管理・指導のもとで治療を行うように使用指針を定めている。ALISは多剤併用療法の一部として加える薬剤であり、アミカシンに耐性のMACの場合は原則使用できない。

エタンブトールによる治療では視力障害、ストレプトマイシンでは聴力障害という重篤な副作用をはじめとして、肺非結核性抗酸菌症治療は長期にわたるためさまざまな副作用が発生する可能性があるので、専門医科の定期受診を含めた予防策を検討する。

５．結核低蔓延国への足跡

自然界には多くの抗酸菌が存在するが、そのう

ち結核菌（*M.tuberculosis*）、非結核性抗酸菌の一部、らい菌（*M.leprae*）がヒトに病原性を持つ。抗酸菌は胃液から分離されることもあるので、酸に耐性を持つことが名前の由来と誤解されやすいが、抗酸菌の脂質がアニリン系色素で染色されると酸で脱色されにくいというのが命名の由来である。結核は、エジプトのミイラから典型的な結核の痕跡が見つかるなど、人類の歴史とともにある疾患である。結核菌の起源は73,000年前の中央アフリカまで遡ることができ、人類の移動とともに世界に広がっていった。

我が国では、鳥取県の海岸沿いで発見された弥生時代後期の青谷上寺地遺跡で発掘された約1,800年前の２点の人骨に残る脊椎カリエスが最古の結核症例である。縄文時代の遺跡からは結核の痕跡が発見されていないことから、結核は大陸から弥生時代に我が国に渡来人と共に侵入したとされている。青谷上寺地遺跡では100体分を超える老若男女の人骨が発掘されており、そのうち10体分に武器などによる殺傷痕が見られている。理由はわからないが、ここでは集団殺戮があったと考えられている。それまでは、脊椎カリエスは古墳時代後期のもの３点が、千葉県城山三号墳、東京都鵜の木第一号墳、宮崎県旭台地下式横穴墓で見つかっていた。青谷上寺地遺跡の脊椎カリエス症例はこれらを約400年遡ることになった。その後、結核は身をひそめ、江戸時代の人骨に結核の痕跡を見ることは稀であった。明治以降の人口増加、人口密度の上昇、社会環境の変化などに伴って国民病とも言われる大流行を引き起こした。

1919年の我が国での結核死亡数は約140,000人で人口10万人対死亡率は250を超えていた。日本結核病学会（現日本結核・非結核性抗酸菌症学会）は1923年に設立され、北里柴三郎が第一回総会・学術講演会の会長を務めた。結核の高い死亡率は1940年まで維持されたが、諸先輩の尽力、および、我が国で開発された胸部間接撮影法、凍結乾燥BCGワクチンやカナマイシンの普及などもあって、その後減少に転じた。人口10万人あたりの罹患率は1951年では700近くで、死亡率は110を超えていた。2022年には我が国の結核罹患率が10未満となり、ようやく結核蔓延国から低蔓延国となることができた。しかし、世界にはフィリピン、レソト王国、中央アフリカのようにいまだに罹患率が500を超える国がある。

記載にあたり参考にした文献

※より良く理解するためには、下記文献をご参照ください。

佐々木結花編　結核・非結核性抗酸菌症を日常診療で診る。羊土社、2017。

第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会講演集/旭川　結核；97，2022.

門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦編　呼吸器疾患最新の治療2021-2022。南江堂、2021。

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報告。

https://www.kekkaku.gr.jp/medical_staff/

佐々木結花。非結核性抗酸菌症。日本内科学会雑誌;110:1092-1098，2021.

森本耕三。肺非結核性抗酸菌症の治療の問題点と今後の戦略。日本化学療法学会雑誌，67;182-186，2019。

長谷川直樹。非結核性抗酸菌症の診断と治療。日本内科学会雑誌;110:1815-1822，2021.

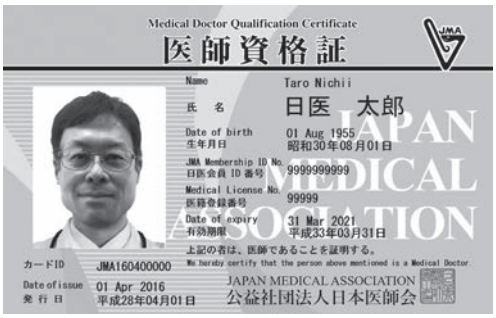
非結核性抗酸菌症診療マニュアル。日本結核病学会編。医学書院、2015。

非結核性抗酸菌症。結核:96;119-123，2021.

井上貴央著　青谷の骨の物語。今井書店鳥取出版企画室、2009。

「医師資格証」を持ちましょう

診療情報提供書等へのＨＰＫＩ電子署名に対応しています



＜問い合わせ先＞

北海道医師会　事業第一課

TEL 011-231-7661

http://www.hokkaido.med.or.jp/doctor/credential.html

日本医師会電子認証センター

http://www.jmaca.med.or.jp/

『医師資格証』はHPKI（保健医療福祉分野公開鍵基盤）の枠組みを使った日本医師会認証局が発行する医師資格を証明するカードです