



2023年10月9日放送

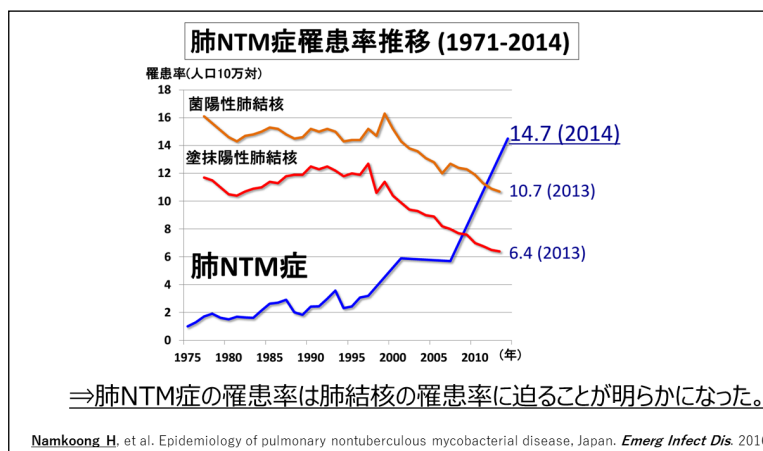
「非結核性抗酸菌症に対する治療のポイント」

慶應義塾大学 感染症学専任講師 南宮 湖

非結核性抗酸菌 (NTM) 症

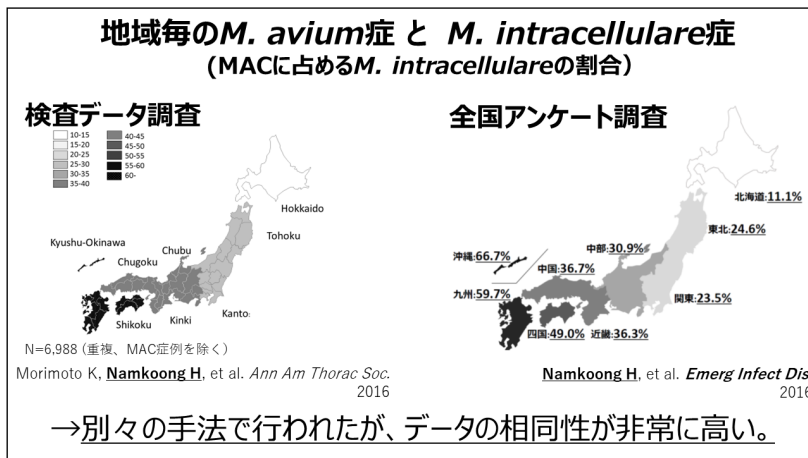
NTMは結核菌群とらい菌を除いた約200種類以上の抗酸菌の総称で、水や土壌等に常在する弱毒菌です。ヒトからヒトへは基本的に感染しないとされるものの、NTM症の感染者数は特に成人において米国をはじめとする世界中、先進国で増加傾向にあると報告されています。NTM症は、皮膚・軟部組織の感染症や免疫不全を背景とした播種性NTM症を引き起こすこともあります。日常臨床では慢性呼吸器疾患として遭遇する機会が圧倒的に多くなっています。臨床症状は、咳嗽や喀痰などの呼吸器症状に加え、体重減少や微熱などの全身症状が挙げられます。ただし、これらの自覚症状を認めず、胸部単純X線や胸部CTなどの胸部画像検査を契機に発見される患者さんも増えています。

臨床現場において肺NTM症の顕著な増加が実感されてきましたが、日本においては、NTM症は感染症法の指定疾患ではないため、疫学的に正確な把握は長らく困難でした。そこで我々のグループは、2014年に全国800以上の病院を対象にアンケート方式による肺NTM症の全国的疫学調査を実施しました。その結果、肺NTM症罹患率は人口10万人当たり年14.7人と判明し、日本は世界の中で最も肺NTM症の罹患率が高い国であると示唆されました。また、肺NTM症の罹患率が既に肺結核の罹患率を超えていることも明らかになっています。



NTM症の中で、最も頻度が高い *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の原因菌は、

*M. avium*と*M. intracellulare*に大別されます。肺 *M. avium* 症の罹患率は東に行くにつれてより高く、肺 *M. intracellulare* 症の罹患率は西に行くにつれてより高い傾向がみられ、両者の分布が地域間で異なることが明確に示された点は大変興味深いです。この疫学的事実は、肺 MAC 症が環境要因に影響される呼吸器感染症であることを示す重要な知見です。



肺 NTM 症の臨床症状は無症状から緩徐に進行する例が多いのですが、中には重症化し呼吸不全に至る例もあります。さらに、死亡者数も結核を上回ることが判明しました。以上のことから、肺 NTM 症は決して軽視できず、公衆衛生上、まさに重要な呼吸器感染症であるといえます。さらなる知見の集積が求められる一方、本疾患の疫学的な把握は医療従事者・研究者の努力に委ねられている現状があり、今後、公的な機関の継続的なサポートがより一層必要です。

新たな診療ガイドラインと吸入薬の登場

肺 NTM 症の主な診療ガイドラインとして、長らく 2007 年の ATS/IDSA のステートメント、および日本結核病学会（当時）と日本呼吸器学会による「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解——2012 年改訂」が使用されてきました。これらのガイドラインを参考に、肺 MAC 症の化学療法としてリファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) の 3 薬剤による多剤併用療法が基本とされます。重症例では上記の化学療法に加え、アミカシン (AMK) の点滴注射やストレプトマイシン (SM) の筋注が行われてきました。

2020 年に ATS/ERS/ESCMID/IDSA の肺 NTM 症の診療ガイドラインが発表され、肺 NTM 症診療は新たな展開を見せています。その中には、日本においてはアジスロマイシン (AZM)、イミペネム (IPM)、クロファ

肺MAC症の治療 An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020			
病型	薬剤数	薬剤	頻度
NB type	3剤	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) リファンピシン(リファブチン) エタンブトール	週3回
FC type	3剤以上	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) リファンピシン(リファブチン) エタンブトール アミカシン静注	毎日 (アミノグリコイドは週3回でも良い)
治療抵抗性	4剤以上	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) リファンピシン(リファブチン) エタンブトール アミカシン静注もしくは アミカシンリボソーム吸入用懸濁液	毎日 (アミノグリコイドは週3回でも良い)

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.

ジミン（CFZ）が保険審査上認められることになったことに加え、2021年にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（amikacin liposome inhalation suspension：ALIS）が難治性肺MAC症に適応承認されました。これらの経過を踏まえて、日本結核・非結核性抗酸菌症学会と日本呼吸器学会より「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」が発出されました。

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 —

表1 肺MAC症の治療	
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日投与 CAM 1000 mg or AZM 500 mg EB 20～25 mg/kg (1000 mgまで) * RFP (600 mg)
• 線維空洞型 • 空洞のある結節・ 気管支拡張型 • 重度の結節・気管 支拡張型	A法+治療初期（3～6カ月）に以下を併用する • SM 15 mg/kg以下（1000 mgまで）週2～3回筋注 あるいは • AMK 15 mg/kg連日 or 15～25 mg/kg週3回点滴、TDMで調節 (50歳以上の場合8～10 mg/kg週2～3回、最大500 mgまで、TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討
• 難治例（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 患者）	A法に以下のいずれかを併用する • ALIS 590 mg/日吸入 あるいは • SM 15 mg/kg以下（1000 mgまで）週2～3回筋注 あるいは • AMK 15 mg/kg連日 or 15～25 mg/kg週3回点滴、TDMで調節 (50歳以上の場合8～10 mg/kg週2～3回、最大500 mgまで、TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討

*RFP 忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する（付記のRFPの項を参照）。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量（400～600 mg）を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量（300 mg～450 mg）を考慮する。

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

Kekkaku Vol. 98, No. 5, 2023

肺MAC症の標準治療

この見解には、わが国における肺MAC症に対する標準治療のレジメンとしてCAM、EB、RFPに加えて、AZMやALISが導入されています。

また、空洞がなく、重度の気管支拡張所見がない結節・気管支拡張型(NB型)には連日投与だけでなく週3日の間欠治療も選択肢とします。マクロライドとしてはCAMのほかAZMも選択肢に加えます。EBの投与量は、連日治療の場合には15 mg/kgを超えないようにします。添付文書の記載に従い、間欠治療の場合にはEBの投与量は最大1000 mgとなりますが、現在同投与量を用いた前向き試験が進行中で、結果が待たれます。

2020年に発出された国際ガイドラインでは、マクロライド感受性肺MAC症にはCAMよりもAZMを含むレジメンが推奨されています。その理由として、両者の排菌陰性化達成率は同等でしたが、AZMのほうが①忍容性が高い②薬物相互作用が少ない③内服錠剤が少ない④1日1回投与である⑤コストが低い一などが挙げられています。日本においては審査事例通知文の留意事項には、AZM単剤で治療しない、第一選

択薬とする場合には原則として CAM を検討した後に投与することとされています。実臨床ではこれらの点を考慮し、利点が大きい場合に AZM の使用を検討します。なお、AZM の長期使用に関してわが国からの報告は限られており、今後の報告が待たれます。

肺MAC症にはアジスロマイシンか、クラリスロマイシンか？

CQ: 新規に診断されたマクロライド感受性の肺MAC症ではアジスロマイシンを含むレジメンで治療すべきか、クラリスロマイシンを含むレジメンで治療すべきか？

Recommendation:

1. マクロライド感受性の肺MAC症患者では、クラリスロマイシンベースのレジメンよりもアジスロマイシンベースの治療レジメンを推奨する。

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.

アジスロマイシンがクラリスロマイシンに比べて

<ul style="list-style-type: none"> ・ 苦味がない ・ 忍容性高い ・ 薬物相互作用が少ない ・ 服薬錠数が少ない ・ 服薬回数が少ない ・ 有効性に有意差なし 	}	Yeates RA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 34:400-405, 1996. Schembri S, et al. Brit Med J 346:f1235, 2013. Gluud C, et al. Cardiology 2008; 111:280-287, 2008. Hansen MP, et al. Cochrane Database Syst Rev 1:CD011825, 2019. Brown BA, et al. Clin Infect Dis 24:958-964, 1997. Wallace RJ Jr, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 16:215-221, 1993.
	}	Griffith DE, et al. Clin Infect Dis 23:983-989, 1996. Griffith DE, et al. Clin Infect Dis 30:288-292, 2000. Griffith DE, et al. Clin Infect Dis 32:1547-1553, 2001. Pasipanodya JG, et al. J Antimicrob Chemother 72:ii3-ii19, 2017.

マクロライド耐性化の抑止

肺MAC症の大きな治療方針の一つとしていかにマクロライド耐性を生み出さないかという点が挙げられます。キードラッグであるマクロライド (CAM あるいは AZM) の耐性化を抑止することは治療上何よりも重要であり、そのためにはマクロライド単剤治療、マクロライドとキノロンや RFP の併用など EB を含まないレジメンでの治療を避けます。薬剤感受性試験では EB の MAC に対する MIC は高いですが、臨床的には EB を含むレジメンによる菌陰性化率の達成率が高く、マクロライド耐性の出現を減らすことが報告されています。EB によるマクロライド耐性化抑制の機序や、そのために必要な EB 投与量は不明ですが、マクロライド感受性例には、原則的に EB を併用します。ただし、高齢者や合併症を有する患者において EB が含まれないレジメンによる治療の多いことが指摘されており、標準治療中の EB 中止には注意します。EB を使用できない場合には専門施設にレジメンについての相談が必要です。

一方、EB による視神経障害に関して日常臨床では注意が必要です。日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本眼科学会、日本神経眼科学会より合同で発出された EB による視神経障害に関する見解に則り、使用前に眼科での診察を受け、開始後も定期的な経過観察を受けることが望まれます。週 3 日の間欠治療は、連日治療より EB による視神経障害の出現頻度が低いことが示されています。また、EB を連日投与する場合、投与量を 12.5mg/kg 以下へ調整することで副作用を軽減できると報告されています。一方、最低必要量は不明であり、推奨量 (10~15 mg/kg) を参考とします。

リポソーム化アミカシン懸濁液吸入療法

近年、AMK をリポソームで被包化し AMK のバイオフィルム透過性や細胞内への移行性を高めた吸入製剤が開発され、わが国も参加した第 3 相国際共同治験をへて、米国 (2019 年)、欧州 (2020 年) について 2021 年にわが国でも実用化されました。本

剤の保険適応は 2020-国際ガイドラインと同じく、標準的な治療を 6 カ月以上継続しても排菌陰性化しない難治例で、かつ原則的に検出菌の AMK に対する MIC が 128 μ g/mL 未満の場合とされ、それまで使用されていた治療に追加します。使用にあたっては学会から発出された ALIS の使用指針を参照して下さい。

アミノグリコシド注射薬と ALIS を比較すると、注射剤の副作用は第 8 脳神経障害、腎機能障害が主ですが

ALIS は吸入薬なので発声障害、咳嗽、呼吸困難などが多く、適切な対応を行います。注射剤は通院にて点滴を受ける負担がありますが、ALIS は自宅で吸入可能です。一方、ALIS は高価であり開始前に高額療養費制度や付加給付制度の利用などについて患者と相談する必要があります。また吸入器の組み立て、洗浄、乾燥を要するため、これらの手順を十分に習得する必要があります。医師のみならず多職種連携が重要です。ALIS の使用は多剤併用療法による前治療の効果が不十分な患者に限定されますがこれらの諸点や患者の状況を鑑みながらアミノグリコシド注射薬と ALIS を適切に使い分けることが望ましいです。

おわりに

肺 NTM 症に悩む患者さん、臨床家の多さに比較し、研究が国内外で十分に進んでいるとは言えません。まずは肺 NTM 症の診療・研究に携わる医療従事者・研究者の裾野を広げるため、日本国内で多くの肺 NTM 症を診療している施設と共に NPO 法人 [NTM-JRC](#) を設立し、多施設共同研究を推進しています。現在は多施設共同研究だけでなく、オンライン市民公開講座などを通じて患者に適切な情報提供も行っています。長らく肺 NTM 症は先進国を中心に増加しており、発展途上国ではあまり増加していないと考えられてきま

治療の選択肢の拡大

日本結核・非結核性抗酸菌症学会の社会保険委員会
(委員長；佐々木結花) から社会保険機構へ審査事例として申請

アミカシン硫酸塩 (2019年2月)

社会保険診療報酬支払基金 第20次審査情報提供事例 (医科)

非結核性抗酸菌症に対し処方した場合に、審査上認める。

M.abscessus 症以外における一次治療での使用は不相当である。

- ・成人1回 15mg (力価) /kgを1日1回又は7.5mg (力価) /kgを1日2回連日点滴静注投与するが、15~25mg (力価) /kgを週3回点滴静注投与する。なお、年齢、体重及び症状によって適宜増減する。
- ・投与開始1週間後から必ず定期的に血中濃度測定を行い、至適投与量に調節する。

ア トラフ値 < 5mg/L

イ 最高血中濃度 25-35mg/L (週3回投与の場合 65-85mg/L)

アジスロマイシン (2020年2月) (ジスロマック®錠250mg)

社会保険診療報酬支払基金 第22次審査情報提供事例 (医科)

肺非結核性抗酸菌症に対し処方した場合に、審査上認める。

- ・250mg 1日1回
- ・結節・気管支拡張型の場合には、1日1回500mg (力価) を、1週間に3回原則として隔日経口投与することもできる。
- ・感受性試験: クラリスロマイシンの感受性に評価

リポソーム化アミカシン吸入療法

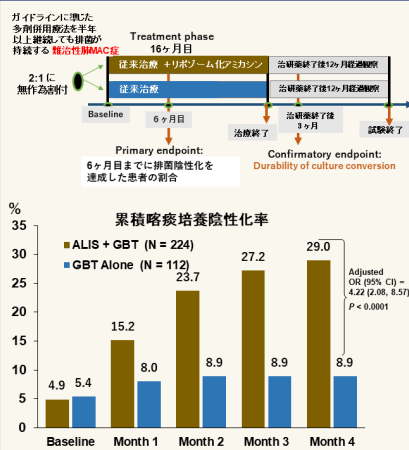
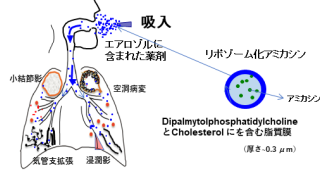
日本も参加して実施された第III相国際共同治療

ORIGINAL ARTICLE

Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT)
A Prospective, Open-Label, Randomized Study

David E. Griffith¹, Gina Engle¹, Rachel Thomson², Timothy R. Asanin³, Naoki Hisagami⁴, Kozo Morimoto⁵, Doreen J. Adjei-Agyemang⁶, Anne E. O'Donoghue⁷, Theodore K. Mason⁸, Patricia A. Furness⁹, Michael R. Lougheed¹⁰, Lucy Morgan¹¹, Luigi R. Codoceras¹², Adam T. Hill¹³, Stephen J. Ruess¹⁴, Jae-Joon Yim¹⁵, Felix C. Ringhausen¹⁶, Stephen K. Field¹⁷, Julie W. Pringle¹⁸, Richard J. Wallace, Jr.¹⁹, Jelleke van Ingen²⁰, Chris Couster²¹, James Nezamki²², and Kevin L. Winthrop²³; for the CONVERT Study Group[†]

Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 12, pp 1559-1569, Dec 15, 2018



した。しかし、発展途上国において結核と診断されていた症例の中に、同定検査の不十分な実施や、塗抹検査で抗酸菌陽性の結果のみで結核治療が始められるなど、不適切な治療を受けている割合が高く肺NTM症が過少診断されているとの指摘があります。今後国内で積み上げられる肺NTM症診療・研究の知見は、日本だけでなく発展途上国を含めた世界のさまざまな国・地域にも貢献できると考えます。

発展途上国における抗酸菌症

発展途上国において「結核」と診断されている症例の中には、NTMが一定数、存在する。

結核

NTM

詳細な培養検査・遺伝子検査を行わないと**結核**と**NTM**の鑑別ができない。

⇒ NTMの一部の症例が、「多剤耐性結核」として診断され、不適切治療が行われている例も多く存在すると報告される。

⇒NTMのサーベイランス体制構築・診断技術向上・治療技術向上は国際保健の観点からも重要である。

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
 感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。