



2016年9月7日放送

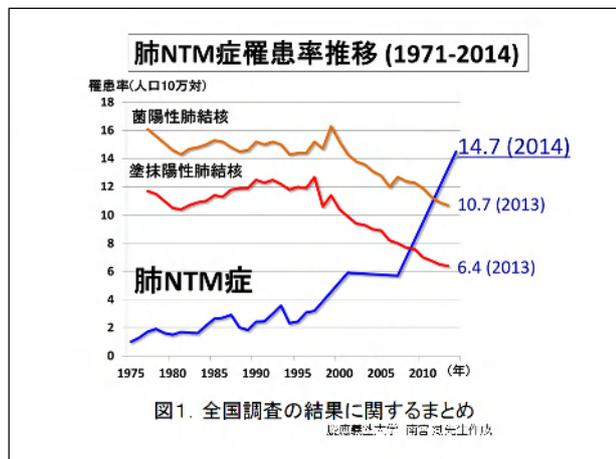
「非結核性抗酸菌症の疫学と最新の知見」

国立東名古屋病院 副院長
小川 賢二

肺 NTM 症の疫学的現状

本日は最近患者数が急増し、治療に難渋している肺非結核性抗酸菌症についてお話したいと思います。なお肺非結核性抗酸菌症は以後肺 NTM 症とさせていただきます。まず肺 NTM 症の罹患率ですが、1990 年代後半は人口 10 万人/年に対しおよそ 3.0 前後でした。その後、非結核性抗酸菌症研究協議会のアンケート調査がおこなわれ、2001 年は 5.9、2007 年は 5.7 とやや増加し横ばいになったかなという結果でした。

その後、2014 年に平成 26 年度厚生労働科学研究として国立感染症研究所、結核研究所複十字病院および慶應大学が中心となり、精度の高い肺 NTM 症全国アンケート調査がおこなわれました。その結果 (図 1) 肺 NTM 症の罹患率は 14.7 と 2007 年の調査に比べ約 2.5 倍に急増していることが分かりま



した。また、我が国の肺 NTM 症の原因菌は主にマイコバクテリウムアビウム (*M. avium*) とマイコバクテリウムイントラセルラーレ (*M. intracellulare*) を合わせた MAC 菌や、マイコバクテリウムカンサシ (*M. kansasii*)、マイコバクテリウムアブセッサス (*M. abscessus*) などです。今回の疫学調査結果をみると MAC 菌を原因とする肺 MAC 症が 13.1 と全体の 90% 近くを占め、肺 NTM 症の増加は主に肺 MAC 症の増加であることがわかりました。さて、罹患率の増加は明らかにされたわけですが、本疾患による死亡者数の推移はどうでしょうか。結核研究所複十字病院の森本先生が調査発表した「我が国の肺 NTM 症死亡数の推移」(図 2) をみますと、年間死亡者数は 1990 年に 158 例であったの

が2000年には608例、2010年には1121例と急速に増加しており、2014年には1389例と報告されています。この結果からは、罹患率の増加と共に重症患者の増加も懸念される状況にあるのではないかと考えられます。なお、本症の性別割合ですが、男性が35%、女性が65%と女性優位であり特に中高年女性に多いというのが特徴とされています。以上が我が国における肺NTM症の疫学的現状です。

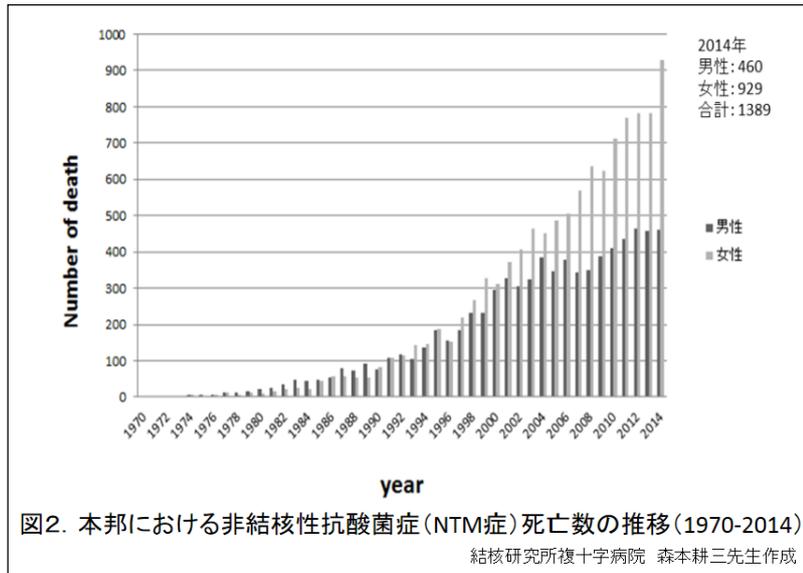


図2. 本邦における非結核性抗酸菌症 (NTM症) 死亡数の推移 (1970-2014)

結核研究所複十字病院 森本耕三先生作成

肺 MAC 症の診断

さて次に肺NTM症の主要疾患である肺MAC症についてお話ししたいと思います。ここでは肺MAC症の診断・治療に関する基本的な考え方やその問題点、そして公開されている新薬開発に関する情報をお話ししたいと思います。

肺MAC症の診断は、要約しますと、胸部画像所見で小結節や分岐状陰影の散布、空洞性陰影、浸潤影、気管支または細気管支拡張所見のいずれかを示し、なおかつ喀痰で2回以上MAC菌培養陽性を確認すれば確定診断となります。喀痰などの症状がない場合には画像上の病変部に対し気管支鏡検査をおこなって、その検査検体から1回でもMAC菌培養が陽性になれば確定診断できます。しかしながら無症状健診発見例のような場合、患者さんが気管支鏡検査を望まないことが少なくありません。そこで、非侵襲的な方法による診断法を求めて研究(図3)がおこなわれ、国立病院機構刀根山病院の北田先生のグループがMAC菌に対する血清抗体を測定するキャピリアMAC®抗体ELISAという血清診断キットの開発に成功しました。2011年にキットが発売されてから感度特異度に関する多くの学会報告がなされ、90%を超える高い特異度を示

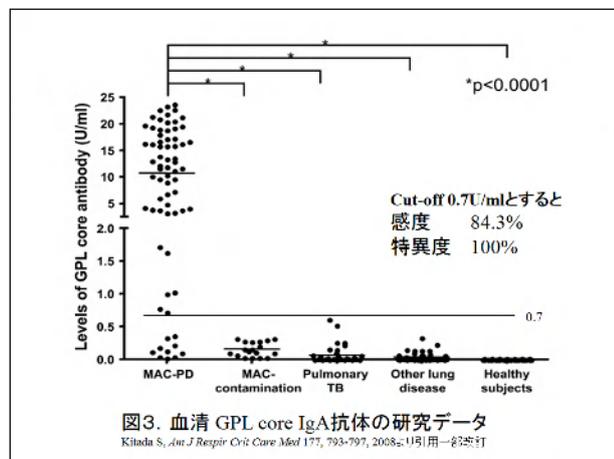


図3. 血清 GPL core IgA抗体の研究データ
Kitada S, *Am J Respir Crit Care Med* 177, 793-797, 2008; U引用—835頁

すことから、非侵襲的な検査法として汎用されるようになっていきます。しかし、活動性の肺 MAC 症患者でも陽性にならないという感度の問題、また特異度についても迅速発育菌の感染で陽性になる場合があるという問題があります。現在はこれらの点に対する改良の研究が進められていると聞いており、この血清診断法の感度が 90%を超え、特異度が 100%近くになれば症状がなく気管支鏡検査のできない患者さんの診断に十分寄与できるものと思います。

治療開始時期

次は最も重要な治療についてお話ししたいと思います。治療については大きく 3 つの問題があります。まず 1 番目の問題ですが、治療開始時期をいつにするかという点です。一般的には早期診断早期治療というのが原則ですが、肺 MAC 症は現在の化学療法薬では完治が難しいため、病状コントロールのために 3~4 種類の抗菌剤を長期間にわたって投与する必要があります。しかし、複数の抗菌剤を長期間内服する場合薬剤の副作用が問題になってきます。また、肺 MAC 症は病状の進行がゆっくりである場合が多く、無症状の患者さんの場合は副作用などを考慮し、医師も患者さんも治療開始を躊躇するケースが多くみられます。そこで、日本結核病学会総会においてこの問題を議論し、その結果が「肺 MAC 症治療開始時期の考え方フローチャート」として、非結核抗酸菌症診療マニュアルに記載されています。上段には年齢・自覚症状・画像所見・基礎疾患・患者さんの希望などを考慮し、総合的に判断するとされています。そして下段には診断後すぐに治療すべき症例と経過観察してもいい症例のより具体的な内容が記載されています。要点を説明しますと、診断後すぐに治療すべき症例とは、画像で空洞性病変を呈する場合、空洞がなくても病変の範囲が広く、排菌量が多い場合や、気管支拡張があり血痰・喀血などの深刻な症状を呈する場合です。また空洞や気管支拡張のような破壊性病変がある場合には手術療法の併用も考慮すべきとしています。一方経過観察してもいい場合とは、空洞性病変がなく、病変の範囲が狭く喀痰の排菌量が少なく、自覚症状がほとんどない場合や、75 歳以上の高齢者の場合です。しかし経過観察する場合には定期的な画像フォローをおこない、悪化傾向が明らかになれば治療開始を検討する必要があるとされています (図 4)。



治療期間の設定

次に2番目の問題ですが、治療期間をどれぐらいに設定するのが妥当かという点です。現在の標準治療期間は、「治療開始後喀痰中の菌陰性化が得られてから約1年間」とされています。しかしこれはひとつの目安であって、きちんとしたエビデンスがあるわけではありません。治療期間に関する学会などの研究報告では、もう少し長期間治療した方が再燃や再発のリスクが低下すると言われています。結核研究所複十字病院の森本先生がおこなった治療期間の妥当性における研究では、「有空洞症例では標準治療期間群に比べ、長期治療期間群の方が有意に再排菌率の改善が得られた。また長期治療期間群の治療延長期間は平均9か月間であった。」としています。さらに川崎医科大学の小橋先生の研究報告でも、標準治療期間で終了するよりも平均4か月間程度治療延長したほうが、治療後の再排菌率の低下がみられると発表しています。このように治療期間に関する研究では、今の標準治療期間よりも長期間治療の方が再燃・再発のリスクが下がるという考え方が示されています。

治療薬

最後に3番目の問題ですが、治療薬をどうするかという点です。現在肺MAC症に対する標準化学療法で使用する薬剤は、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)の内服3薬剤、およびストレプトマイシン(SM)もしくはカナマイシン(KM)の注射薬です。使い方は、内服3剤併用が基本で、必要に応じてどちらかの注射薬を併用することになります。また、クラリスロマイシン耐性菌の発生を防ぐ意味でクラリスロマイシン単剤治療をはいけないとしています(図5)。しかし

肺MAC症に対する標準化学療法

- 1) RFP 10mg/kg (600mgまで)/日 分1
- 2) EB 15mg/kg (750mgまで)/日 分1
- 3) CAM 600~800mg/日 (15~20mg/kg) 分1または分2 (800mgは分2とする)
- 4) SMまたはKMの各々15mg/kg以下(1000mgまで)を週2回または3回筋注

RFP+EB+CAMの3剤併用が基本、必要に応じてSMまたはKMを併用する。CAM単剤治療は不可。

図5. 肺MAC症で使用する標準的薬剤と使用法

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2012改訂- より引用

根本的な問題として、これらの薬剤治療では完治させることが困難であるという点があります。さらに、副作用が出現しこれらの薬剤が使えなくなった場合にどうするかという問題もあります。通常は減感作療法、薬剤量の調整や投与方法の工夫などで再投与を試みますが、どうしても使えない薬がある場合には2剤治療になることもあります。こうなると治療効果も落ちてきますので、もっと他に使える薬剤はないのかということになります。いくつかの基礎・臨床研究の結果からフルオロキノロン剤が肺MAC症治療に効果があると考えられ、標準治療薬が使えない場合の代替薬として使用されることがあります。しかし、この薬剤もまだ臨床的エビデンスに乏しい状況にあります。そこで強力な効果を望める新薬の可能性はどうかということになります。もちろんすぐに使用で

きる状況にはありませんが、ここで2薬剤を紹介したいと思います。現在我が国で肺炎に対する臨床治験中の薬剤で、ソリスロマイシンという薬剤があります。これはMAC菌に対し殺菌的でクラリスロマイシン耐性菌にも効果があり、副作用はレボフロキサシン(LVFX)と同等以下ということで、期待の新薬のひとつと考えています。残念ながら現在進行中の臨床治験では適応症に肺MAC症が含まれていませんので、肺炎治療薬として登場後に本疾患に対する追加の臨床治験が必要となります。もうひとつ肺MAC症に対する治療薬として現在国際臨床治験がおこなわれている薬剤があります。それはアミカシン(AMK)を脂質で包んだリポソーマルアミカシンという薬剤で、吸入薬として使用します。この薬剤もMAC菌に対し殺菌的に働き、また局所投与のため、第8脳神経障害などの副作用が出にくいと言われていています。さらに肺胞マクロファージに取り込まれやすくまた代謝されにくいいため、殺菌効果が長時間持続するのが特徴とされています。この薬剤は治験が終了し我が国で認可されれば最も早く肺MAC症治療の新薬として登場すると思えます。

今回は肺NTM症の最新の疫学データと肺NTM症全体の90%を占める肺MAC症の診断および新薬の情報を含めた治療に関するお話をしました。