

肺NTM症(肺MAC症)の 早期診断および適切な 患者管理の重要性

● SUMMARY ●

肺MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症は診断が難しく、診断の遅れが予後の悪化につながるということが知られている。そのため、検査のタイミングを逃さず、重症化前に治療を開始することが重要である。症状や画像所見、背景因子を踏まえた適切な時期での診断と治療介入が鍵となる。

.....

欧州との比較研究では、日本における治療満足度の低さや診療体制の違いが明らかとなり、ガイドラインに基づき培養陰性化を達成することが、国内の肺MAC症診療の向上に寄与する可能性が示唆されている。

日本で注目される肺MAC症の現状

肺非結核性抗酸菌(肺NTM)症は、世界的に発生率・死亡率が上昇しており¹⁾、特に日本では罹患率・有病率ともに高い水準にあります²⁾。肺NTM症の起因菌として、日本では*Mycobacterium avium complex* (MAC)などが最も多く、80~90%を占めています³⁾。

この疾患の診断は容易ではなく、NTMは環境中に広く存在するため、検体から一度検出されたとしてもただちに感染と診断することはできません³⁾。診断には、

画像検査や喀痰培養など複数の基準を満たす必要があります³⁾。また、結核との鑑別も重要であり、診断には時間と専門的な判断が求められます³⁾。こうした要因から、診断確定までに数年を要する例もあり、ある研究では診断までの中央値が約6年と報告されています⁴⁾。診断の遅れは、肺NTM症の進行や死亡リスクの上昇に関係しており⁵⁾、早期診断と適切な治療開始が重要です。

NTM検査を検討すべき症状と背景因子

欧州の肺NTM症専門家による検討では、肺NTM症が疑われる放射線学的所見が確認された場合、NTM検査を検討することが適切であるとされています⁵⁾。また、持続的な痰や咳嗽、咯血、再発性の呼吸器感染症がみられる方も、検査対象となる患者さんと考えられます。こうした症状が複数みられる場合は、画像検査の結果を待たずに検査を行う判断も支持されています⁵⁾。さら

に、気管支拡張症や過去に結核、肺NTM症の既往歴がある患者さん、免疫抑制状態の患者さんが呼吸器症状を呈している場合には、検査の実施が望ましいとの見解で専門家の意見はまとまっています(表1)⁵⁾。なお、症状の組み合わせや背景因子については個別性が高く、一律の基準を設けるには時期尚早であるとの見解もあり、判断には慎重な対応が求められています⁵⁾。

表1 NTM検査を急ぐべき患者の特徴/症状のヒートマップー呼吸器疾患の有無別ー

右記の患者に、以下の症状や臨床シナリオがある場合、NTM検査を行うべきか	呼吸器疾患がない患者	呼吸器系の基礎疾患を有する患者							
	呼吸器疾患/呼吸器疾患の既往歴がない患者	気管支拡張症の患者	喘息の患者	嚢胞性線維症(CF)の患者	COPDの患者	結核の既往歴のある患者	間質性肺疾患の患者	真菌性肺疾患の患者	肺NTM症の既往歴のある患者
症状なし	1.0±0.00	3.4±2.47	1.2±0.39	4.2±2.62	1.5±0.90	1.0±0.00	1.1±0.29	1.7±1.23	3.1±2.60
持続的な咳嗽	3.4±1.65	7.0±2.41	3.6±1.44	6.9±2.15	4.6±1.93	5.9±2.23	3.3±1.71	5.2±2.55	7.4±0.73
原因不明の体重減少	2.9±1.20	7.6±1.93	4.8±2.05	7.3±2.27	5.4±2.35	6.8±2.05	4.3±2.45	5.3±2.93	7.5±1.24
寝汗	3.8±1.55	8.0±1.54	5.6±2.43	7.9±1.73	6.5±2.11	7.2±1.64	5.3±2.53	6.4±2.43	7.7±1.32
咯血	6.7±1.42	8.3±1.22	6.8±1.91	8.3±1.48	7.1±1.93	7.6±1.83	6.3±2.31	7.4±1.73	8.8±0.33
持続的な痰	4.9±1.73	7.5±2.02	6.3±1.91	7.0±2.26	6.5±2.11	7.3±1.60	6.1±1.68	7.1±1.83	7.8±1.09
持続的な疲労	3.5±2.07	7.8±1.47	5.2±1.90	7.4±1.93	5.7±2.02	6.3±1.82	4.8±2.05	6.0±2.04	6.8±1.22
再発性呼吸器感染症	6.4±2.01	8.3±1.22	7.3±1.14	8.3±1.23	7.5±1.45	7.5±1.51	6.8±1.47	7.3±1.54	8.3±0.87
持続的な原因不明の発熱	4.3±2.26	7.9±1.16	6.7±1.61	8.2±1.27	6.8±1.53	7.5±1.38	6.5±1.73	7.3±1.44	7.8±0.83
持続的な息切れ	2.2±1.55	5.5±1.73	3.6±1.51	5.9±2.27	4.1±2.27	4.7±2.31	3.3±1.96	4.8±2.21	5.8±1.22
上記の症状2つ以上	5.0±1.94	7.9±1.16	6.8±1.85	7.9±1.16	7.3±1.96	7.6±1.88	7.2±1.85	7.1±1.93	7.4±0.71
上記の症状3つ以上	6.2±1.96	8.8±0.58	8.2±1.27	8.8±0.39	8.6±0.67	8.8±0.45	8.4±0.79	8.3±1.06	8.0±0.35
放射線学的検査でNTM疑い	8.9±0.32	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00	9.0±0.00
呼吸器系の病態で長期マクロライド薬を開始する前	1.6±0.70	8.5±1.73	7.8±2.14	8.7±1.15	8.3±2.02	8.2±2.04	8.2±2.04	8.1±2.07	8.3±2.00
非呼吸器系の病態のために長期マクロライド薬を服用	1.6±0.70	8.1±2.31	7.1±2.47	8.1±2.31	7.9±2.27	7.8±2.30	7.7±2.27	7.7±2.27	7.9±2.09
吸入ステロイド薬を使用	2.3±1.34	7.8±2.30	5.8±2.60	7.8±2.29	6.7±2.42	6.8±2.53	6.4±2.07	6.9±2.23	7.2±1.92
呼吸器系以外の理由で免疫抑制剤を使用(生物学的製剤など)	3.0±2.21	7.6±2.43	6.6±2.23	7.5±2.39	6.6±2.19	6.9±2.31	6.3±2.23	6.8±2.29	7.5±2.07

■ : 平均スコア7以上 (検査を行う必要性が高い) □ : 平均スコア4以上7未満 □ : 平均スコア4未満 (検査の必要性がない)

5)Loebinger MR, et al. ERJ Open Res. 2024;10(5):00791-2023. [利益相反] 本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。 Licensed under CC BY 4.0.

方法: 本研究では、欧州の肺NTM症専門家パネルが修正Delphi法を用いて、NTM検査が推奨される患者の特徴と症状を検討した。文献レビューやメタ解析で潜在的リスク群を抽出したうえで、肺NTM症治療に関わる臨床医455人を対象に調査を実施し、検査の判断基準を評価した。2022年7月から11月にかけて3回の投票とディスカッションを行い、得られた結果は匿名化されパネルで共有された。Delphi法とは、多数の専門家や個人にアンケート調査を行い、その結果を回答者にフィードバックし、さらにアンケート調査を繰り返すことで、全体の回答や意見を集約していく方法である⁶⁾。本研究で用いた修正Delphi法は、定量データをより正確に得るために改良されたものである⁷⁾。

【補足】 表1の併存疾患について

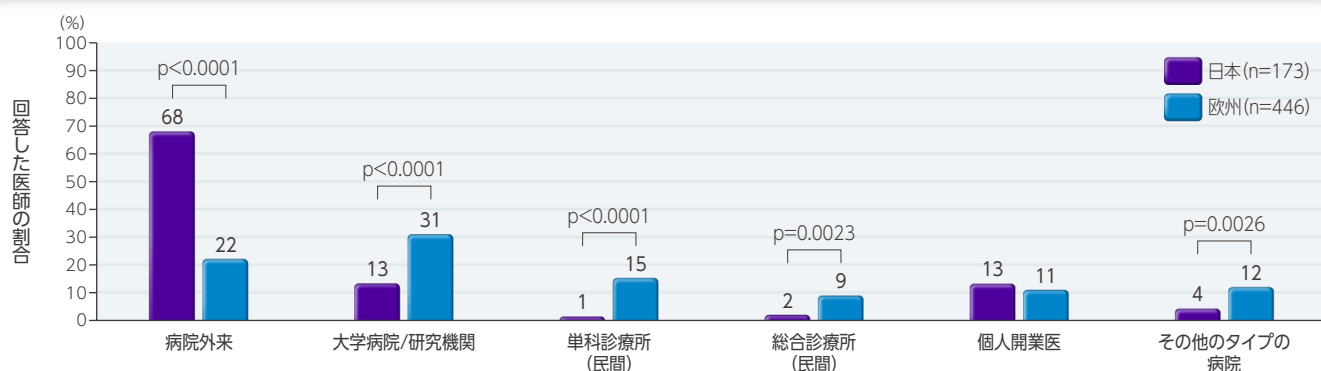
気管支拡張症: 日本の単一施設で気管支拡張症患者を後ろ向きに調査した研究によると、対象患者のうち約39%が肺NTM症を合併しており、気管支拡張症患者においてNTM感染の併存率が非常に高いことが示された⁸⁾。
COPD: 韓国の研究者により実施されたメタアナリシスによると、肺NTM症患者の約28%にCOPDが併存しており、オッズ比を比較すると肺NTM症患者は非肺NTM症患者に比べCOPDを有する確率が約6倍高いことが示された⁹⁾。
嚢胞性線維症(CF): CFは肺NTM症感染のリスク因子として知られているが日本人にはCF患者が極めて稀であり、ある研究では肺NTM症患者419例中のCF患者は0例であった¹⁰⁾。

培養陰性化の重要性と治療戦略の課題

日本と欧州5カ国(Eur5)では、いずれも肺NTM症患者の管理に課題があることが報告されています¹¹⁾。日本では主に病院外来で患者さんが管理されているのに対し、Eur5では大学病院や研究機関での管理が中心でした(図1)¹¹⁾。治療開始の遅れの理由として、日本では「症状が治療するほど重篤でないと判断されたこと」、Eur5では「抗菌薬感受性検査の結果待ち」が主因とされています(図2)¹¹⁾。また、日本の医師はEur5の医師と比べて、治療結果に「完全に満足」している割合が低く(19% vs 43%)、その背景には、画像所見に基づく予後不良例や難治性症例の割合が高いことが関係していると考えられます¹¹⁾。

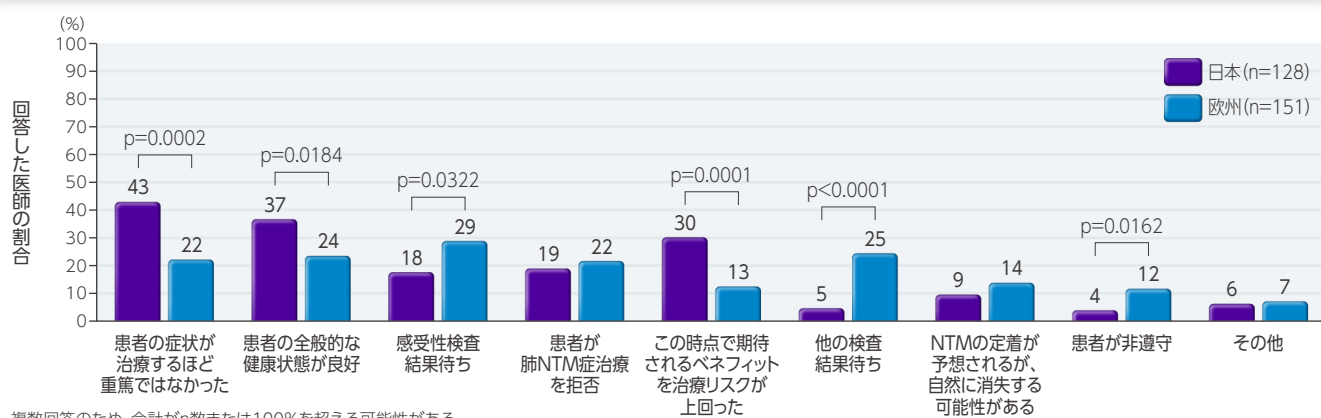
両地域ともに「症状改善」を主な治療目標とし、「喀痰培養陰性化」の重要性が十分に認識されていないことが指摘されています¹¹⁾。しかし、治療開始から6か月以内に培養陰性化を達成することは、死亡率の低下と関連していることが明らかになっています¹²⁾。たとえば、海外の空洞性病変を伴う肺MAC症患者351例を対象とした研究では、陰性化を達成できなかった群の10年累積死亡率は55.7%であったのに対し、陰性化できた群では23.5%と、低下していました¹³⁾。これらの結果から、ガイドラインに基づいた治療戦略の理解と実践をさらに促進していくことの重要性が示唆されています¹¹⁾。

図1 肺NTM症患者が管理されている医療環境



11) Morimoto K, et al. Infect Dis Ther. 2024; 13(8):1907-1920. [利益相反] 本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。また、本論文の著者にはインスメッドよりコンサルタント料等を受領する者が含まれる。 Licensed under CC BY 4.0.

図2 肺NTM症患者における治療遅延の理由



複数回答のため、合計がn数または100%を超える可能性がある。

11) Morimoto K, et al. Infect Dis Ther. 2024; 13(8):1907-1920. [利益相反] 本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。また、本論文の著者にはインスメッドよりコンサルタント料等を受領する者が含まれる。 Licensed under CC BY 4.0.

対象: 日本および欧州5カ国(Eur5: フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イギリス)の過去12か月以内に肺NTM症と診断された患者を現在も管理し、その診療記録を保有している医師

方法: 2013年7月～10月にかけて、医療環境、臨床症状、患者管理の違いについての横断研究を実施した。国別に代表性のあるサンプルを得るため、国ごとの患者分布に応じた加重法を用いて調整し、各医師は直近の4例の肺NTM症患者の匿名化された診療記録を提出した。治療レジメンの評価は、MACが主な原因菌とされた既報を踏まえ、MACに対するガイドラインとの比較で行った。

米国および欧州と日本のガイドラインの比較

肺NTM症のうち肺MAC症に対する診断、治療に関する推奨を記載するガイドラインについて比較すると、診断に関して、米国および欧州では臨床症状の確認が必須ですが¹⁴⁾、日本の診断基準は抗GPL-core IgA抗体陽性など暫定的基準を含み臨床症状を必須としていません(表2)¹⁵⁾。治療開始判断や肺MAC症治療の基本的なレジメンには共通点が多いものの、日本は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場合に2剤療法を許容し、

アジスロマイシンはクラリスロマイシン検討後に考慮される、などの違いがあります(表2)^{12,15)}。

肺MAC症において、適切な時期に行われる検査と診断、また治療についてはガイドラインに基づく教育の必要性があることが示唆されました^{5,11)}。病状の進行を見逃さず、適切な段階で介入できる診療体制の整備が、本邦における肺MAC症診療の改善につながると考えられます。

表2 米国および欧州と日本の肺MAC症ガイドラインの比較

 日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会による 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 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2024年改訂	 ATS/ERS/ESCMID/IDSAによる 肺非結核性抗酸菌症の診療ガイドライン (国際ガイドライン2020年)
画像所見における臨床的基準および喀痰培養検査における細胞学的基準の両方を満たす必要がある 暫定的基準として抗GPL-core IgA抗体陽性、 また胃液検体で培養陽性などの基準がある	
診断基準を満たしてもただちに治療が必要とは限らない	
空洞のない結節・気管支拡張型(重症は除く): RFP+EB+CAM or AZMの3剤併用 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: 3剤にSMあるいはAMKを併用 難治例(多剤併用療法を6ヵ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者): 3剤にALIS、SM、AMKのいずれかを併用 原則: AZMはCAMを検討した後に投与 RFP忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例: RFPを減量、さらに除くことも検討	基本: RFP/RBT+EB+CAM or AZMの3剤併用 重症例やマクロライド抵抗例: SMあるいはAMKを併用 ガイドラインに基づき6ヵ月治療を行っても喀痰培養が陰性化しない場合: ALISの使用を推奨 マクロライド感受性症例: CAMよりもAZMを推奨 2剤レジメン(EB+CAM or AZM)におけるマクロライド耐性獲得リスクがあるため、3剤レジメン(RFP/RBT+EB+CAM or AZM)を提案
排菌陰性化後1年間以上を目安とする (患者の病状、使用可能な薬剤数、副作用の状況などにより個別に判断) ※ 排菌陰性化: 4週以上の間隔をあけて実施した喀痰培養検査で、3回連続して菌が検出されなかった状態	
ATS: 米国胸部学会、 ERS: 欧州呼吸器学会、 ESCMID: 欧州臨床微生物・感染症学会、 IDSA: 米国感染症学会、 RFP: リファンピシン、 RBT: リファブチン、 EB: エタンブトール、 CAM: クラリスロマイシン、 AZM: アジスロマイシン、 SM: ストレプトマイシン、 AMK: アミカシン、 ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液	
本データには承認外の用法・用量が含まれている可能性があります。これらの情報は、承認外使用を推奨するものではなく、あくまで情報提供を目的としています。実際の治療においては、最新の添付文書や診療ガイドラインに従い、個々の患者の状態に応じて適切な判断を行ってください。	
12) 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。Kekkaku. 2023;98:1-11.	
14) Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.	
15) 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。Kekkaku. 2024;99:267-270 より作成	

参考文献

- 1) Ratnatunga CN, et al. Front Immunol. 2020;11:303.
- 2) Izumi K, et al. Ann Am Thorac Soc. 2019;16:341-347.
- 3) 国立健康危機管理研究機構 感染症情報提供サイト. 非結核性抗酸菌症 <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/IASR/Vol46/541/541r11.html> (2025年6月23日)
- 4) Hayashi M, et al. Heliyon. 2024;10(9):e30060.
- 5) Loebinger MR, et al. ERJ Open Res. 2024;10(5):00791-2023.[利益相反]本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。Licensed under CC BY 4.0.
- 6) Minds診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会(編). Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0. 公益財団法人 日本医療機能評価機構;2021年. P63-64.
- 7) Ng J. Delphi Method: A Qualitative Approach For Quantitative Results. Value in Health. 2018;21:S54.
- 8) Hashimoto K, et al. BMC Pulm Med. 2024;24(1):531.
- 9) Lee H, et al. J Pers Med. 2024;14(11):1089
- 10) Uno S, et al. BMC Pulm Med. 2020;20:262.
- 11) Morimoto K, et al. Infect Dis Ther. 2024;13(8):1907-1920.[利益相反]本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。また、本論文の著者にはインスメッドよりコンサルタント料等を受領する者が含まれる。Licensed under CC BY 4.0.
- 12) 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。Kekkaku. 2023;98:1-11.
- 13) Lee JK, et al. Chest. 2024;166(3):442-451.
- 14) Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1-e36.
- 15) 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。Kekkaku. 2024;99:267-270.