



市民公開講座

NTMって何？

福岡大学医学部呼吸器内科学
©藤田 昌樹



症例 82歳女性

患者情報

【主訴】	喀痰、咳嗽、息苦しさ
【家族歴】	特記事項なし
【既往歴】	特記事項なし。副鼻腔炎なし。喫煙なし
【職業歴】	主婦
【現病歴】	近医より、咳嗽、喀痰、息切れ感が持続するため、当院紹介受診。
【検査結果】	喀痰から、肺非結核性抗酸菌症の検出。MAC抗体陽性

症例 82歳女性

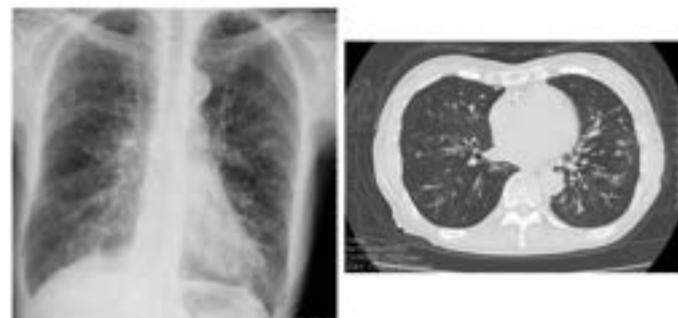
画像検査結果 2

4年前



症例 82歳女性

画像検査結果 2



自験例

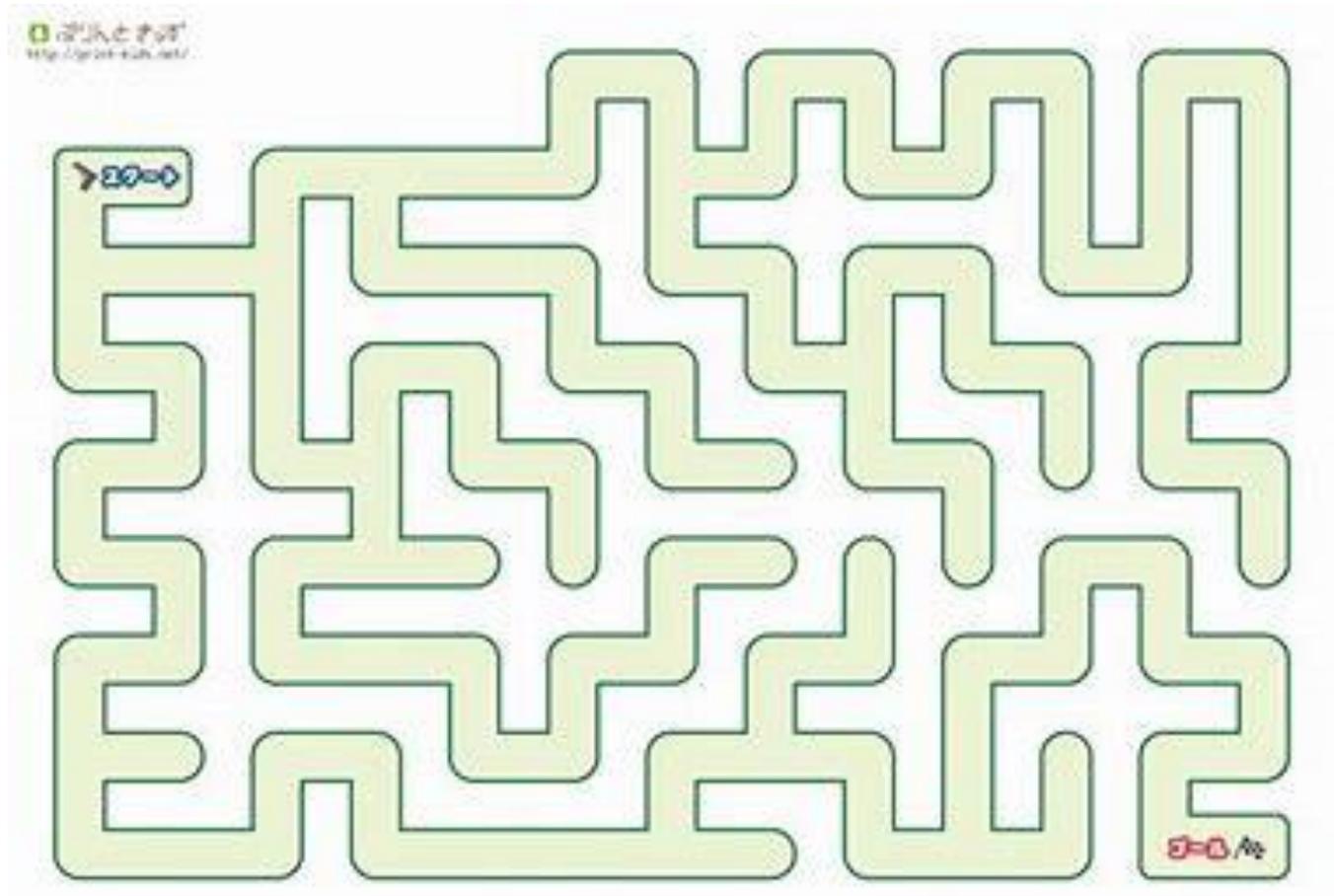
肺MAC症ですね



肺MAC症と言われても



肺非結核性抗酸菌症という大きな分類です。



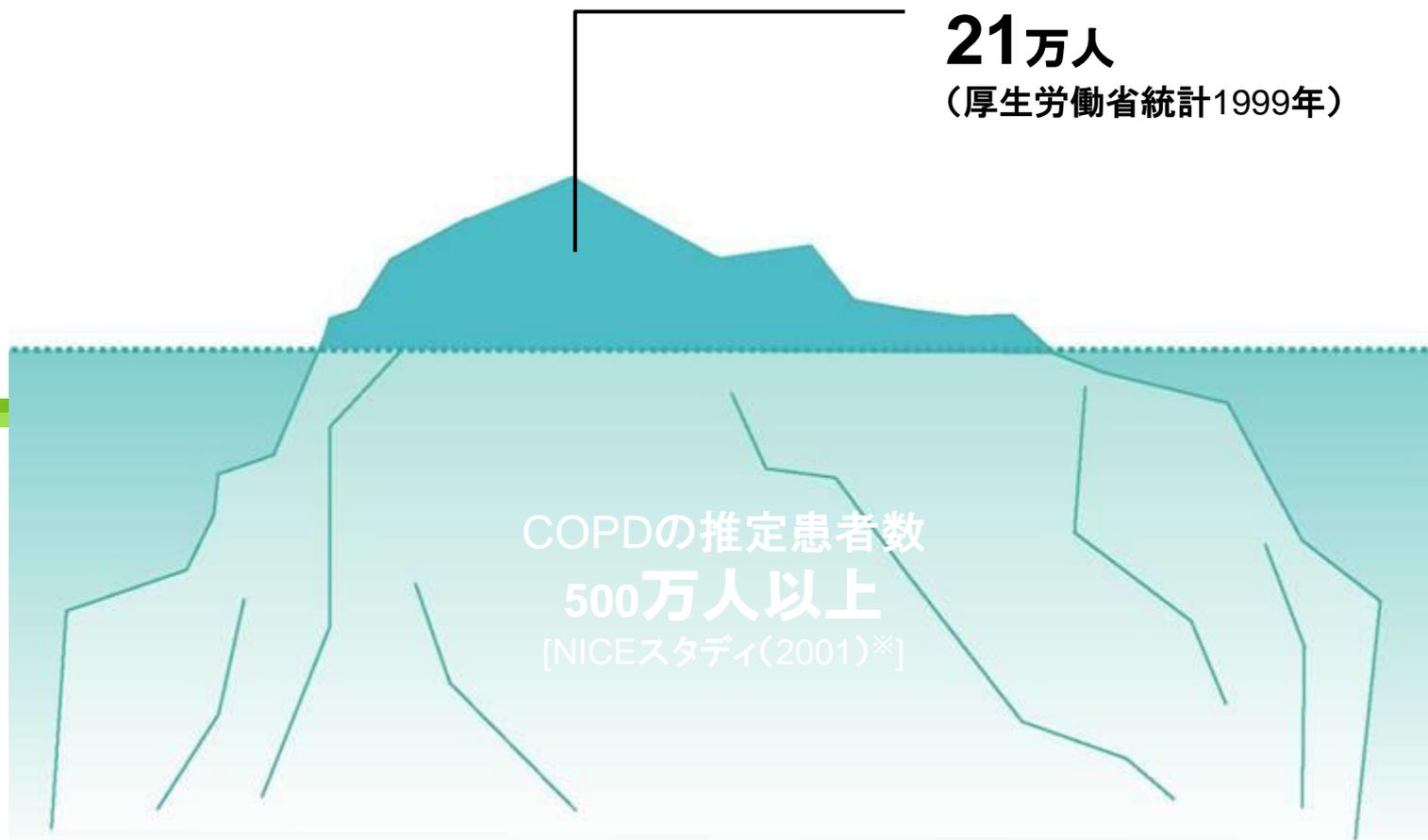
出口はどこ？

【COPDの推定患者数】

COPDで治療を受けている患者数

21万人

(厚生労働省統計1999年)



NICE(Nippon COPD Epidemiology)スタディ:2001年に報告された40歳以上の男女2,666名のデータによるCOPDの大規模疫学調査

健康日本21(第2次)においてCOPDは、がん、循環器疾患、糖尿病に並ぶ主要取組疾患になった

- 目標項目** COPDを認知している国民の割合の増加
- 現状** 28%(2020年)
- 目標** 80%(2022年度)

生活習慣病の 発症予防と 重症化予防の徹底	生活習慣病の 予防	がん	<ul style="list-style-type: none"> ① 75歳未満のがんの年齢調整死亡率の減少(10万人当たり) ② がん検診の受診率の向上
		循環器疾患	<ul style="list-style-type: none"> ① 脳血管疾患・虚血性心疾患の年齢調整死亡率の減少(10万人当たり) ② 高血圧の改善(収縮期血圧の平均値の低下) ③ 脂質異常症の減少 ④ メタボリックシンドロームの該当者及び予備群の減少 ⑤ 特定健康診査・特定保健指導の実施率の向上
		糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ① 合併症(糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数)の減少 ② 治療継続者の割合の増加 ③ 血糖コントロール指標におけるコントロール不良者の割合の減少 (HbA1cがJDS値8.0%(NGSP値8.4%)以上の者の割合の減少) ④ 糖尿病有病者の増加の抑制 ⑤ メタボリックシンドロームの該当者及び予備群の減少(再掲) ⑥ 特定健康診査・特定保健指導の実施率の向上(再掲)
		COPD (慢性閉塞性肺疾患)	<ul style="list-style-type: none"> ① COPDの認知度の向上

厚生労働省 HP健康日本21(第2次): <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkounippon21.html>

①国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針
 ②国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針の全部改正について
 ③健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料

目標項目	COPDの認知度の向上
現状	25%（平成23年）
目標	80%（平成34年度）
データソース	GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 日本委員会調査 ※インターネット調査で「COPDについてどんな病気かよく知っている」又は「名前は聞いたことがある」と回答した者の割合。

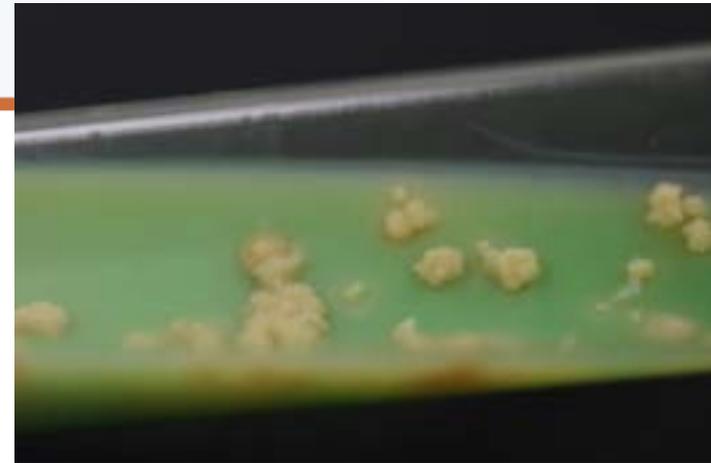
肺非結核性抗酸菌症の概説

Non-
Tuberculous
Mycobacteriosis

非
結核性
抗酸菌症



結核 (R型 Roughコロニー)

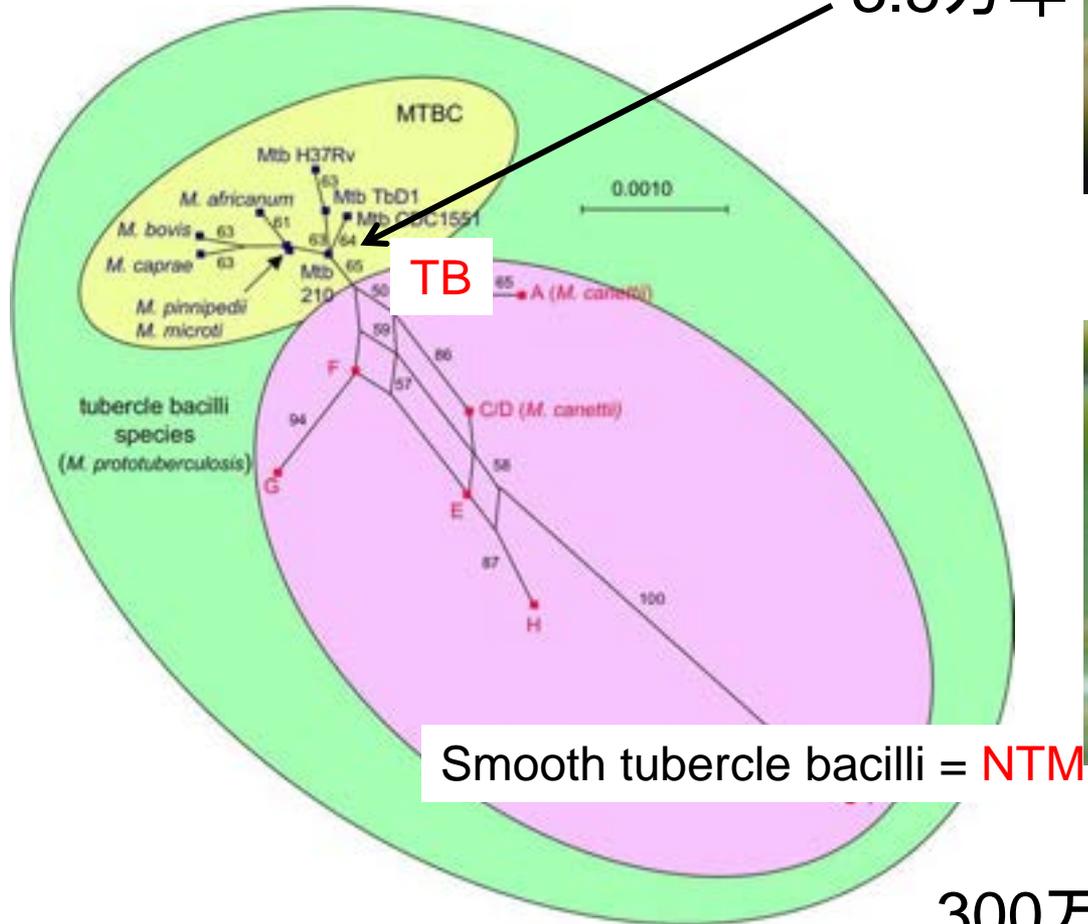


NTM (S型 Smoothコロニー)



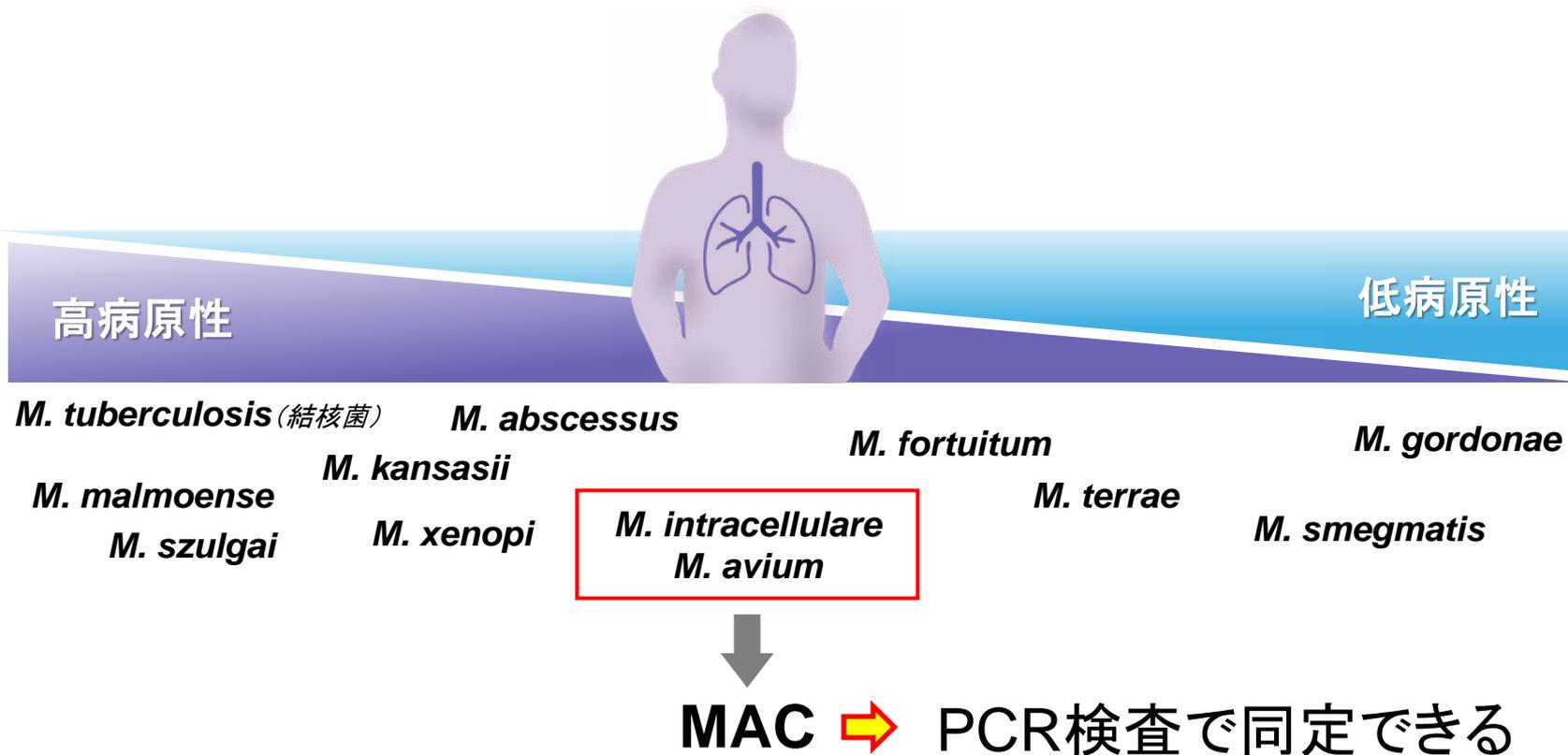
NTMは約300万年前地球上に、
結核の祖先は約3.5万年前にNTM
から誕生した

3.5万年



300万年前

NTMは菌種により病原性が異なります



※各菌種の病原性は、菌の分離頻度に占める診断割合から推定されるもので、定量化したものではありません。

M. abscessus subsp. abscessus	M. fragae	M. noviomagense
M. abscessus subsp. bolletii	M. franklinii	M. novocastrense
M. abscessus subsp. massiliense	M. frederiksbergense	M. obuense
M. abscessus	M. gadium	M. oryzae
M. agri	M. gastrii	M. palauense
M. aichiense	M. genavense	M. pallens
M. algericum	M. gilvum	M. palustre
M. alsense	M. goodii	M. paraense
M. alvei	M. gordonae	M. paraffinicum
M. angelicum	M. grossiae	M. parafortuitum
M. anyangense	M. haemophilum	M. paragordonae
M. aquaticum	M. hassiacum	M. parakoreense
M. aquiterrae	M. heckeshornense	M. parascrofulaceum
M. arabiense	M. heidelbergense	M. parseoulense
M. arcuileense	M. helveticum	M. paraterrae
M. aromaticivorans	M. helvum	M. parmense
M. arosiense	M. heraklionense	M. peregrinum
M. arupense	M. hiberniae	M. persicum
M. asiaticum	M. hippocampi	M. phlei
M. attenuatum	M. hodleri	M. phocaicum
M. aubagnense	M. holsaticum	M. porcinum
M. aurum	M. houstonense	M. poriferae
M. austroafricanum	M. immunogenum	M. pseudokansasii
M. avium subsp. avium	M. innocens	M. pseudoshottsii
M. avium subsp. paratuberculosis	M. insubricum	M. psychrotolerans
M. avium subsp. silvaticum	M. interjectum	M. pulveris
M. avium	M. intermedium	M. pyrenivorans
M. bacteremicum	M. intracellulare subsp. chimaera	M. rhodesiae
M. basiliense	M. intracellulare subsp. intracellulare	M. riyadhense
M. boenickei	M. intracellulare	M. rufum
M. bohemicum	M. iranicum	M. rutilum
M. botniense	M. kansasii	M. salmophilum
M. bourgelatii	M. komaniense	M. saopaulense
M. branderi	M. komossense	M. sarraceniae
M. brisbanense	M. koreense	M. saskatchewanense
M. brumae	M. kubicae	M. scrofulaceum
M. canariense	M. kumamotoense	M. sediminis
M. celatum	M. kyogaense	M. senegalense
M. celeriflavum	M. kyorinense	M. senuense
M. chelonae subsp. chelonae	M. lacus	M. seoulense
M. chelonae subsp. gwanakae	M. lehmannii	M. septicum
M. chelonae	M. lentiflavum	M. setense
M. chitae	M. leprae	M. sherrisii
M. chlorophenicum	M. lepraemurium	M. shigaense
M. chubuense	M. litorale	M. shimoidi
M. colombiense	M. llatzerense	M. shinjukuense
M. conceptionense	M. longobardum	M. shottsii
M. confluentis	M. lutetiense	M. simiae
M. conspicuum	M. madagascariense	M. smegmatis
M. cookii	M. mageritense	M. sphagni
M. cosmeticum	M. malmesburyense	M. stephanolepidis
M. crocinum	M. malmoense	M. stomatepiae
M. decipiens	M. mantanii	M. synnathidarum
M. diernhoferi	M. marinum	M. szulgai
M. doricum	M. marseillense	M. talmoniae
M. duvalii	M. minnesotense	M. terrae
M. eburneum	M. monacense	M. thermoresistibile
M. elephantis	M. montefiorensis	M. timonense
M. engbaekii	M. montmartrense	M. tokaiense
M. europaeum	M. moriokaense	M. triplex
M. fallax	M. mucogenicum	M. triviale
M. farcinogenes	M. murale	M. tuberculosis
M. flavescens	M. nebraskense	M. tusciae
M. florentinum	M. neglectum	M. ulcerans
M. fluoranthivorans	M. neoaurum	M. vaccae
M. fortuitum subsp. acetamidolyticum	M. neumannii	M. virginienae
M. fortuitum subsp. fortuitum	M. neworleansense	M. vulneris
M. fortuitum	M. nonchromogenicum	M. wolinskyi

NTMは200種を超えている

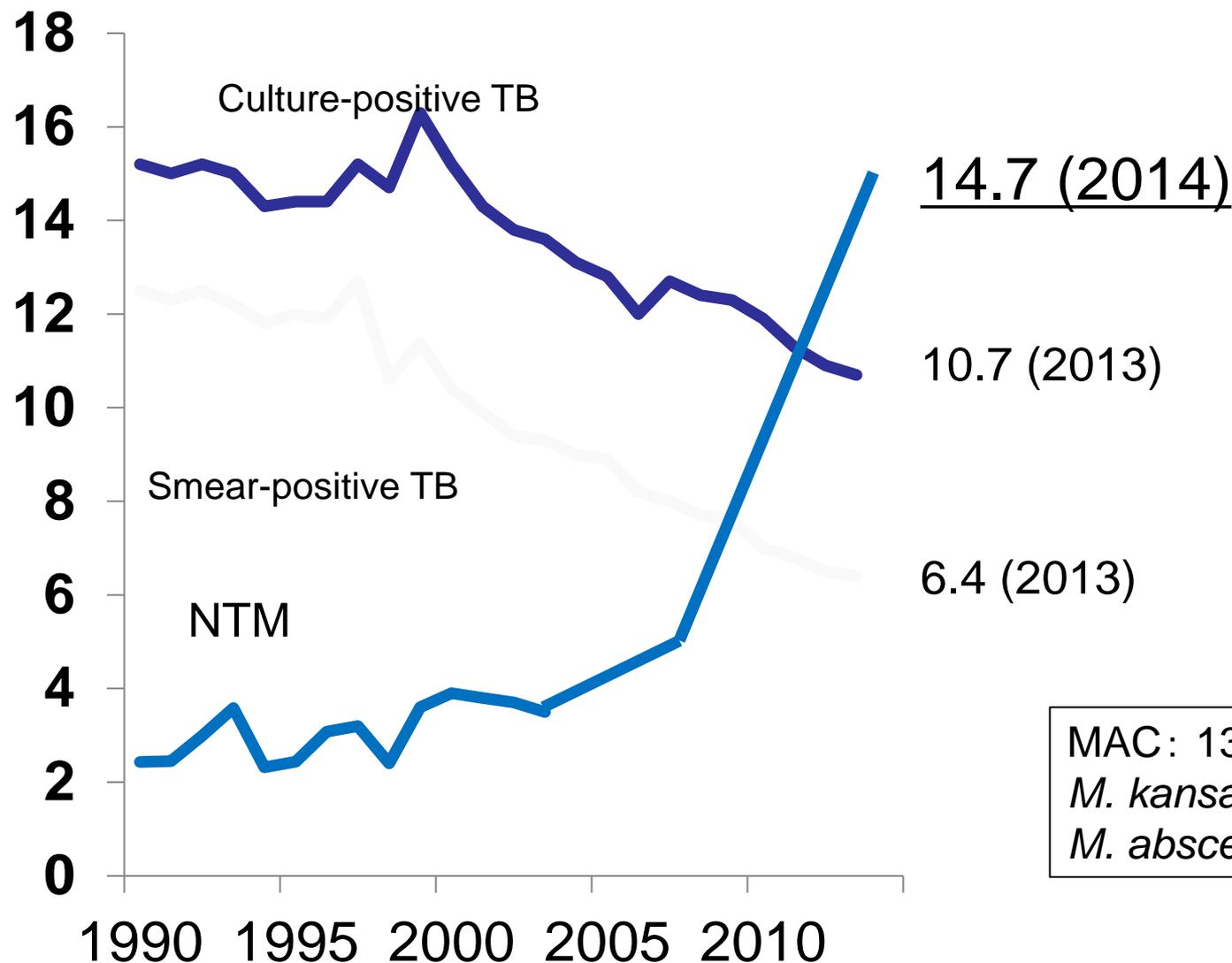


<https://lpsn.dsmz.de/> (2021/3/20)

日本における肺NTM症の原因菌

- ① *Mycobacterium avium* complex (MAC)
M. avium
M. intracellulare
- ② *Mycobacterium kansasii*
- ③ *Mycobacterium abscessus*
subsp. *massiliense*
subsp. *abscessus*
subsp. *bolletii*

結核と非結核性抗酸菌症 罹患率の推移



MAC: 13.1/100,000 (88.8%)
M. kansasii: 0.6/100,000
M. abscessus: 0.5/100,000

人口ベースで報告されている疫学情報

	Surveyed Area, Country	Study Period	罹患率	有病率
North America	Ontario, Canada	2008		6.81
	Four IHDS, U.S.A.	1994-2006		1.4-6.7
	Oregon, U.S.A.	2005-2006		5.6
	Medicare beneficiaries, U.S.A.	1997-2007		20-47
	New York, U.S.A.	2000-2003	2	
	British Columbia, Canada	1990-2006	1.6	
Europe	Denmark	1997-2008	1.08	
	Sentinel-site surveillance, France	2001-2003	0.73	
	Central Greece, Greece	2004-2006	0.7	
Oceania	Queensland, Australia	2005	3.2	
	New Zealand	2004	1.17	
Asia	Japan	2014	14.7	
		2013		112

高齢化、抗酸菌免疫の低下、医師・社会の関心、生活習慣(風呂) 健診システム、人種、検査法の進歩

抗酸菌データ解析による本邦の菌種分布

MACに占める*M. intracellulare*の割合

M. avium
dominance

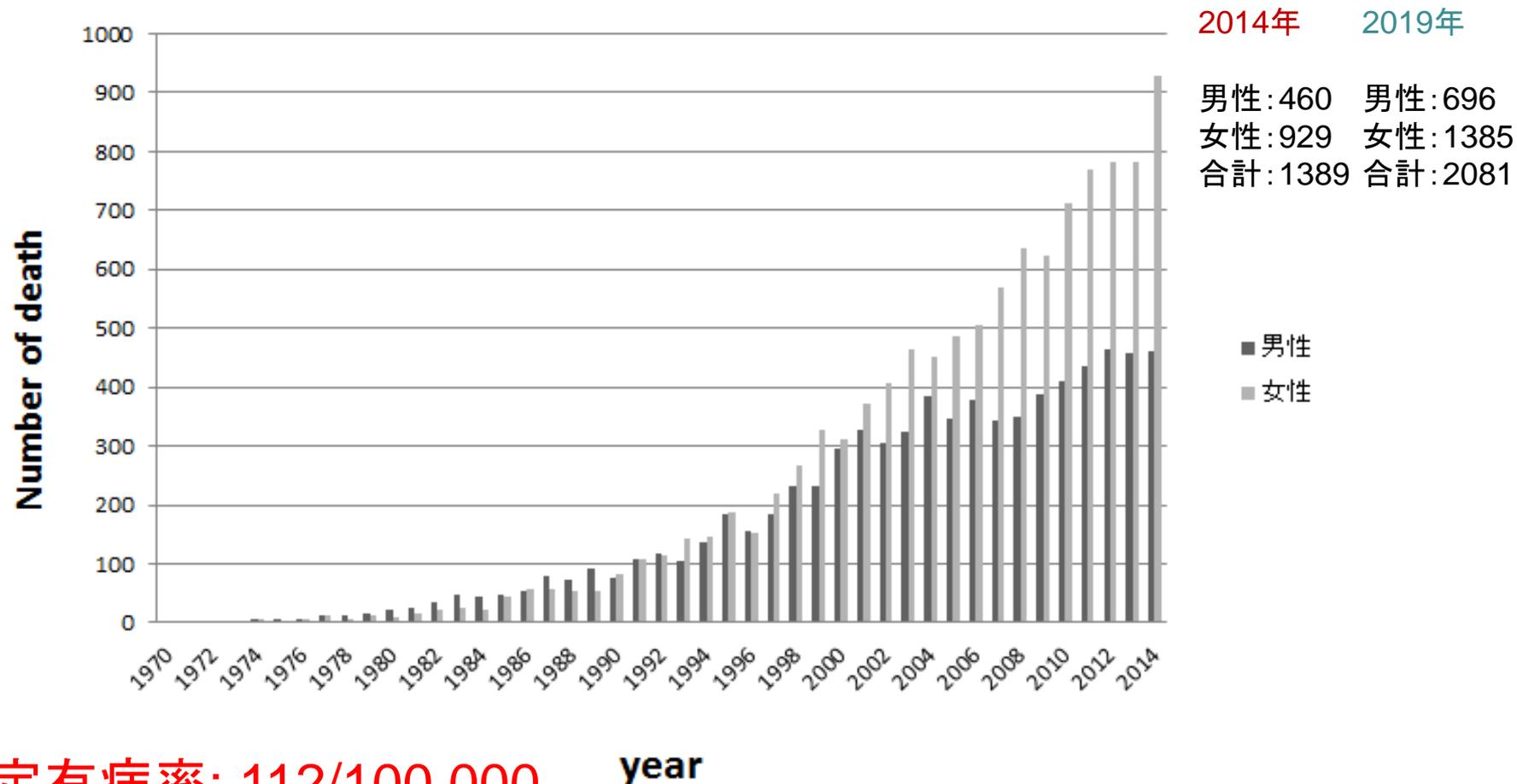
M. intracellulare
dominance



M. abscessus complex

M. kansasii

本邦の非結核性抗酸菌症死亡の推移 女性優位に増え続けている



推定有病率: 112/100,000

2019 : 173/100,000

診療の流れ

きっかけ

- 咳嗽・喀痰・血痰
- 検診で異常な陰影

経過

- クリニック受診
- 病院へ紹介

診断

- CT
- 喀痰検査

治療

- 経過観察
- 治療導入

日本における肺NTM症の診断基準

肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針－2008年 (日本結核病学会・日本呼吸器学会基準)

A. 臨床的基準 (以下の2項目を満たす)

1. 胸部画像所見 (HRCTを含む) で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか (複数可) を示す。
但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
2. 他の疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準 (菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす)

1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

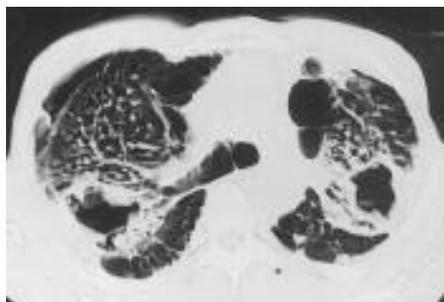
以上のA、Bを満たす。

臨床病型：線維空洞型
Fibro-cavitary disease type
FC型

臨床病型：結節・気管支拡張型
Nodular bronchiectatic type
NB型



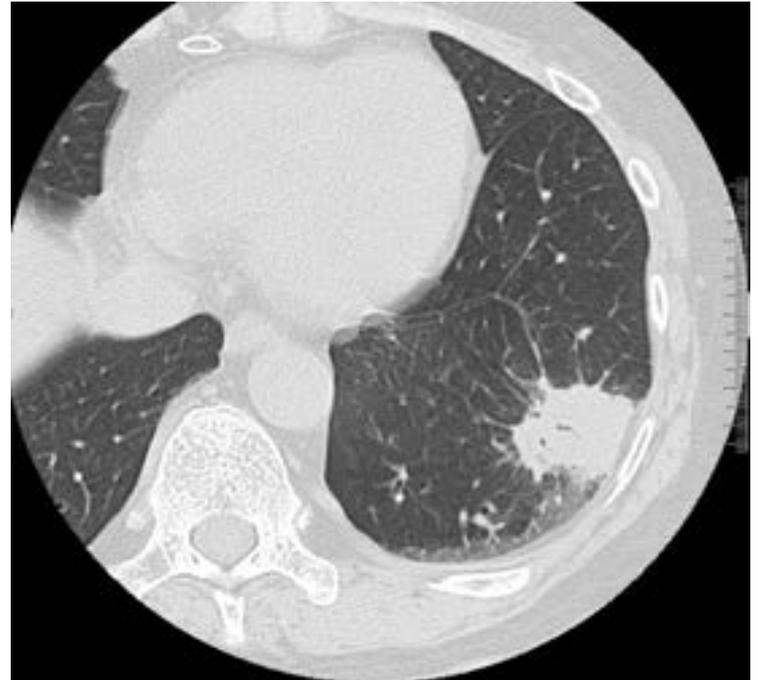
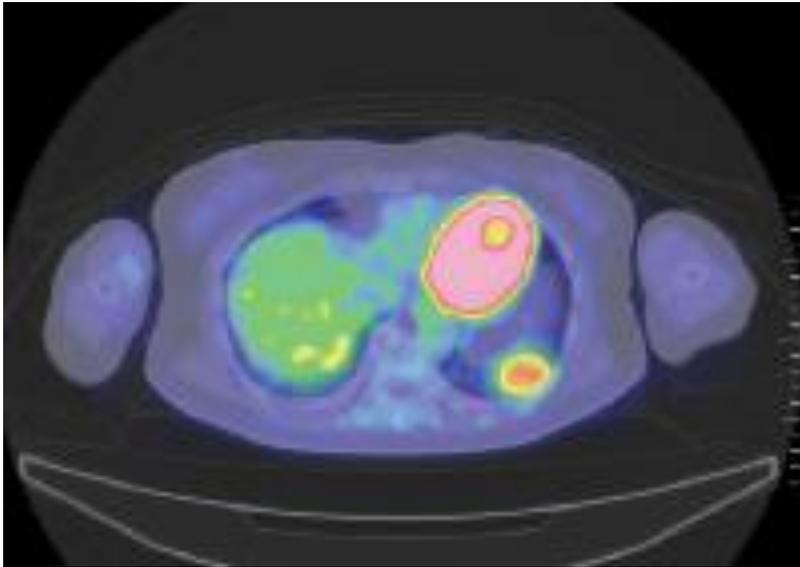
Pneumoconiosisに
合併した肺MAC症



肺結核後遺症、肺気腫、塵肺などを
基礎
中高年男性
咳痰、息切れ、血痰
進行性

中高年 やせ型の女性
喫煙歴は乏しい
咳、血痰
緩徐な進行

結節型



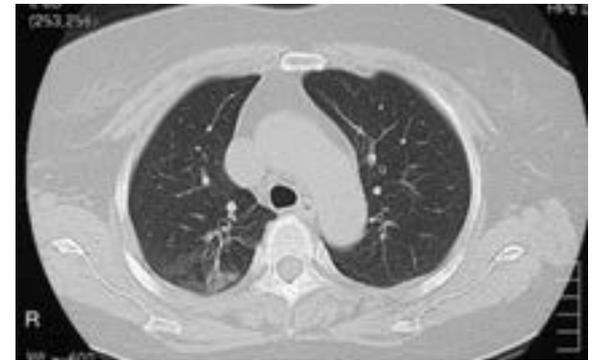
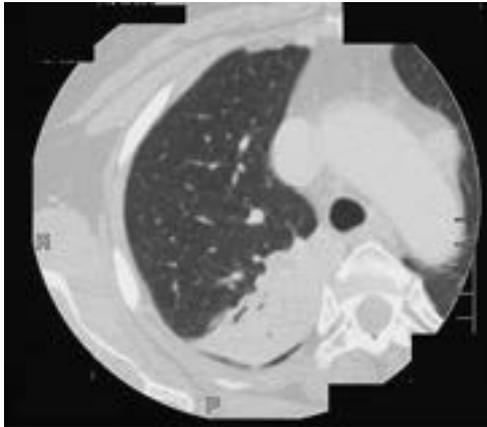
Hot tub lung

- ・ 過敏性肺臓炎
- ・ Hot tubで増殖したMACが関与
- ・ 金属加工業でも発症

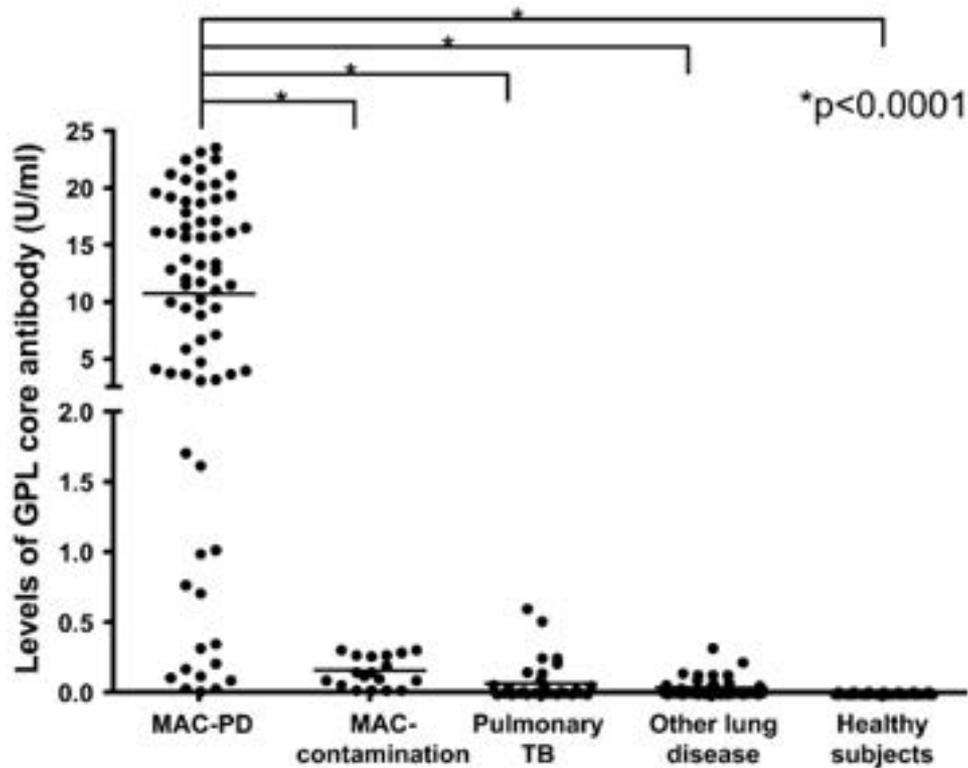


Chest. 1997 Mar;111(3):813-6.

IFN自己抗体



肺MAC症患者を含む各種患者血清における検査の結果



日本の6施設から肺MAC症患者70人を含む各種患者246人の血清中抗MAC抗体をEIA kitにより評価

感度: 84.3%

特異度: 100%

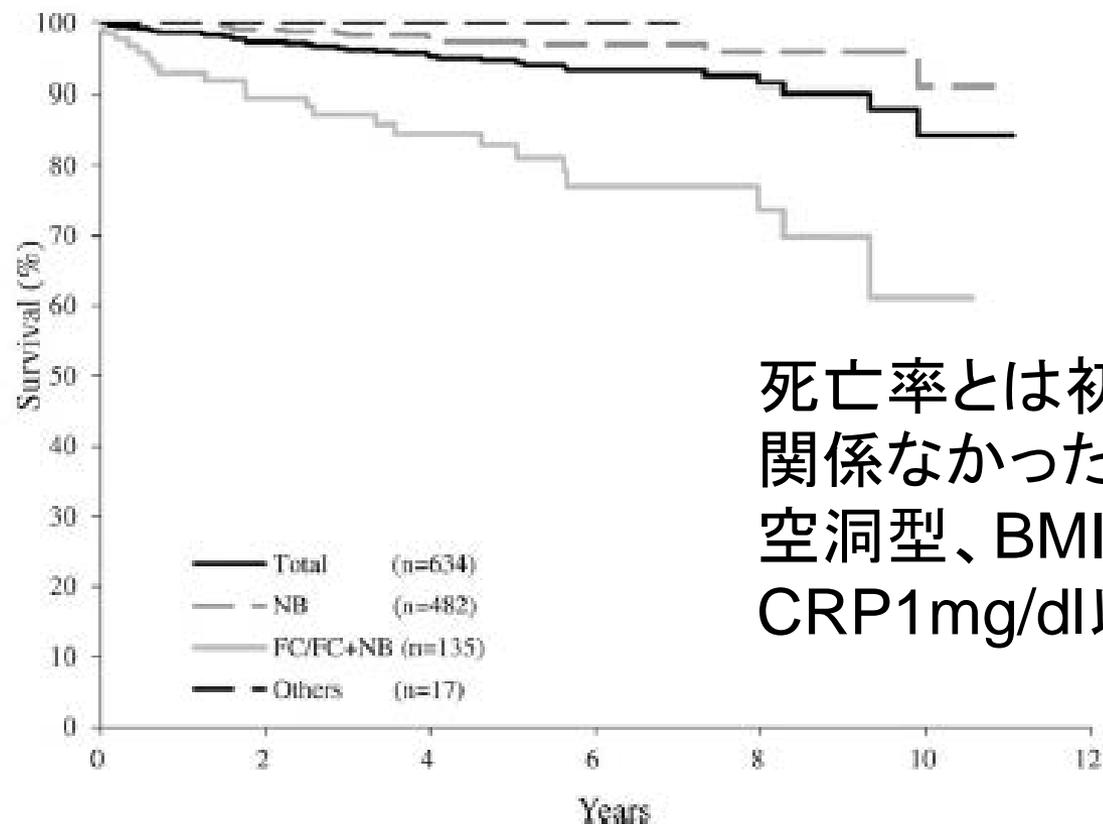
Kitada, et al.,
Am J Respir Crit Care Med. 2008

診療の問題点

- いつから治療を開始するのか
- どのような治療を行うのか
- いつまで治療を行うのか
- 難治性症例にはどう対応するのか



死亡率と各種因子



死亡率とは初期化学療法のリジメは関係なかった。
空洞型、BMI<18.5、貧血、CRP1mg/dl以上が死亡率と関係あり

排菌陰性は予後改善に結び付く

CHEST INFECTIONS ■

Does the Time Between Diagnosis and Antibiotic Initiation Impact Outcomes in Nontuberculous Mycobacteria-Pulmonary Disease (NTM-PD)?



STUDY DESIGN

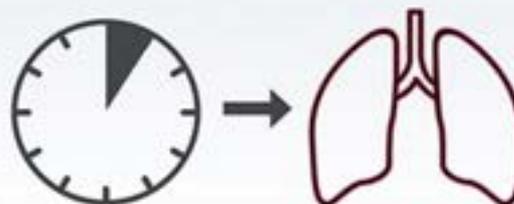
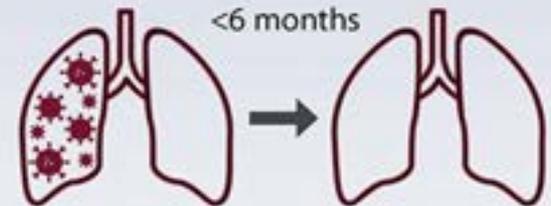
Retrospective cohort analyzing **712 patients** who received antibiotics for ≥ 6 months after diagnosis of NTM-PD

Timing of antibiotic initiation was **attending dependent**, with some utilizing the “**watchful waiting**” approach

RESULTS

After **treatment initiation**,

- **67%** converted within **6 months**
- conversion within 6 months associated with reduced **mortality** (adjHR 0.51; 95% CI, 0.33-0.78)



- Median time to antibiotics 4.8 months (IQR 1.3-20.8 months)
- Adopting a **waiting period** without antibiotic treatment was **not associated** with culture conversion or death

A watchful waiting period for treatment initiation did not impact the survival of patients with NTM-PD. However, achieving culture conversion had significant survival benefits.

診療の問題点

- いつから治療を開始するのか
- どのような治療を行うのか
- いつまで治療を行うのか

NTM症に関連するガイドライン

● 国内：指針または見解

肺非結核性抗酸菌症 診断に関する指針 —2008年

日本結核病学会[※]、
日本呼吸器学会



日本結核病学会
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・結核。
2008; 83(7):
525-526.

肺非結核性抗酸菌症 化学療法に関する見解 —2012年改訂

日本結核病学会[※]、
日本呼吸器学会



日本結核病学会
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・結核。
2012; 87(2):
83-86.

肺非結核性抗酸菌症に 対する外科治療の指針 (2008)

日本結核病学会[※]



日本結核病学会
非結核性抗酸菌症
対策委員会・結核。
2008; 83(7):
527-528.

非結核性抗酸菌症 診療マニュアル (2015)

日本結核病学会[※]



日本結核病学会 編。
非結核性抗酸菌症
診療マニュアル。
医学書院; 2015。
pp.46-58.

※現 日本結核・非結核性抗酸菌症学会

● 海外ガイドライン

ATS/ERS/ESCMID/IDSA ガイドライン2020

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline (2020)

米国胸部学会(ATS)、ERS(欧州呼吸器学会)、
ESCMID(欧州臨床微生物学会)、米国感染症学会(IDSA)



Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020; 71(4): e1–e36.

BTSガイドライン2017

British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) (2017)

英国胸部学会 (BTS)



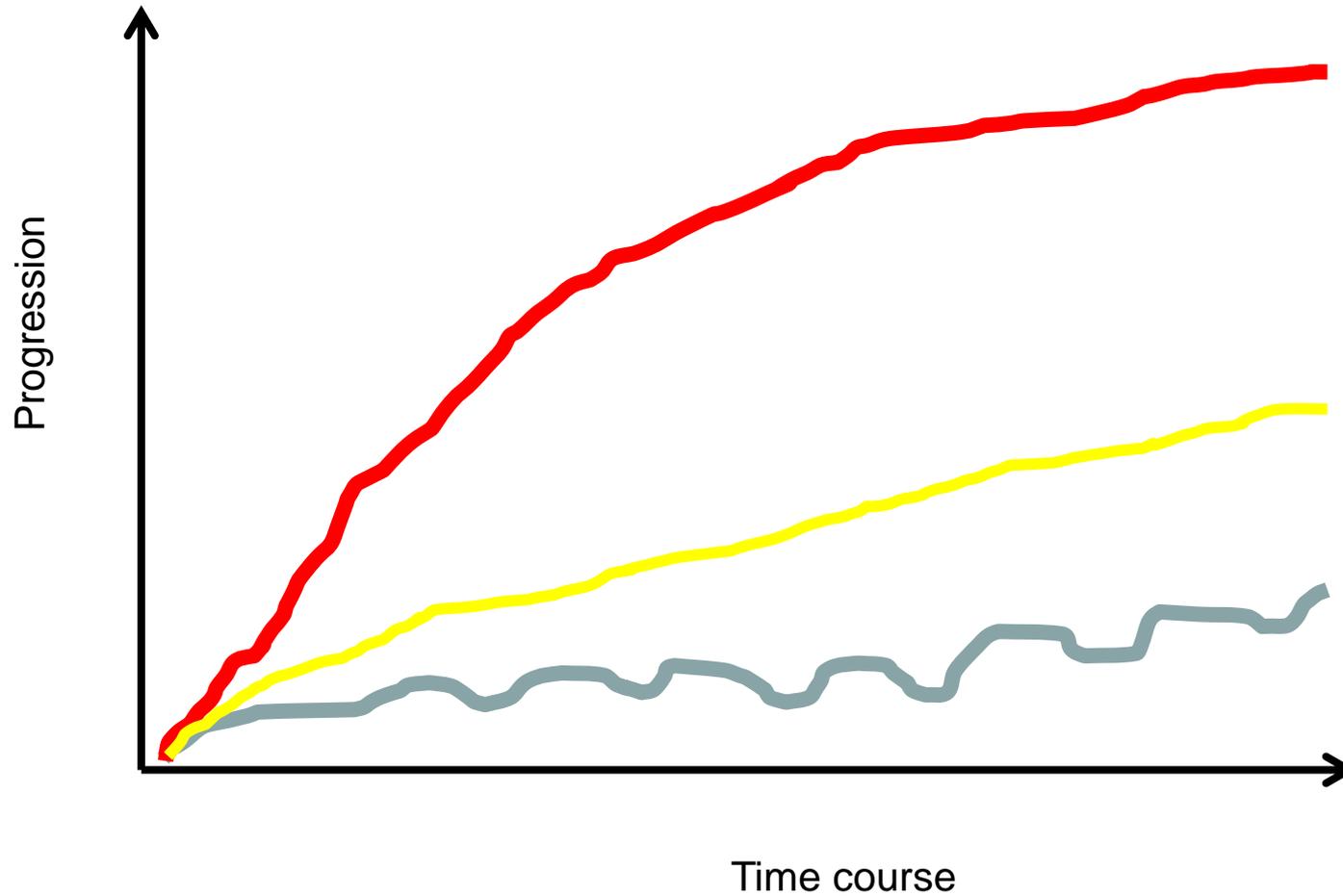
Haworth CS, et al. Thorax. 2017; 72(Suppl 2): ii1-ii64.

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定

治療開始時期は従来暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診断基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し、治療開始時期は別個に決めるべき要件になった。

一般論としては早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠が未だなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医への相談が望ましい。

Clinical course of pulmonary MAC



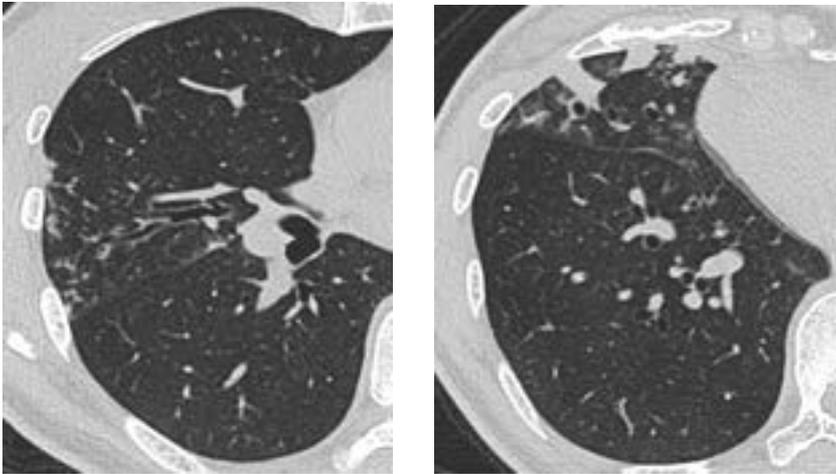
Many Pts do not progress in many years

肺MAC症は自然に良くなることもある

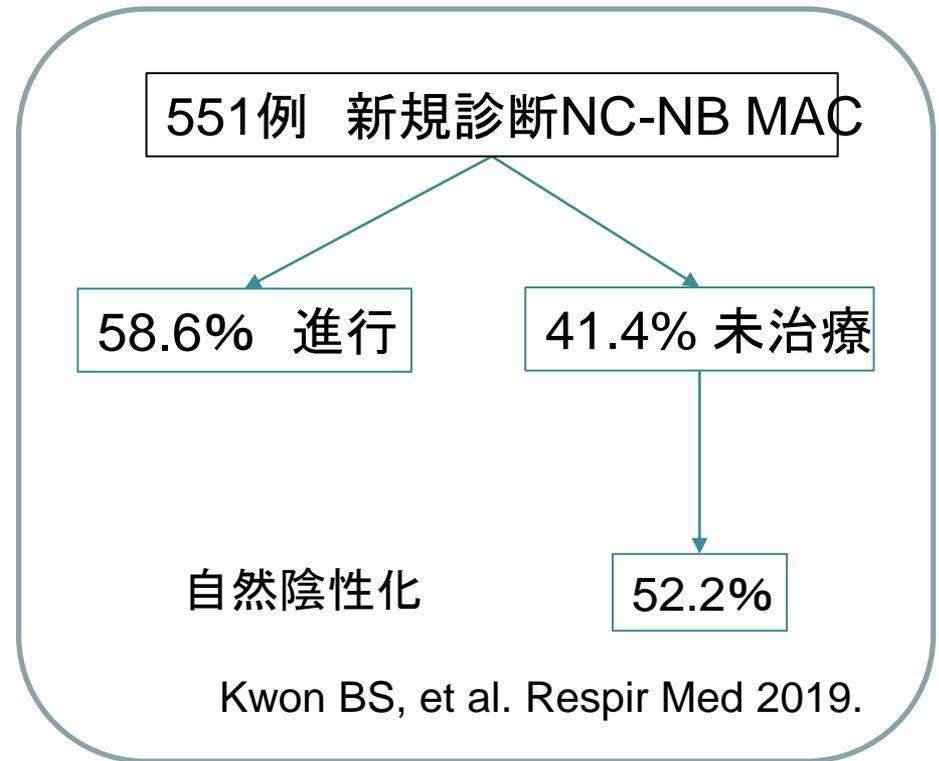
“watchful waiting” may be the preferred course of action.

非空洞・塗抹陰性・症状乏しい

Noncavitory NB form



自験例



45歳 女性

自然陰性化症例も3年以内に
25%が再燃する

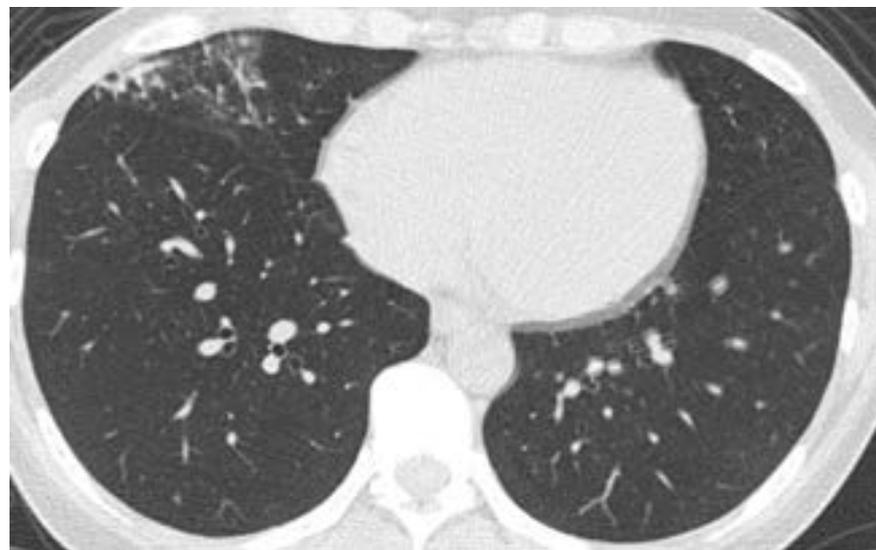
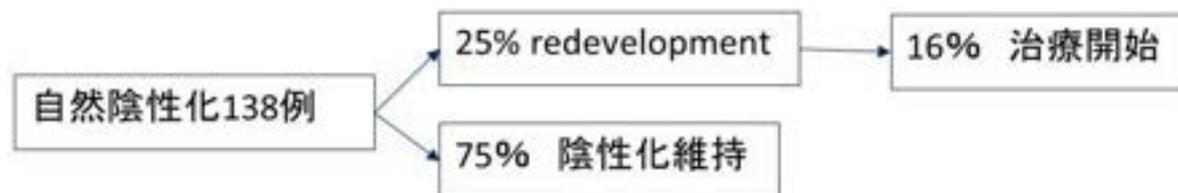
検診指摘

PH) うつ病 花粉症

喫煙歴) なし

X年 1/6 診断(喀痰2回陽性)

6/18 より4回連続陰性

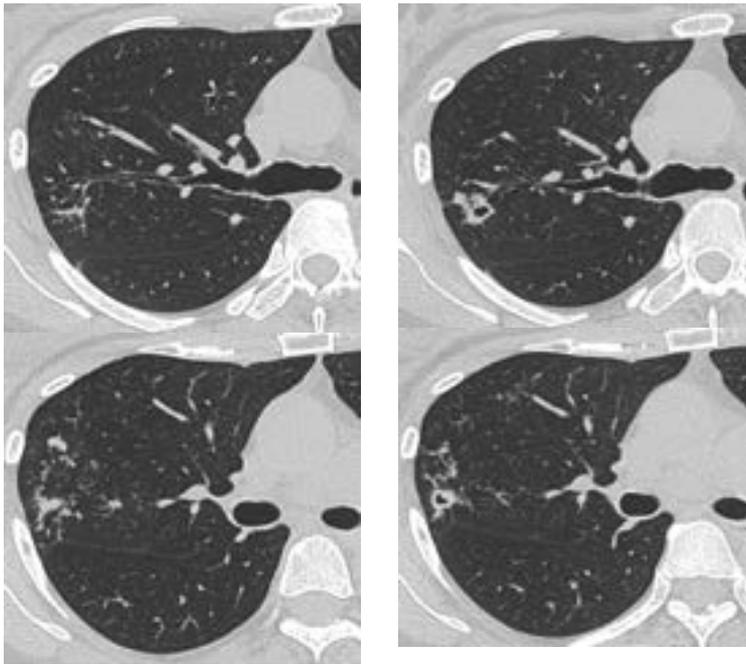


OH Kim et al. JIC 2021.

自験例

様子を見ていると空洞化することも

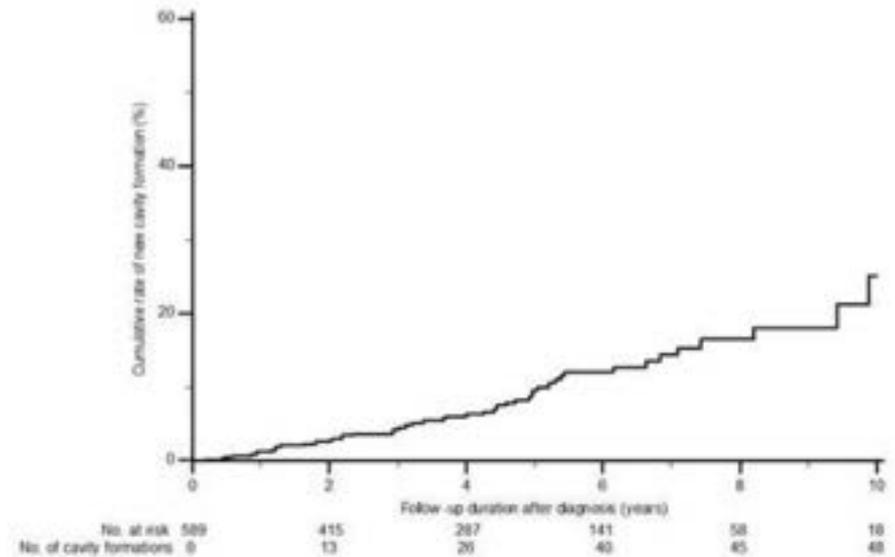
観察期間3.8年で8.7%に空洞



2018/8

2020/12

自験例



M. Intracellulare TB既往
空洞形成の予測因子

空洞サイズと治療反応性

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age, years	0.98 (0.95-1.00)	0.162	0.97 (0.94-1.01)	0.112
Sex, male	0.76 (0.41-1.41)	0.380		
BMI, kg/m ²	1.08 (0.96-1.21)	0.204		
History of pulmonary tuberculosis	1.09 (0.74-1.60)	0.676		
Comorbidities, n (%)				
Diabetes mellitus	1.00 (0.32-3.10)	0.999		
COPD	0.66 (0.25-1.75)	0.402		
Malignancy	1.30 (0.36-4.79)	0.689		
Causative organism, n (%)				
<i>M. avium</i> complex	Reference			
<i>M. abscessus</i> complex	1.35 (0.65-2.81)	0.415		
Sputum smear positivity	0.43 (0.22-0.85)	0.014	0.47 (0.24-0.93)	0.031
Size of cavity				
absence of cavity	Reference			
≤ 2 cm sized	0.62 (0.28-1.37)	0.240	0.59 (0.26-1.33)	0.207
> 2 cm sized	0.38 (0.17-0.84)	0.017	0.38 (0.16-0.86)	0.021

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

細菌学的治癒

喀痰塗抹

空洞 > 2cm

予後因子：年齢、性別、BMI、DM、悪性腫瘍、空洞（2cm以上）

治療導入 ATS/ERS/ECSMID/IDSA ガイドライン

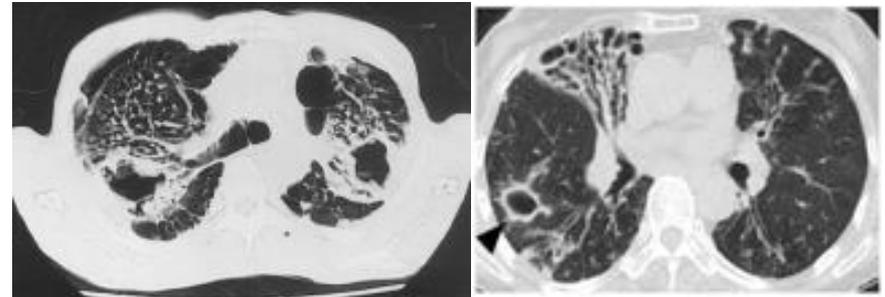
① 肺NTM症は抗菌薬で治療すべきか、それとも進行のエビデンスをみるために注意深く追跡すべきか？

1. 肺NTM症の診断基準に合致する患者に対して、特に抗酸菌性塗抹・空洞がある患者においては注意深い観察よりも治療開始を推奨する(条件付き推奨)

Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):905-913

進展リスク因子

- | | | | |
|------|-----|-----|-----|
| ・男性 | ESR | 空洞 | 菌量 |
| ・高齢 | Hb | 拡がり | 菌種 |
| ・合併症 | Alb | | 感受性 |
| ・BMI | | | |



治療開始のデメリット

- ・副作用
- ・相互作用による合併症への影響
- ・医療経済

Hwang et al. ERJ 2017
Kwon et al. Resp Med 2019
Moon et al. Resp Med 2019
Koh et al. Chest 2012

治療のコンセンサス

- A. 診断後すぐに治療すべき症例
 - a. 空洞形成を伴う線維空洞型症例
 - b. 結節・気管支拡張型症例でも病変の範囲が一側肺の1/3を超える症例, 気管支拡張病変が高度な症例, 塗抹排菌量が多い症例, 血痰・喀血症状を呈する症例

- B. 診断後経過観察としてよい症例
 - a. 結節・気管支拡張型症例で, 病変の範囲が一側肺の1/3以内で気管支拡張病変が軽度, かつ自覚症状がほとんどなく喀痰塗抹が陰性の症例
 - b. 75歳以上の高齢者

診療の問題点

- いつから治療を開始するのか



すぐには治療は必要ではないことも多い

様子を見ておく必要がある

診療の問題点

- いつから治療を開始するのか
- **どのような治療を行うのか**
- いつまで治療を行うのか

肺MAC症の治療目標



重症化の抑制と長期予後の改善を目指す

一方...

「治癒」「根治」を目標とすることは難しいのが現状

限られた治療選択肢の中で、副作用とクラリスロマイシン(CAM)の耐性化を避けつつ治療を行う

日本における肺MAC症の標準化学療法

肺MAC症標準化学療法は3剤併用が基本

リファンピシン

10mg/kg(600mgまで) 1日 分1

+

エタンブトール

15mg/kg(750mgまで) 1日 分1

+

クラリスロマイシン

600～800mg/日(15～20mg/kg)
分1または分2(800mgは分2とする)

必要に応じて、
ストレプトマイシンまたはカナマイシン^{*}の各々15mg/kg以下(1,000mgまで)を週2回または3回筋注

※肺MAC症に対する使用は国内未承認

肺MAC症治療基本が大切

④: マクロライド感受性肺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レジメンで治療することを支持する(条件付き推奨)

⑦: 2剤(マクロライド、エタンブトール)よりも少なくとも3剤(マクロライド、エタンブトールを含む)を用いた治療を支持する

⑤: 空洞あるいは進行性/重症気管支拡張症あるいはマクロライド耐性肺MAC症の患者では、注射剤のアミカシンあるいはストレプトマイシンを初期治療レジメンに加えるべきである(条件付き推奨)

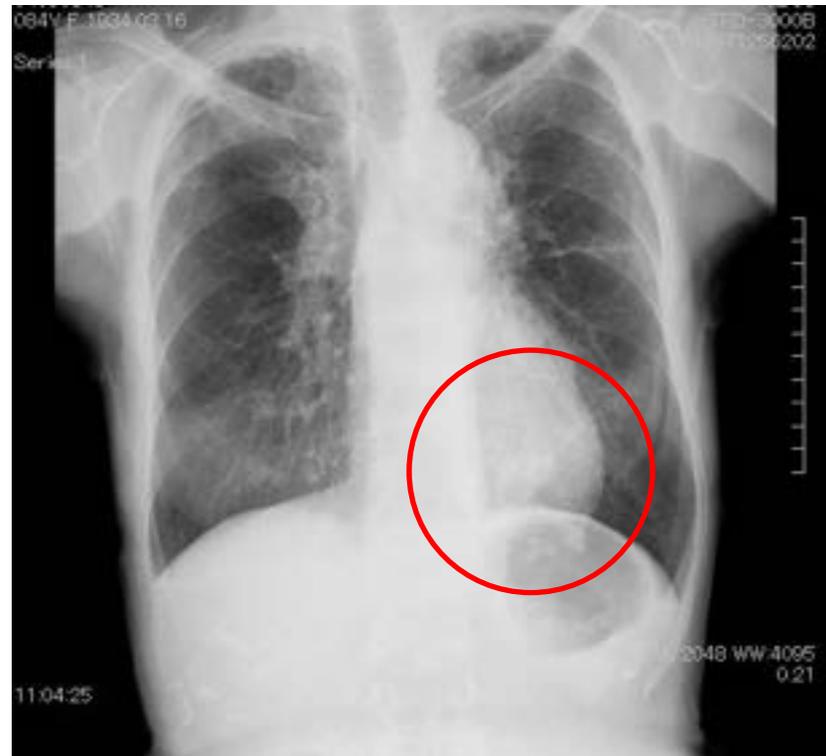
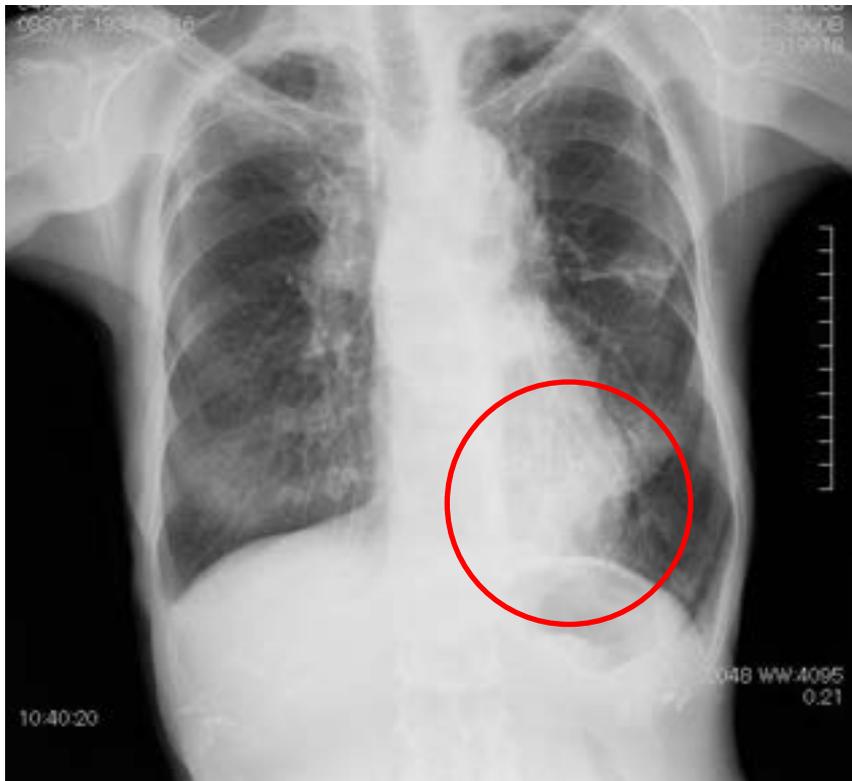
⑧: 非空洞型・結節気管支拡張型のマクロライド感受性肺MAC症患者では、毎日のマクロライドベースのレジメンを内服するよりも週3回の内服を支持する(条件付き推奨)。

Clin Infect Dis. 2020 ;71(4):905-913

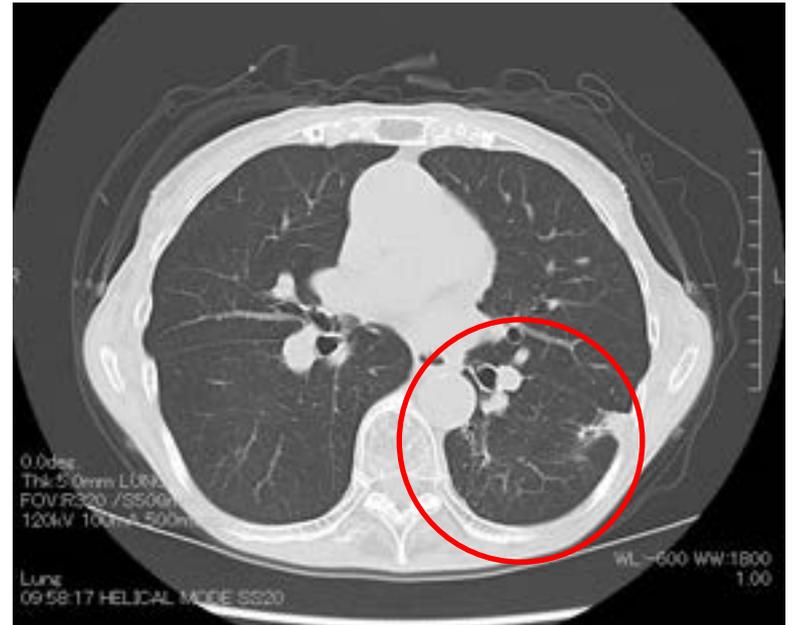
	結節・気管支拡張型	空洞型・進行性/重症気管支拡張症	治療抵抗性(治療6カ月以上菌陽性)
2020年 ATS/ERS/ECS MID/IDSA	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) エタンブトール リファンピシン	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) エタンブトール リファンピシン(リファブチン) アミカシン注射(ストレプトマイシン)	アジスロマイシン(クラリスロマイシン) エタンブトール リファンピシン(リファブチン) リポソーマルアミカシン吸入あるいはアミカシン注射(ストレプトマイシン)
	週3回	毎日(アミカシノリコソト注射は週3回)	毎日(アミカシノリコソト注射は週3回)
2012年 JSTB/JRS	病型・重症度についての具体的記述はない		
	クラリスロマイシン600-800mg(15-20mg/kg) 毎日 リファンピシン 10mg/kg(maximum 600mg) 毎日 リファンピシン 15mg/kg(maximum 750mg) 毎日 ストレプトマイシン or カナマイシン 15mg/kg(maximum 1000mg) 週2 or 3回		

改善例

M. intracellulare



改善例



悪化例



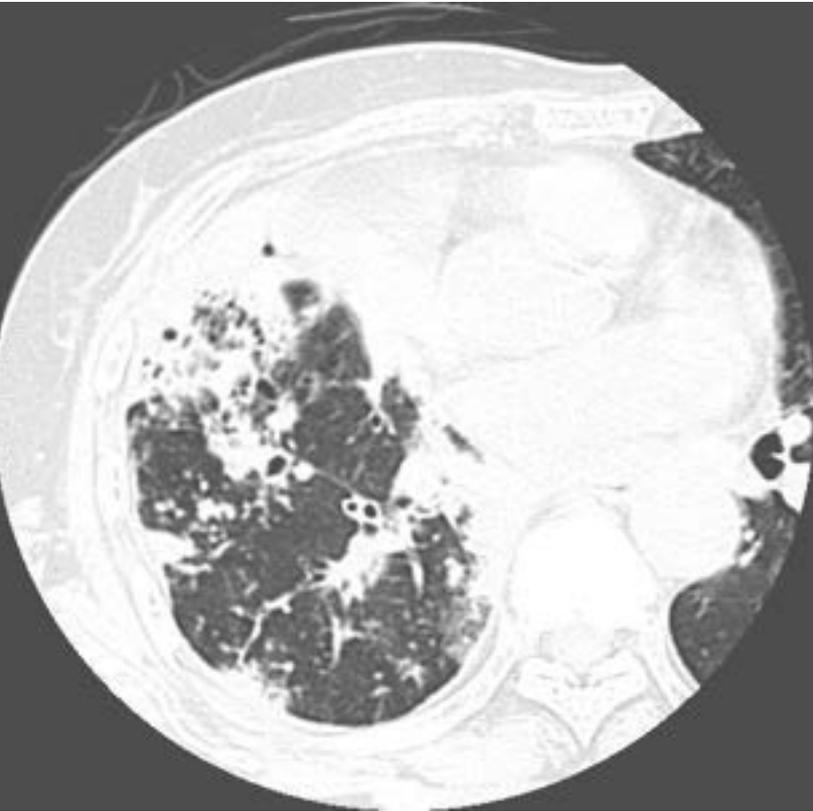
20xx



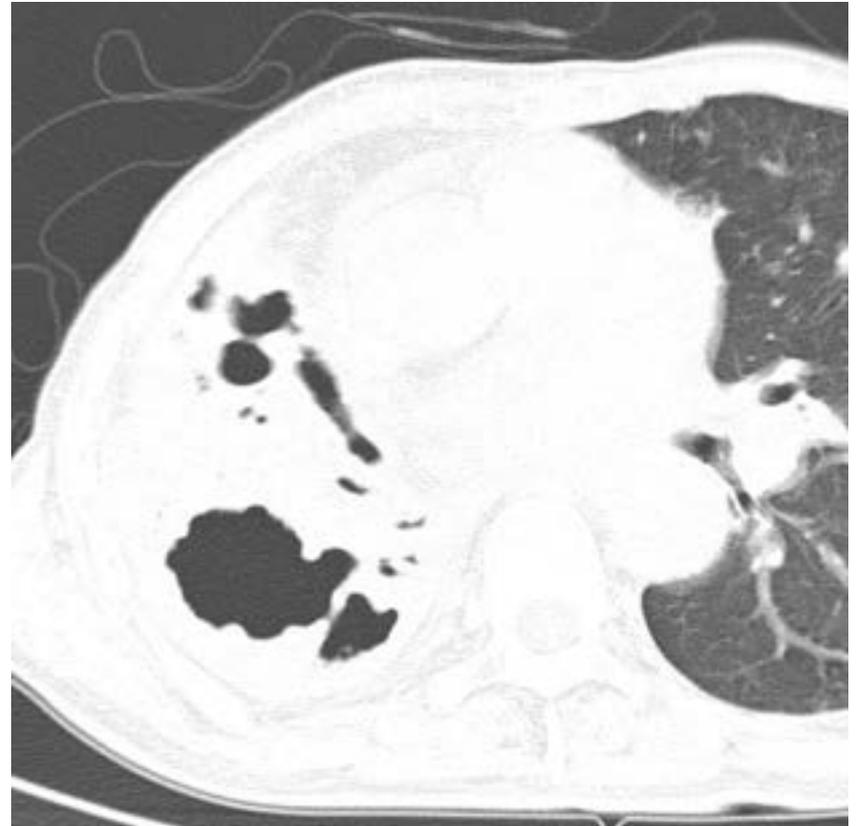
20xx+1

自験例

悪化例



20xx



20xx+1

自験例

診療の問題点

- どのような治療を行うのか

マクロライド(抗菌薬)

エタンブトール(抗結核薬)

リファンピシン(抗結核薬)

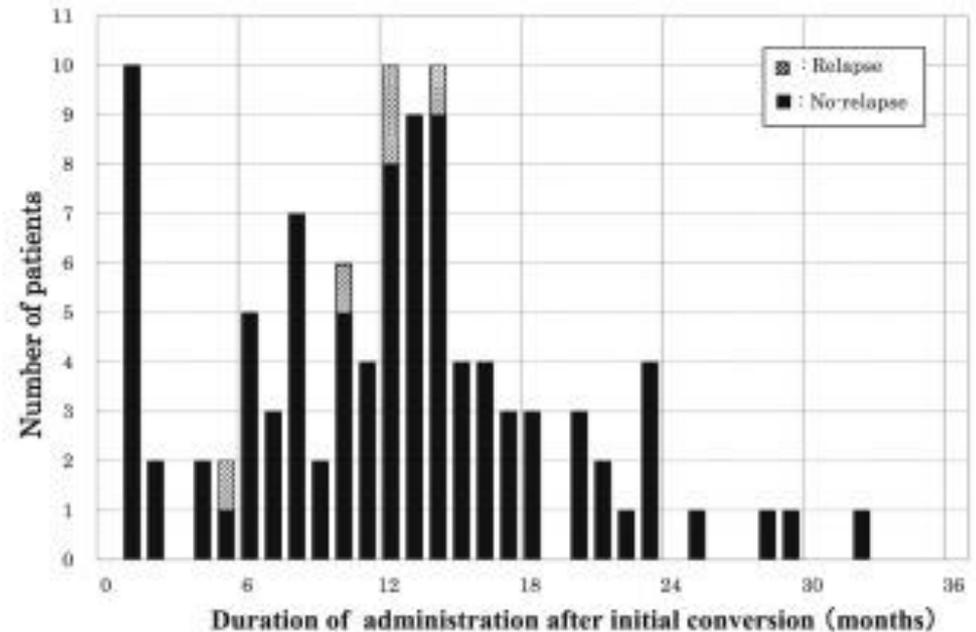
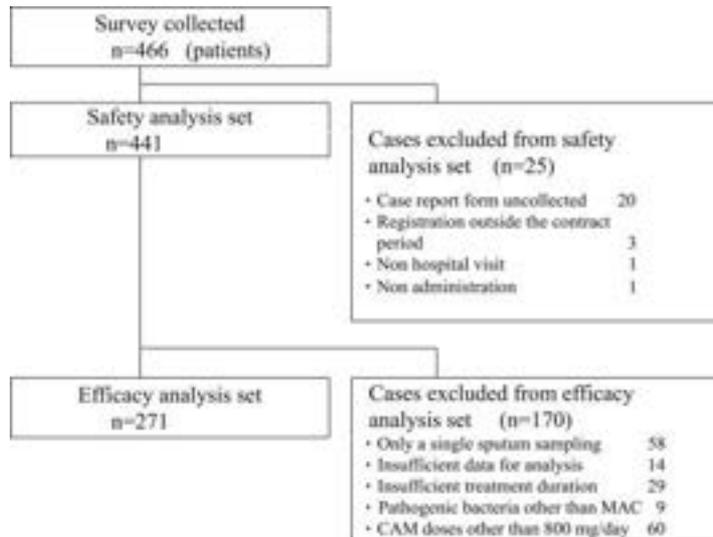
が基本



診療の問題点

- いつから治療を開始するのか
- どのような治療を行うのか
- いつまで治療を行うのか

CAMはどこまで継続すべき？



treatment for less than 15 months might be insufficient

Association Between Duration of Aminoglycoside Treatment and Outcome of Cavitory Mycobacterium avium Complex Lung Disease

Table 4. Association of Duration of Injectable Aminoglycosides Treatment With Treatment Success

Treatment Duration (Months)	n	Multivariate Analysis	
		Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
0-1.4	8	1.0 (reference)	...
1.5-2.9	18	3.793 (0.504-28.546)	.195
3.0-4.4	28	10.560 (1.489-74.867)	.018
4.5-5.9	18	24.534 (2.733-220.261)	.004
6.0-7.4	14	15.481 (1.651-145.186)	.016
7.5-30	15	1.520 (0.180-12.835)	.700

Data are reported as numbers. The "n" means the number of patients in subgroup of interest.

Patients with cavitory MAC-LD treated with aminoglycosides for ≥ 3 months had statistically significantly higher rates of treatment success than those treated with aminoglycosides for < 3 months. However, treatment for ≥ 3 months was not associated with the development of recurrence.

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012

薬剤投与期間について日米のガイドラインで記載されている「菌陰性化後約 1年」はエビデンスではなく従ってそこで終了しても良いとする論拠は得られていない。

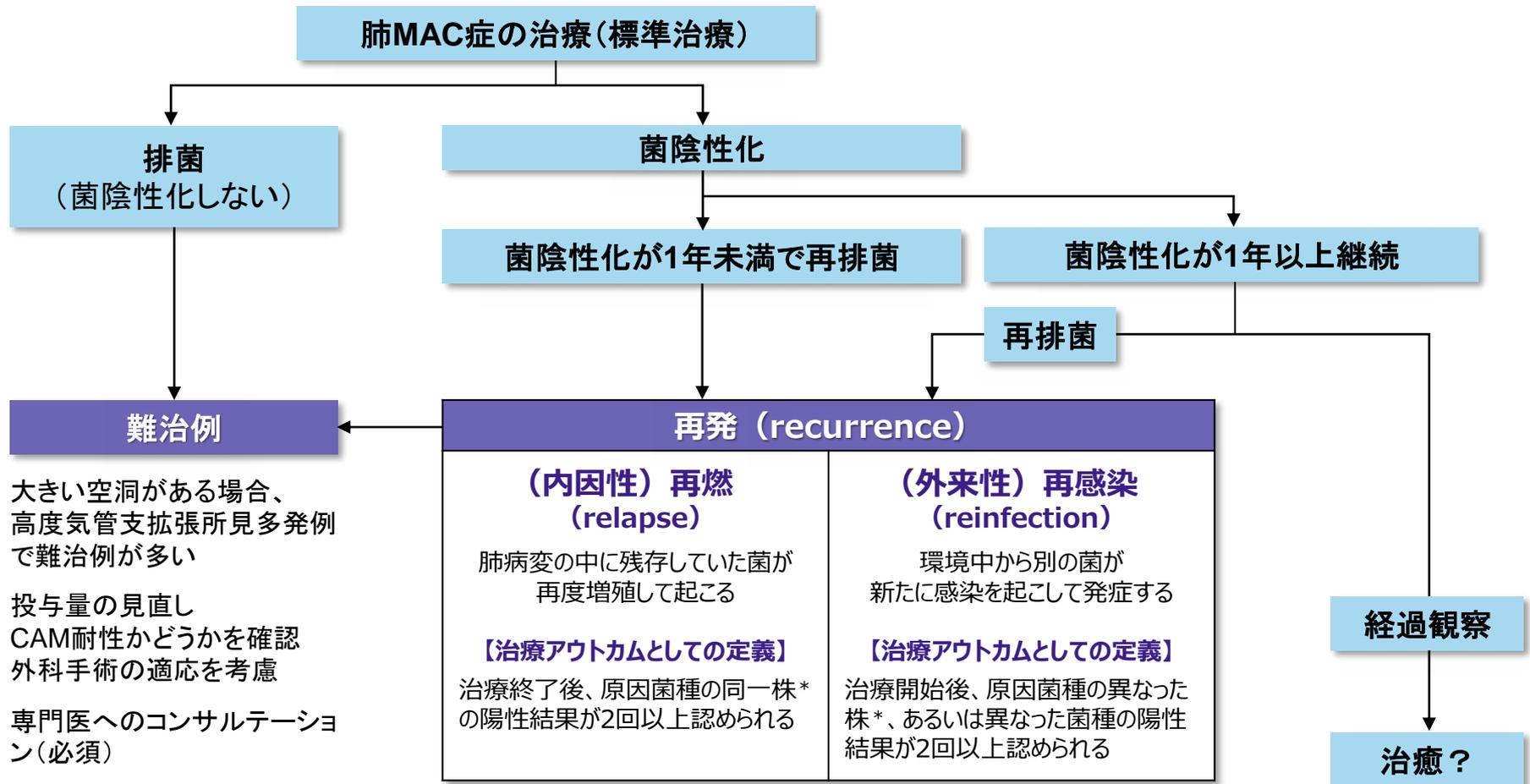
英国胸部学会ガイドラインは薬剤投与期間を 2 年としており、わが国の長期観察報告では ATSガイドラインの指示期間以降も継続投与のほうが予後は良いとしており、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである。

治療終了のコンセンサス

- 最低でも、菌陰転化(喀痰が陰性化もしくは喀痰提出ができなくなって)してから12か月は治療継続
- いつ終了するかは、症例ごとに決定せざるを得ない。
(有害事象、年齢、空洞の有無などなど)

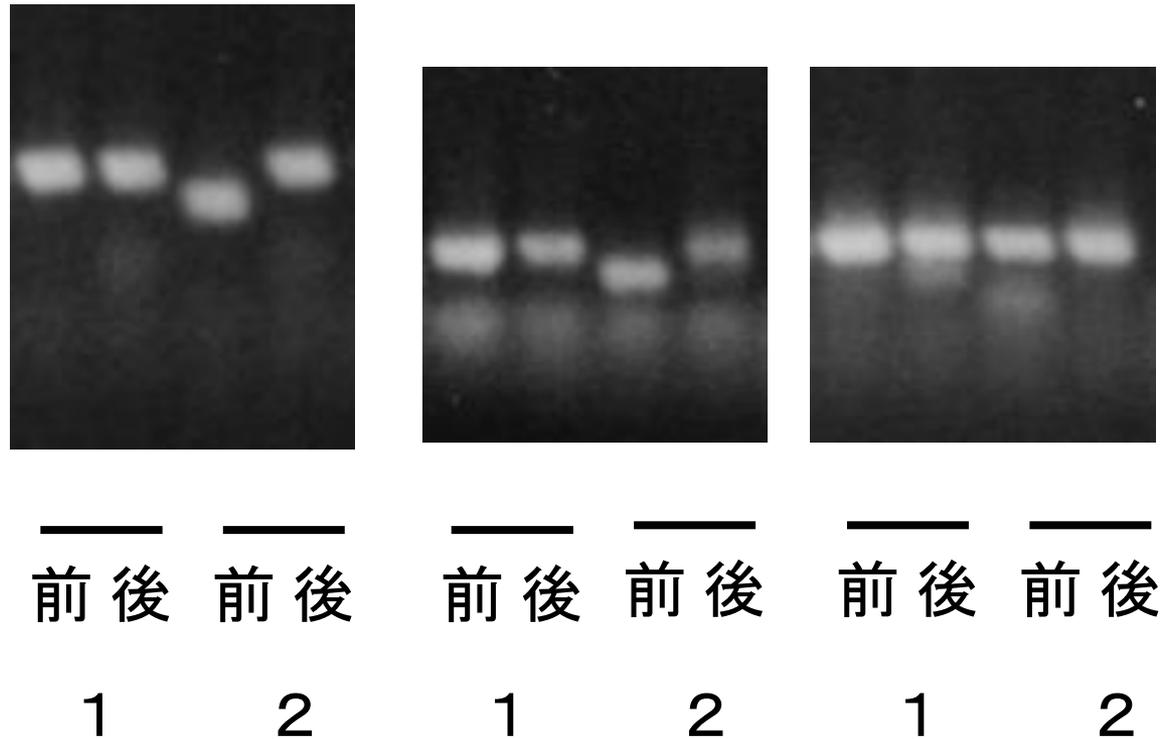
治療後の再燃・再感染、難治例

肺MAC症の治療後の状況



* 同一株か異種株かは、遺伝子型を検討して判断する。

VNTR(Variable Numbers of Tandem Repeats)法



治療前と後では、異なるNTMが検出されるケースがある。

治療中、終了後の再排菌の多くは再感染が原因

ガイドラインの妥当性検証 (WallaceとGriffith)

標準治療(菌陰性1年で治療を終了)を行った結節気管支拡張型180例

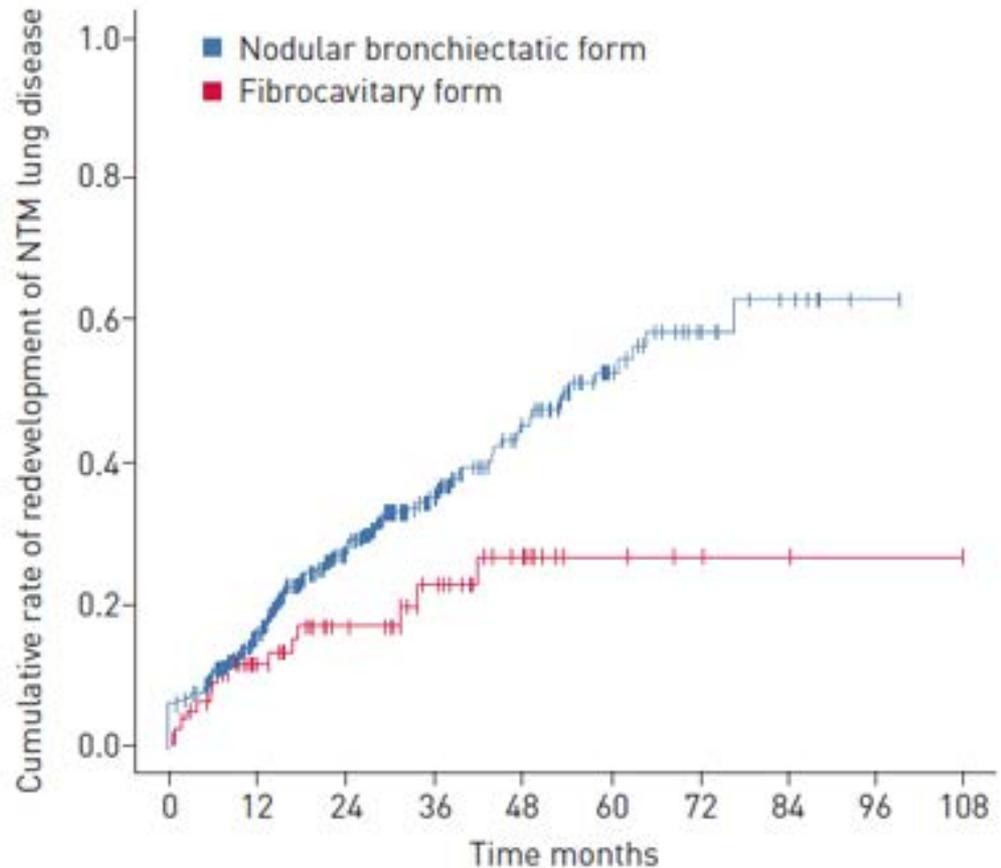
- # 連続207例中180例(87%)が12か月治療を終了している
- # 154/180例(86%)が陰性化

投与中の再排菌 ……14%(73%が再感染、27%が真の再発)
治療終了後の再排菌 ……48%(75%が再感染、25%が真の再発)

再感染の対策(環境と宿主因子)は不可欠!
再燃抑制 → 治療期間の延長

Redevelopment of pulmonary NTM

FIGURE 2 Cumulative rate of redevelopment of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease after treatment completion of *Mycobacterium avium* complex lung disease.



診療の問題点

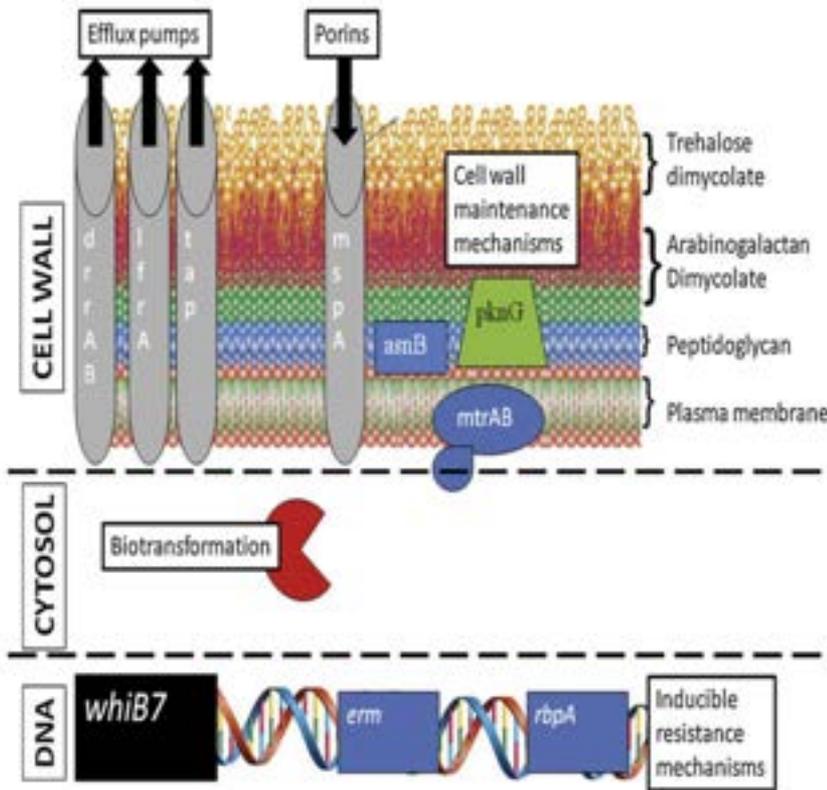
- 難治性症例にはどう対応するのか



新しい薬剤が登場

治験に参加するのもやり方

NTMには複数の薬剤耐性機構があり、殆どの結核薬に対して自然耐性を示す



- ☒ 疎水性 (Hydrophobicity) 脂質成分が多い
- ☒ 環境表面への固着
- ☒ 栄養要求性が低い
- ☒ 低酸素状態でも生存
- ☒ バイオフィルム形成
- ☒ 酸、消毒剤(特に塩素系)への抵抗性
- ☒ 重金属に抵抗性

Drug	Cell wall	Biotransformation	Resistance inducers	Efflux pumps	Acquired mutations in target gene
Rifampicin	<i>PlnC, kasR, Mao2520, pks12, oiaR, fbpA, mtrAB, mspA</i> porin	ADP ribosyltransferase	<i>RbpA</i>	<i>efpA</i>	<i>rpoB</i>
Ethambutol	<i>PlnC</i>				
Quinolones	<i>kasR, Mao2520, pks12, mtrAB</i>	Acetylation, nitrosation		<i>gfpA, efpA, pifB</i> gene	<i>gyrA, gyrB</i>
Macrolides	<i>PlnC, oiaR, kasR, Mao2520, pks12, fbpA, mtrAB, mspA</i> porin		<i>erm</i>		23S rRNA
Aminoglycosides		Aminoglycoside modifying enzymes ^a		<i>trv, top, P55</i>	16S rRNA
Liozolid					23S rRNA
Penicillins	<i>Mao2520, pks12, mtrAB, mspA</i> porin	<i>bls, blaE</i>		<i>gfpA</i>	
Carbapenems	<i>PlnC, fbpA, mtrAB</i>				
Tetracyclines				<i>trv, top, P55</i>	

Jakko et al. Drug Resistance Updates 2012

Falkinham JO III. J App Microbiol 2009, Environ Microbiol Rep 2009

問題点： クラリスロマイシン耐性例



2004年： 60歳女性 MAC

2005年：3剤治療

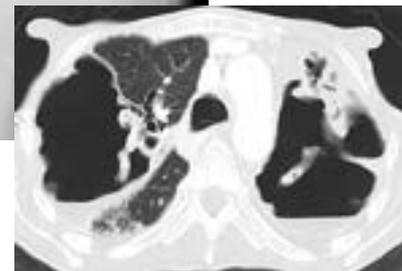
2009年：排菌あるも一時中止し増悪

2010年：再開するも進行あり

2013年：CAM耐性を確認 アミグリコシドは拒否



2015年 71歳



自験例

2015年：呼吸状態悪化し当院入院となる

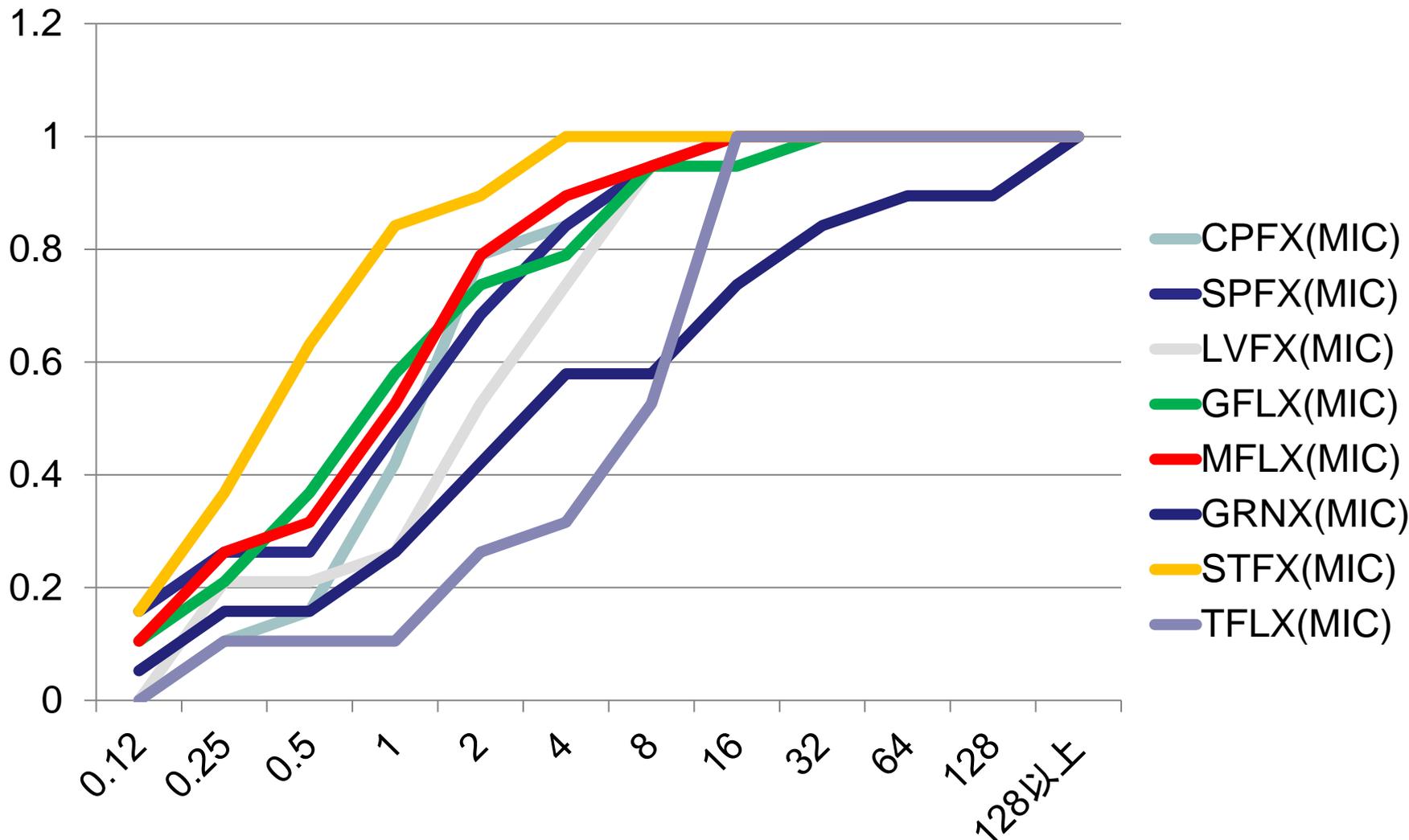
Ⅱ型呼吸不全 緩和 永眠される

難治性症例への対応—今までの対応—

- ①保険適用がない抗菌薬を使用
(FQs, AMK, MINO etc)

効果を示す症例も時にはあるが———

臨床試験(MIC)



アミカシンリポソーマル吸入用懸濁液の特徴

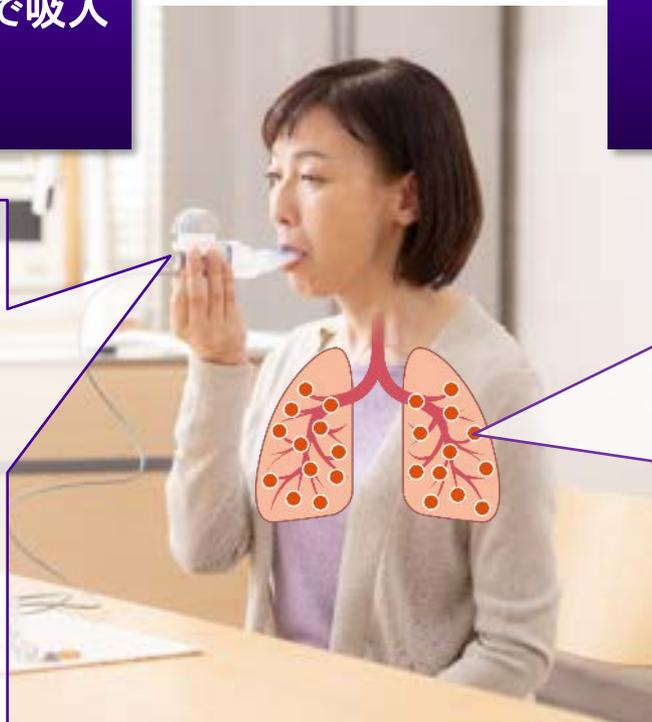
特徴①

アミカシンリポソーマル吸入用懸濁液専用のネブライザシステムで吸入することにより、肺末梢の肺胞まで薬剤が分布します。

特徴②

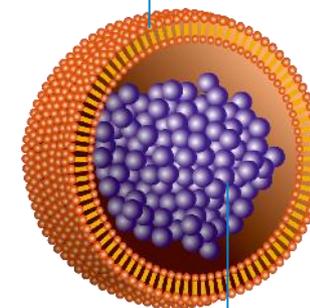
独自のリポソーム技術によって、マクロファージへの取り込みを促進します。

ネブライザシステム



アミカシンリポソーマル吸入用懸濁液

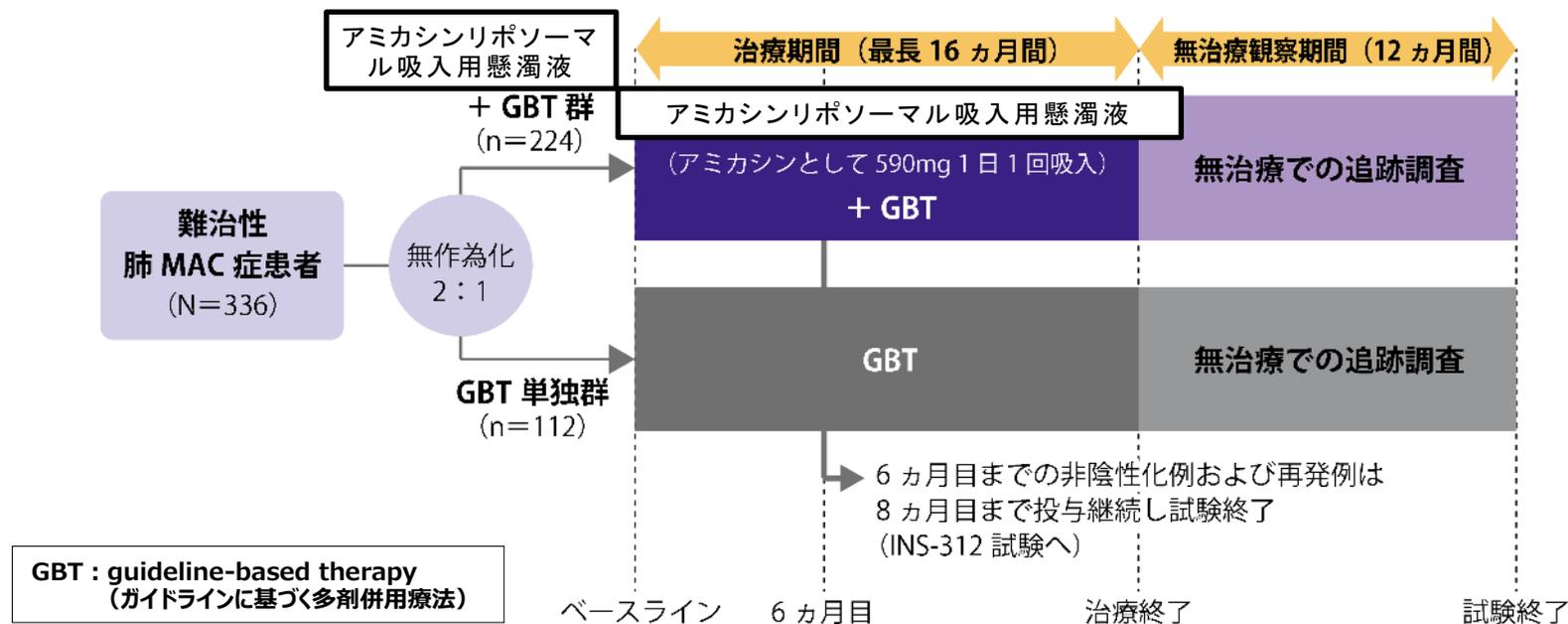
脂溶性の高いリポソーム



アミカシン硫酸塩

※*M. avium*は肺組織内でマクロファージへの感染頻度が最も高かったことが報告されています (Park HY, et al. Chest. 2016; 150(6): 1222-1232.

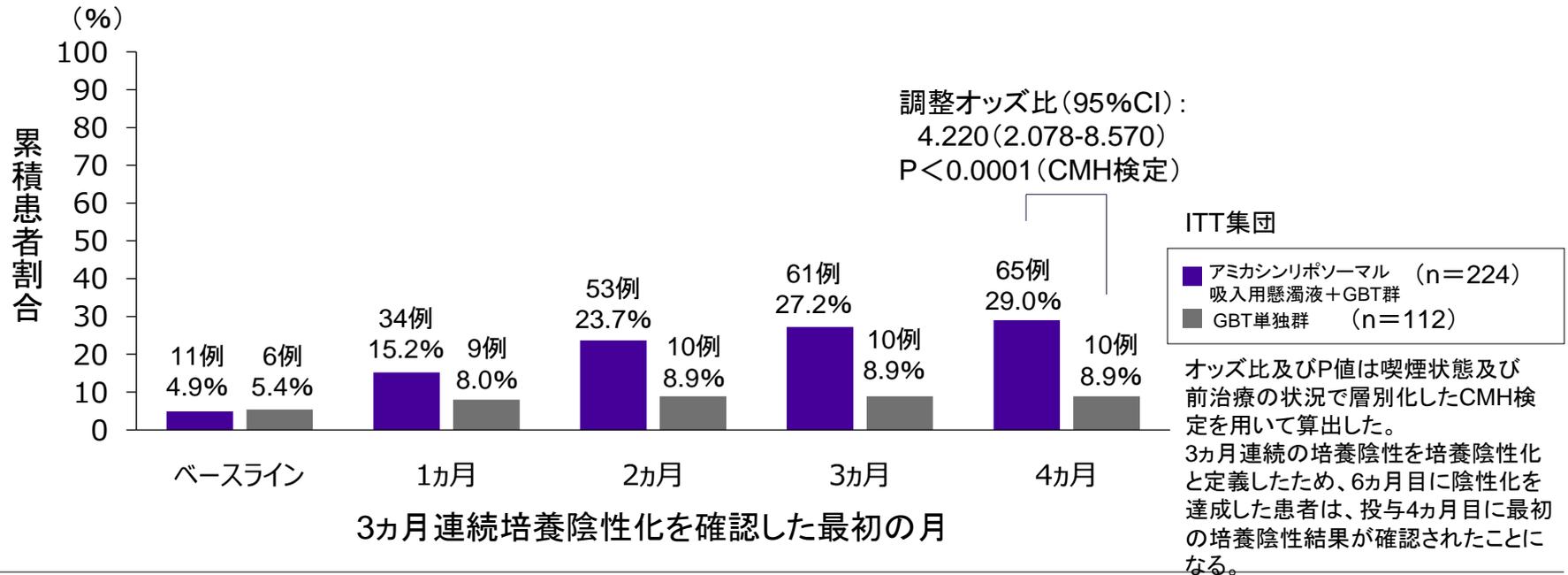
国際共同第Ⅲ相臨床試験 CONVERT試験



試験デザイン	国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験
目的	GBTに追加してアリケイスを投与したときの投与6か月目までの喀痰培養陰性化をGBT単独療法と比較し、アリケイスの有効性を評価すること
対象	18歳以上(日本では20歳以上)のアミカシン感性(MIC:64μg/mL以下)の難治性 ^{※1} 肺MAC症患者 336例(日本人48例を含む) ^{※1} 難治性:GBTにより6か月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義
方法	患者はスクリーニング時の喫煙状態およびGBTによる前治療の状況(治療中または治療中止から3か月以上)により層別化され、アリケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アリケイス+GBT群ではアリケイス(アミカシンとして590mg)を1日1回、ラミナブライザシステムを用いて吸入投与した。投与6か月目までに培養陰性化(3か月連続の培養陰性)を達成し再発 ^{※2} が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12か月間、投与を継続した(最長投与期間16か月)。投与終了後は12か月間の無治療観察期間とした(NTMIに対するすべての治療を中止)。投与6か月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例および投与6か月目までに再発 ^{※2} した患者では、8か月目まで投与を継続したのち、8か月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験(INS-312試験)への参加資格を付与した。 ^{※2} 再発:液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、または固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義
評価項目	【主要評価項目】投与6か月目までの培養陰性化率(1か月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性)。【副次評価項目】6分間歩行試験(6MWT)における歩行距離のベースラインからの変化量(投与6か月目)、治療成功後3か月時点の培養陰性化持続率、培養陰性化までの期間など。【探索的評価項目】培養状態別の6MWT歩行距離のベースラインからの変化量など。
解析計画	培養陰性化率は、喫煙状態およびGBTによる前治療の状況(治療中または治療中止から3か月以上)を層別因子としてCochran Mantel Haenszel(CMH)検定を用いて解析した(有意水準は両側0.05)。培養陰性化までの期間はKaplan-Meier法、log-rank検定、Cox回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与6か月目および8か月目までの6MWT歩行距離の変化量を、対応のあるt検定および欠測値を補完した共分散分析(ANCOVA)を用いて解析した。安全性解析対象集団は、アリケイス+GBTまたはGBT単独の治療薬を少なくとも1回投与された患者とした。
試験終了日	2019年4月3日(最後の患者の最終評価来院時)

投与6カ月目までの培養陰性化率はアミカシンリポソーマル吸入用懸濁液+GBT群でGBT単独群に比べ有意に高いことが検証されました

【主要評価項目】投与6カ月目までの培養陰性化率



■ 試験概要

試験デザイン: 国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験

目的: GBTに追加してアリケイスを投与したときの投与6か月目までの喀痰培養陰性化をGBT単独療法と比較し、アリケイスの有効性を評価すること

対象: 18歳以上(日本では20歳以上)のアミカシン感受性(MIC: 64µg/mL以下)の難治性*1肺MAC症患者 336例(日本人48例を含む)

方法: 患者はアリケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アリケイス+GBT群ではアリケイス(アミカシンとして590mg)を1日1回、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。投与6か月目までに培養陰性化(3か月連続の培養陰性)を達成し再発**2が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12か月間、投与を継続し(最長投与期間16か月)、投与終了後は12か月間の無治療観察期間とした(NTMに対するすべての治療を中止)。投与6か月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例および投与6か月目までに再発**2した患者では、8か月目まで投与を継続したのち、8か月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験(INS-312試験)への参加資格を付与した。

評価項目: 【主要評価項目】投与6か月目までの培養陰性化率(1か月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性)。【副次評価項目】6分間歩行試験(6MWT)における歩行距離のベースラインからの変化量(投与6か月目)、治療成功後3か月時点の培養陰性化持続率、培養陰性化までの期間など。【探索的評価項目】培養状態別の6MWT歩行距離のベースラインからの変化量など。

解析計画: 培養陰性化率は、喫煙状態およびGBTによる前治療の状況(治療中または治療中止から3か月以上)を層別因子としてCochran Mantel Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した(有意水準は両側0.05)。培養陰性化までの期間はKaplan-Meier法、log-rank検定、Cox回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与6か月目および8か月目までの6MWT歩行距離の変化量を、対応のあるt検定および欠測値を補完した共分散分析(ANCOVA)を用いて解析した。安全性解析対象集団は、アリケイス+GBTまたはGBT単独の治療薬を少なくとも1回投与された患者とした。

試験終了日: 2019年4月3日(最後の患者の最終評価来院時)

*1 難治性: GBTにより6か月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

**2 再発: 液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、または固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

当院での実際の導入 多職種の間わり



症例 51歳女性

患者情報

【主訴】	食思不振
【現病歴】	3年前に食思不振出現し、近医受診。肺非結核性抗酸菌症を疑われ、当院紹介受診。M. avium検出され、RECで治療開始。1年半経過時にSTFX追加された。
【治療】	L-AMK導入後に声がれが出現するも、軽減。 症状：咳嗽などは変化なし 画像：胸部X線写真はやや改善 喀痰：4か月で陰転化



MAC

- ✓ Phase 2a Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of **SPR720** for the Treatment of Patients With MAC Pulmonary Disease
- ✓ **Clofazimine** in the Treatment of Pulmonary MAC
- ✓ A Study of **Bedaquiline** Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory MAC-LD
- ✓ **RHB-204** for the Treatment of Pulmonary Mycobacterium Avium Complex Disease
- ✓ Adjuvant **Cytokine Therapy** to Treat Pulmonary MAC Infection
- ✓ Phase 1 Study of **Epetraborole** Tablets

MABS

- ✓ Oral **Omadacycline** vs. Placebo in Adults With NTM Pulmonary Disease Caused by MABc
- ✓ **Liposomal Amikacin** Inhalation in M.Abscessus Patients
- ✓ **Inhaled Nitric Oxide** for Patients With MABSC

診療の問題点

- いつまで治療を行うのか



菌が喀痰から検出されなくなってから1年後まで
15か月以上は治療が必要

MAC症以外の治療

*M. kansasii*の治療

表2 肺カンサシ症化学療法用量と用法

INH	5 mg/kg (300 mg まで) / 日 分1
RFP	10 mg/kg (600 mg まで) / 日 分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで) / 日 分1

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する

M. fortuitum

*M. fortuitum*症は感受性のある2薬剤（フルオロキノロン、CAM、AMKなど）を使用することで、比較的コントロールされる。



肺移植（脳死右片肺）約1年半後にNTM (*M. fortuitum*) と診断CAM、STFX開始し喀痰培養陰性化、右下葉の粒状影が改善。移植後2年半以上経過している

*M. abscessus*の治療

Table 2 Treatment outcome of patients with *M. abscessus* complex lung disease

Aetiology	Antibiotic treatment	Treatment duration (median or mean)		Combined surgery <i>n</i> (%)	Sputum conversion without relapse <i>n</i> (%)
		Parenteral antibiotics	Total		
<i>M. abscessus</i> complex*					
Jeon et al. (<i>n</i> = 65) ²⁵	AMK FOX CLM CPX DCX for 4 weeks' hospitalisation, followed by CLM CPX DCX†	4 weeks	24.4 months	14 (22)	38 (58)
Lyu et al. (<i>n</i> = 41) ²⁶	AMK FOX CLM (hospitalisation, <i>n</i> = 24, 59%) or AMK CLM (out-patient, <i>n</i> = 17, 41%) [‡]	7.7 months (12 weeks of hospitalisation)	17.0 months	13 (32)	29 (70)
Jarand et al. (<i>n</i> = 69) ^{27,5}	CLM or AZM (97%) AMK (71%) IPM (55%) FOX (30%) CPX (43%) MFX (12%)	6 months	52 antibiotic-months	23 (33)	33 (48)
<i>M. abscessus</i>					
Koh et al. (<i>n</i> = 24) ²³	AMK FOX CLM CPX DCX for 4 weeks' hospitalisation, followed by CLM CPX DCX	4 weeks	23.1 months	NA	6 (25)
<i>M. massiliense</i>					
Koh et al. (<i>n</i> = 33) ²³	AMK FOX CLM CPX DCX for 4 weeks' hospitalisation, followed by CLM CPX DCX	4 weeks	21.6 months	NA	29 (88)

M. Abscessus 耐性

*M.abscessus*のCAM耐性機序

- 1) 23SrRNAのrrl遺伝子に突然変異が生じる
- 2) erm (41)遺伝子がCAM投与によってリプレッサーが解除され, erm (41)遺伝子が作動してマクロライド耐性が誘導される.

M. abscessus subsp *abscessus* 自然耐性

M. abscessus subsp *bolletii*

M. abscessus subsp *massiliense* 感受性

M. Abscessusの治療

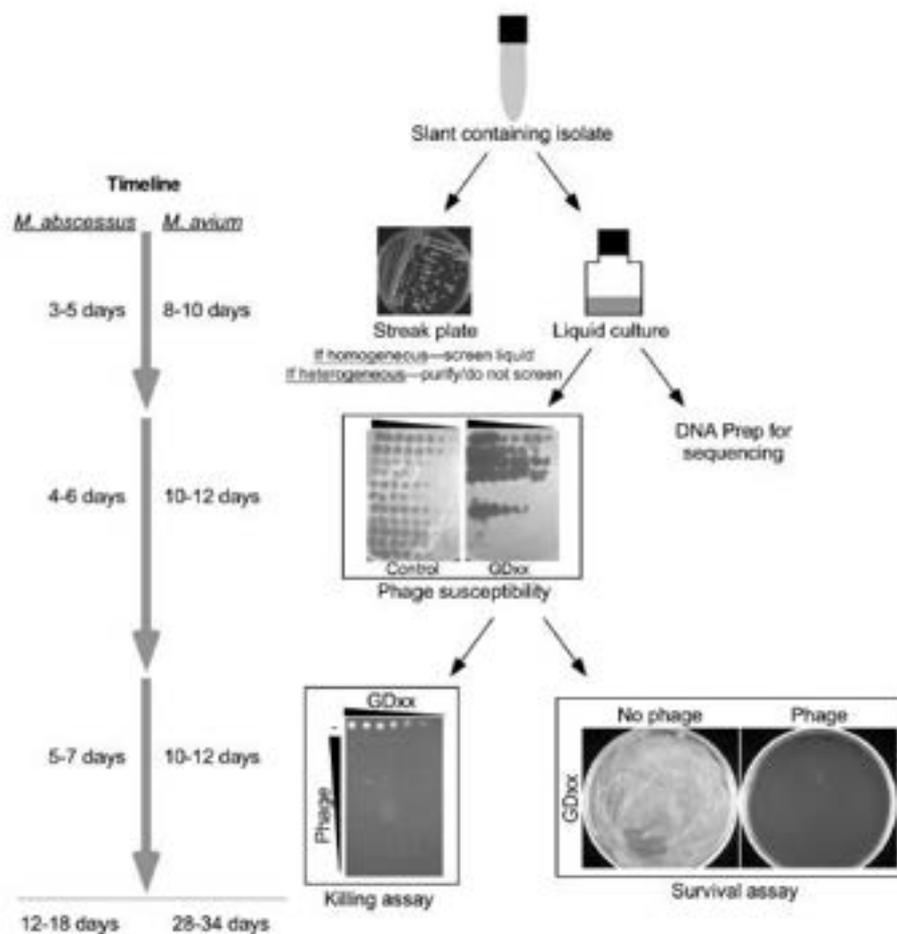
初期治療では、イミペネム・シラスタチン(IPM/CS)を軸に、アミカシン(AMK)、CAMなどを投与する。その後にCAMを軸に、クロファミジン、ミノマイシン(MINO)、STFX、AMK(吸入)などを長期的に投与する。CAM耐性の場合も多く、その場合には治療は困難である。

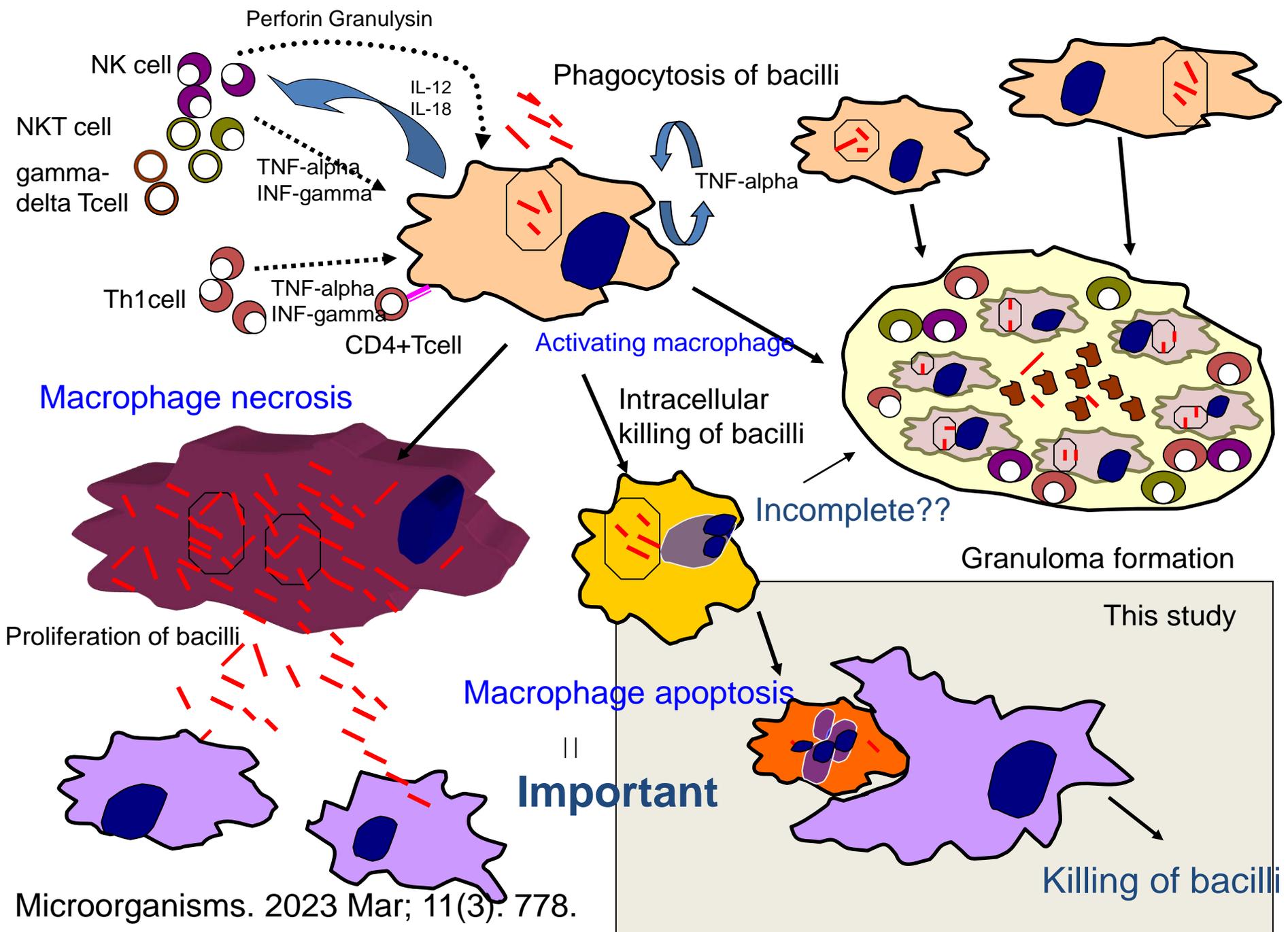
- 
- 初期治療
 - IPM/CS + CAM + AMK

- 
- 長期治療
 - CAM, MINO, STFX・MFLX, AMK, クロファミジン

抗菌薬以外の治療

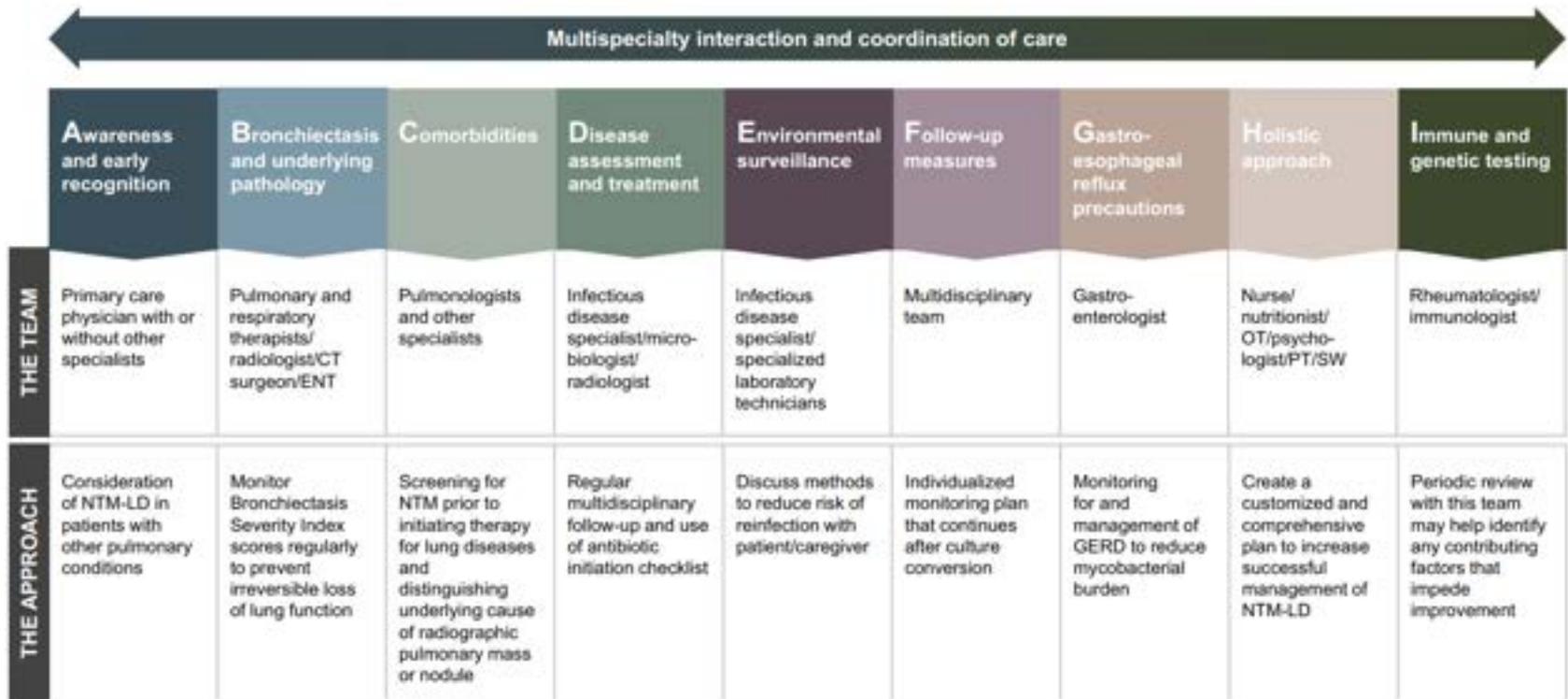
Phage Therapy of *Mycobacterium* Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease





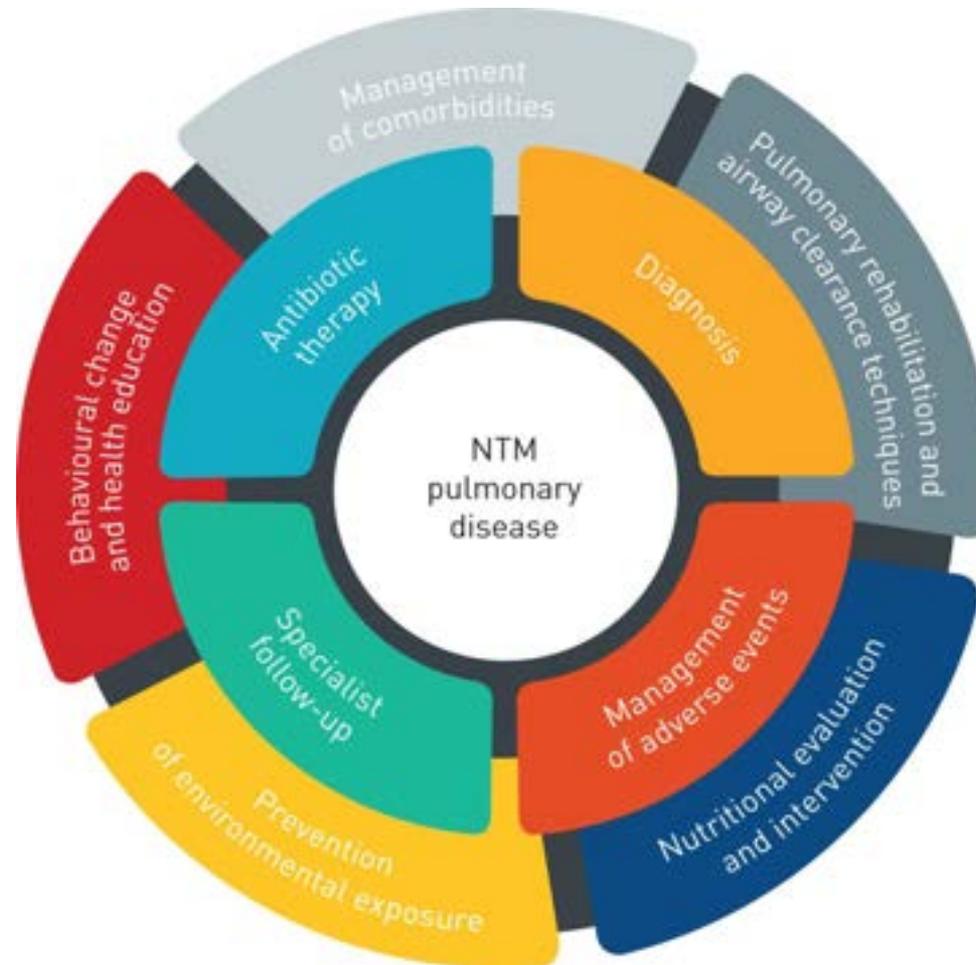
全人的なケア

Multidisciplinary Management of NTM-LD: The A to I Track



いろいろなアプローチを行って、マネージメントを行うことが重要

First level (inner ring) and second level (outer ring) interventions for patients with nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary disease.



患者会

どうしよう…どうしよう…
不安が止まらない…





NTM Info & Research, Inc.

**PATIENT VIRTUAL
CONFERENCE**





WHAT IS NTM

EXPLORE

RESOURCES

RESEARCH

GET INVOLVED

A red rectangular button with the text "DONATE NOW" in white, accompanied by a small white icon of a hand holding a coin.



RECRUITING PATIENTS

With NTM Pulmonary Disease Caused By Mycobacterium Abscessus Complex (MABc)

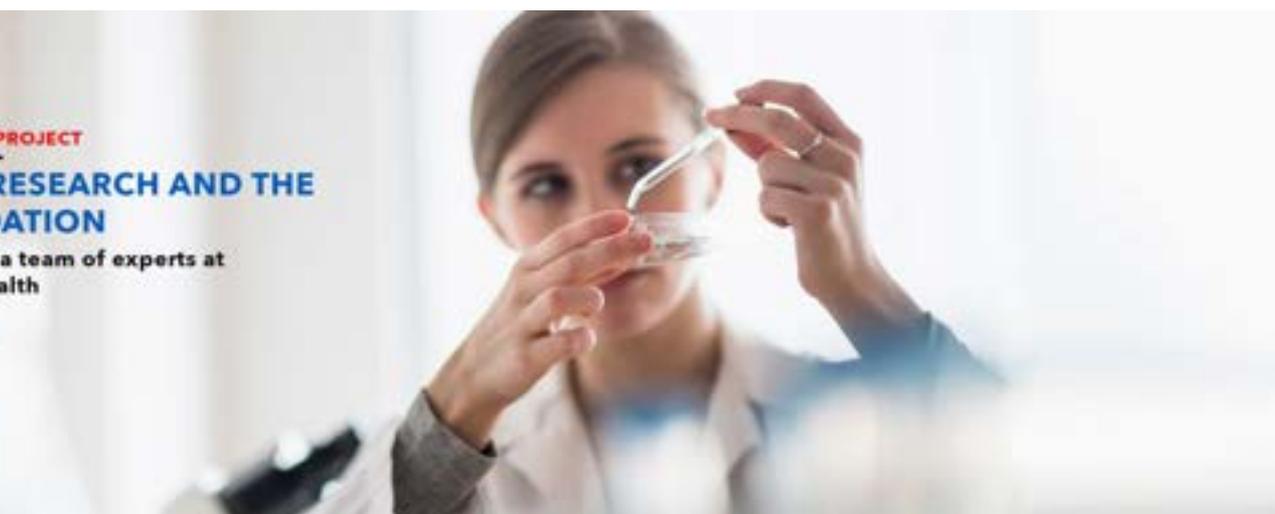
[LEARN MORE](#)



Did you know most people with NTM also have Bronchiectasis?

[EXPLORE BE](#)

WHAT WE DO

A woman in a white lab coat is working in a laboratory. She is holding a glass petri dish in her left hand and a pipette in her right hand, carefully dispensing liquid into the dish. The background is a bright, out-of-focus laboratory environment with windows and other lab equipment.

SPUTUM COLLECTION PROJECT

**NTM INFO & RESEARCH AND THE
COPD FOUNDATION**

**in partnership with a team of experts at
National Jewish Health**

A banner for the 'Emotional Wellbeing Webinar Series'. The background features a stack of smooth, light-colored stones and several small white flowers. A play button icon is centered over the stones. In the top right corner, there is a small video thumbnail showing a woman speaking. The NTM Info & Research logo is in the bottom right corner of the banner.

Emotional Wellbeing Webinar Series

Moderator
Amy Leitman, JD
President, NTM Info & Research



220,000

ESTIMATED CASES
OF NTM IN THE US
IN 2020

8.2 %

THE RISE IN THE
NUMBER OF NTM CASES
EACH YEAR

2.8m

ANTIBIOTIC-
RESISTANT INFECTIONS
IN THE US EACH YEAR

患者会



Take Home Message

- 全人的なケアが必要な病気です。
- ネットの情報だけに振り回されないでください。
- 治療を受けた方のお話を是非伺ってみてください。
- なかなか治らない病気ですが、すぐに進行する病気ではありません。

ご静聴ありがとうございました



