



Kekkaku 結核

▼ 読みたい項目をクリックしてください

Vol. 98 No.7 November-December 2023

- 原 著** 223…… [The Usage and Treatment Status of Pyrazinamide for Pulmonary Tuberculosis Patients during Initial Intensive Phase in Osaka City, Japan](#)
■ Myung Mi CHO et al.
- 短 報** 229…… [All-Cause Mortality in Japanese Patients with Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis: *Mycobacterium intracellulare* Runs Increased Risk](#)
■ Junichi YOSHIDA et al.
- 症例報告** 235…… [肺結核に合併し悪性腫瘍との鑑別に苦慮した頭蓋底骨髄炎の1例](#) ■ 鶴賀龍樹他
241…… [抗 HIV 薬開始後に免疫再構築症候群として認められた播種性 MAC 症の1例](#)
■ 中村祐介他
247…… [喀血で発症し気管支動脈塞栓術が有効であった活動性肺結核の1例](#) ■ 荻須智之他
- 活動報告** 253…… [新型コロナウイルス感染症流行前後における塗抹陽性肺結核患者の疫学的変化, 2019-2020](#) ■ 永田容子他
- 第 98 回学術講演会教育講演**
- 総 説** 259…… [肺抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症との関連](#) ■ 迎 寛他
- 資 料** 263…… [2020 年の結核登録者数減少の背景](#) ■ 田川齊之
- 会 告** [2023 年度役員・委員名簿、名誉会員・功労会員名簿](#)

2023年度 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 役員名簿

2023.6.9

(五十音順 敬称略)

理事長：磯部 威 会長：迎 寛
 常務理事：菊地 利明 佐々木結花 迎 寛

理事 (36名) *支部長

北海道支部 (3名)	*今野 哲	網島 優	辻 忠克				
東北支部 (3名)	*三木 誠	高橋 洋	田坂 定智				
関東支部 (11名)	*猪狩 英俊	石井 幸雄	潤間 励子	佐々木結花	白石 裕治	長谷川直樹	
	船山 康則	松山 政史	御手洗 聡	森本 耕三	吉山 崇		
北陸支部 (3名)	*山本 善裕	菊地 利明	桑原 克弘				
東海支部 (4名)	*新實 彰男	今泉 和良	小林 哲	須田 隆文			
近畿支部 (5名)	*平井 豊博	露口 一成	富岡 洋海	中野 恭幸	松本 智成		
中国四国支部 (3名)	*磯部 威	谷本 安	森高 智典				
九州支部 (4名)	*藤田 昌樹	迎 寛	矢寺 和博	柳原 克紀			

監事 (3名)

小倉 高志 慶長 直人 宮崎 泰成

代議員 (212名)

北海道支部 (6名)

網島 優 黒沼 幸治 今野 哲 辻 忠克 長井 桂 原田 敏之

東北支部 (13名)

阿部 修一 宇部 健治 杉江 琢美 鈴木 俊郎 鈴木 博貴 高橋 洋 田坂 定智
 寺下 京子 中山 勝敏 長谷衣佐乃 三木 誠 守 義明 山田 充啓

関東支部 (76名)

青野 昭男 安部 光洋 飯島 弘晃 猪狩 英俊 石井 幸雄 石川 哲 石川 博一
 市村 康典 伊藤 玲子 稲瀬 直彦 井上恵美子 内村 和広 潤間 励子 遠藤 健夫
 大石 修司 大角 晃弘 大瀬 寛高 大塚 真人 小川 良子 奥村 昌夫 小倉 高志
 金澤 潤 鏑木 孝之 川崎 剛 川島 正裕 川名 明彦 岸 一馬 國島 広之
 熊澤 文雄 黒田 文伸 慶長 直人 權 寧博 櫻井 隆之 佐々木結花 佐藤 良博
 白石 裕治 杉戸 一寿 鈴木 純子 関 雅文 高崎 仁 高橋 典明 高森 幹雄
 田川 齊之 滝口 裕一 田邊 信宏 徳江 豊 永田 容子 根本 健司 橋詰 寿律
 橋本 健一 長谷川直樹 羽田 憲彦 濱田 雅史 坂東 政司 土方美奈子 平尾 晋
 船橋 秀光 船山 康則 放生 雅章 益田 公彦 松山 政史 水野 里子 御手洗 聡
 宮崎 泰成 村田 研吾 森澤 朋子 森野英里子 森本 耕三 八木 毅典 野内 英樹
 山崎 善隆 山田 嘉仁 吉山 崇 和田 暁彦 渡辺 哲 渡部 厚一

北陸支部 (9名)

赤井 雅也 石塚 全 大平 徹郎 菊地 利明 桑原 克弘 佐藤 和弘 西 耕一
 西堀 武明 山本 善裕

東海支部 (30名)

市川 元司 伊藤 穰 伊藤 亮太 井端 英憲 今泉 和良 妹川 史朗 奥野 元保
 加藤 達雄 加藤 宗博 木村 智樹 小清水直樹 小林 哲 近藤 康博 白井 敏博
 白井 正浩 進藤有一郎 須田 隆文 豊嶋 幹生 中川 拓 中村 敦 中村祐太郎
 新實 彰男 林 悠太 前田 浩義 三嶋 廣繁 村松 秀樹 八木 哲也 山田 孝
 横山 敏之 若山 尚士

近畿支部 (33名)

池上 達義 池上裕美子 今井誠一郎 大澤 真 掛屋 弘 河村 哲治 北 英夫
 倉原 優 佐藤 敦夫 重松三知夫 杉田 孝和 多田 公英 玉置 伸二 月野 光博
 露口 一成 富岡 洋海 永井 崇之 中治 仁志 中野 恭幸 中村 敬哉 橋本 章司
 羽白 高 長谷川吉則 花岡 淳 平井 豊博 藤山 理世 前川 晃一 松本 智成
 松本 久子 丸毛 聡 南方 良章 吉川 雅則 渡辺 創

中国四国支部（17名）

阿部 聖裕	池上 靖彦	石田 直	磯部 威	大森慶太郎	岡野 義夫	國近 尚美
佐野 千晶	谷本 安	玉置 明彦	千酌 浩樹	西岡 安彦	葉久 貴司	濱口 俊一
森高 智典	山本 晃義	横山 彰仁				

九州支部（28名）

青木 洋介	安東 優	伊井 敏彦	石本 裕士	泉川 公一	井上 博雅	大湾 勤子
岡元 昌樹	川崎 雅之	川波 敏則	小宮 幸作	是枝 快房	近藤 晃	澤井 豊光
仲本 敦	橋口 浩二	原田 英治	原永 修作	比嘉 太	藤田 昌樹	宮崎 英士
迎 寛	安岡 彰	矢寺 和博	柳原 克紀	山中 徹	吉川 裕喜	若松謙太郎

2023年度 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 各種委員会

2023.9.4

(五十音順 敬称略)

【常設委員会】

■執行部委員会 委員長：磯部 威

菊地 利明 佐々木結花 露口 一成 迎 寛

■編集委員会 委員長：菊地 利明

池上 靖彦 伊藤 穰 今泉 和良 鈴木 純子 田邊 嘉也 豊嶋 幹生 長井 桂
中野 恭幸 松山 政史 矢寺 和博 山田 充啓

■治療委員会 委員長：露口 一成

網島 優 泉川 公一 桑原 克弘 佐々木結花 高橋 洋 千酌 浩樹 中川 拓
吉山 崇

■社会保険委員会 委員長：佐々木結花

井手昇太郎 國近 尚美 西堀 武明 森野英里子

■教育・用語委員会 委員長：藤田 昌樹 副委員長：田坂 定智

大角 晃弘 岡元 昌樹 小倉 高志 小宮 幸作 長井 桂 萩原 恵里 船山 康則

■予防委員会 委員長：吉山 崇

赤井 雅也 川島 正裕 佐々木結花 杉江 琢美 露口 一成 徳永 修 長嶺 路子
藤山 理世

■非結核性抗酸菌症対策委員会 委員長：長谷川直樹

石塚 全 木田 博 小林 岳彦 白石 裕治 中川 拓 南宮 湖 葉久 貴司
濱口 愛 藤田 昌樹 三嶋 廣繁 森本 耕三 山本 和子

■抗酸菌検査法検討委員会 委員長：御手洗 聡

浅見 貴弘 網島 優 伊藤 穰 岩本 朋忠 金森 肇 佐野 千晶 高木 明子
多田納 豊 長井 桂 樋口 武史 柳原 克紀 吉田志緒美

■将来計画委員会 委員長：迎 寛

阿部 聖裕 大平 徹郎 小倉 高志 川崎 剛 佐藤 敦夫 高園 貴弘 中山 勝敏
放生 雅章 八木 哲也 矢寺 和博 山崎 啓 山本 和子

■国際交流委員会 委員長：石井 幸雄

泉川 公一 慶長 直人 近藤 康博 今野 哲 齋藤 武文 森本 耕三
成田昌弘 (非会員)

(下線：オブザーバー)

■認定制度審議委員会 委員長：磯部 威 副委員長：三木 誠

菊地 利明 佐々木結花 谷本 安 藤田 昌樹 迎 寛

■認定制度委員会 委員長：三木 誠

小林 哲 関 雅文 高森 幹雄 中村 敦 船橋 秀光 山田 充啓 山中 徹
山本 善裕

■エキスパート委員会 委員長：谷本 安

阿部 聖裕 永田 容子 森高 智典 若松謙太郎

■広報・ホームページ委員会 委員長：松本 智成

安部 光洋 猪狩 英俊 木田 博 小林 岳彦 高園 貴弘 田中希宇人 露口 一成
南宮 湖 藤田 昌樹 森本 耕三 吉山 崇

■倫理委員会 委員長：新實 彰男

今泉 和良 今野 哲 坂東 政司 松本 久子

■ガイドライン施行委員会 委員長：平井 豊博

猪狩 英俊 小宮 幸作 進藤有一郎 堀田 信之

■禁煙推進委員会 委員長：富岡 洋海

網島 優 岡野 義夫 田坂 定智 玉置 伸二 徳江 豊 西 耕一

■2023年度 学会賞選考委員会 委員長：迎 寛 副委員長：磯部 威

猪狩 英俊 今野 哲 新實 彰男 平井 豊博 藤田 昌樹 三木 誠 山本 善裕

■2023年度 理事長会長等推薦委員会 議長：迎 寛

猪狩 英俊 磯部 威 今野 哲 新實 彰男 平井 豊博 藤田 昌樹 三木 誠
山本 善裕

【短期委員会】

■結核診療ガイドライン統括委員会 委員長：猪狩 英俊 (下線：非会員)

岡田 文人 加藤 誠也 川崎 洋平 菊地 利明 近藤 康博 齋藤 武文 進藤有一郎
徳永 修 御手洗 聡 吉山 崇

■結核ガイドライン作成委員 委員長：猪狩 英俊 (下線：非会員)

石井 幸雄 桑原 克弘 佐々木結花 高森 幹雄 露口 一成 釣永 雄希 樋口 武史
藤山 理世 松下彰一郎 三木 誠 森野英里子 森兼 啓太 藪内 英剛 矢野 修一
山城 恒雄 吉山 崇

■100年記念誌編纂委員会 委員長：磯部 威

大崎 能伸 小川 賢二 加藤 誠也 菊地 利明 齋藤 武文 佐々木結花 永田 容子
藤田 明 御手洗 聡 迎 寛 森 亨

■第99回プログラム委員会 委員長：迎 寛 事務局長：高園 貴弘 (下線：非会員)

泉川 公一 掛屋 弘 菊地 利明 佐々木結花 長谷川直樹 長谷川麻衣子 松本 智成
三木 誠 御手洗 聡 森本 耕三 矢寺 和博

■第100回プログラム委員会 委員長：長谷川直樹

泉川 公一 伊藤 明広 大角 晃弘 小野崎郁史 佐々木結花 田坂 定智 露口 一成
中川 拓 南宮 湖 松本 荘吉 御手洗 聡 森本 耕三 山本 善裕

■情報通信技術 (ICT) 活用 WG 委員長：小林 哲 副委員長：山本 和子

磯部 威 倉原 優 武田 啓太 田中希宇人

【外部団体】

■日本医学会評議員・連絡員：理事長・常務理事 (1名)

■日本医学会利益相反会議委員：倫理委員長・編集委員長

■日本医学会用語委員会委員：教育用語委員長・教育用語副委員長

■内保連 (検査・呼吸器・感染症) 関連委員会委員：社会保険委員長

■ICD制度協議会委員：認定制度委員長

■禁煙推進学術ネットワーク委員：禁煙推進委員長

■日本医学会・日本医師会女性医師支援：潤間 励子・須田 隆文・辻 忠克

特別名誉会員

秋篠宮皇嗣妃殿下

名誉会員 (41名)

(称号授与年・五十音順 敬称略)

平成11： 青木 國雄 池田 宣昭 岩井 和郎 久世 文幸 福士 主計
 平成15： 志村 昭光
 平成17： 小山 明
 平成19： 荒井他嘉司
 平成21： 露口 泉夫
 平成22： 斎藤 厚 那須 勝
 平成24： 石川 信克
 平成25： 阿部千代治 工藤 翔二 倉島 篤行 森 亨
 平成26： 岸 不盡彌 下方 薫 四元 秀毅
 平成28： 西村 一孝
 平成29： 倉岡 敏彦 長尾 啓一 中島 由槻 西脇 敬祐 藤原 寛 森下 宗彦
 平成30： 金澤 實 倉澤 卓也 菅 守隆 徳田 均 富岡 治明 豊田恵美子
 和田 雅子 渡辺 彰
 令和2： 石崎 武志 河野 茂 重藤えり子 山岸 文雄
 令和3： 網谷 良一 武内 健一
 令和4： 鈴木 公典

功勞会員 (104名)

(五十音順 敬称略)

赤川 清子 赤川志のぶ 秋山也寸史 浅川 三男 阿彦 忠之 荒川 正昭 有田 健一
 安藤 正幸 池田 東吾 泉 三郎 泉 孝英 一山 智 稲垣 敬三 岩永 知秋
 上田 暢男 大串 文隆 大崎 能伸 大城 盛夫 尾形 英雄 岡田 全司 小川 賢二
 沖本 二郎 小倉 剛 小栗 豊子 折津 愈 賀来 満夫 柏木 秀雄 片山 透
 加藤 誠也 門田 淳一 鎌田 有珠 萱場 圭一 川島 辰男 川城 丈夫 川辺 芳子
 菊池 功次 喜多 舒彦 北村 論 木村 清延 工藤宏一郎 久保 恵嗣 栗山 喬之
 小松彦太郎 齋藤 武文 佐藤 研 塩谷 隆信 志摩 清 下出 久雄 下内 昭
 杉浦 孝彦 杉田 博宣 杉山幸比古 鈴木 光 鈴木 榮一 鈴木 克洋 高鳥毛敏雄
 高梨 信吾 高橋 弘毅 高本 正祇 瀧澤 弘隆 田口 修 竹山 博泰 田代 隆良
 多田 敦彦 田中 英作 田中 健彦 田野 正夫 蝶名林直彦 津田 富康 土屋 俊晶
 榎 博久 飛世 克之 永井 英明 中井 準 長尾 光修 中富 昌夫 中西 敬
 中西 洋一 新妻 一直 二木 芳人 西井 研治 西村 正治 長谷 光雄 長谷川好規
 早川 啓史 林 清二 原田 登之 坂東 憲司 福島喜代康 藤岡 正信 藤兼 俊明
 藤田 明 藤田 次郎 藤野 忠彦 藤村 政樹 蛇澤 晶 増山 英則 町田 和子
 光山 正雄 森岡 茂治 吉川 公章 吉田 稔 力丸 徹 渡辺憲太郎

THE USAGE AND TREATMENT STATUS OF PYRAZINAMIDE FOR PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DURING INITIAL INTENSIVE PHASE IN OSAKA CITY, JAPAN

Myung Mi CHO, Jun KOMUKAI, and Tetsuo MORIMOTO

Abstract [Background] To ascertain the reasons why elderly patients were not be used pyrazinamide, we surveyed and analyzed the proportions of completion and discontinuation with or without pyrazinamide for pulmonary tuberculosis patients during initial intensive phase in Osaka city, Japan. [Methods] We examined the usage status of pyrazinamide during initial intensive phase for registered culture-positive pulmonary tuberculosis patients in Osaka city from 2018 through 2019 with dividing into over and under the age of 80. According to our survey, we defined the reasons for not taking pyrazinamide, and analyzed the association between pyrazinamide usage and treatment outcome using chi-squared test. [Results] As to the group of below 80 years of age, 88.9% of this group was given pyrazinamide, 83.7% of them had completed to take pyrazinamide for first two months, and their most common reason for not using pyrazinamide was liver dysfunction or liver disease. The proportion of failures with pyrazinamide was statistically lower than without pyrazinamide. As to the group of 80 years of age or over, 13.1% of this group was given pyrazinamide, 92.7% of them had completed to take pyrazinamide for first two months, and their most common reason for not using pyrazinamide was advanced age. All patients who had taken pyrazinamide were completed their treatment. [Conclusions] Irrespective of age, administering pyrazinamide during initial intensive phase would allow faster cure and lead the completion of treatment for patients with drug-susceptible tuberculosis. We need to promote and encourage using pyrazinamide by considering the hepatotoxicity.

Key words: Pyrazinamide, Pulmonary tuberculosis, Initial intensive phase, Elderly, Hepatotoxicity

INTRODUCTION

Since 1980, the decrease of tuberculosis (TB) incidence rate in Osaka city had been slowing down and leveled off after 1985¹⁾. Afterwards hitting the bottom in 1995, the incidence rate rose to 107.7 per 100,000 population in 1999, and Japan itself showed upward trend as well¹⁾²⁾. We all considered that it would be in danger of increasing in the future¹⁾. Promoting TB countermeasures from a new perspective, Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare declared “TB Emergency” on July 26th, 1999¹⁾. In consideration of the circumstances, we also formulated “Osaka City Basic Guidelines for Preventing TB Infection” in February of 2001, and we set the first goal such as “Reducing TB incidence rate to 50 or less for 10 years”¹⁾. TB incidence rate had reduced to 47.4 per 100,000 population by 2010, then we set the second goal “Reducing TB incidence rate to 25 or less”²⁾. TB incidence rate had been reduced to 21.0 per 100,000 population by 2020²⁾.

Also there were many cases that elderly people developed

TB due to declining their immune system causing by aging after getting infected TB first time during the period when TB was called “a national disease” in Japan³⁾. Almost 70% of newly registered TB patients in 2016 was 60 years of age or over, notably 80 years of age or over accounted for 40% of newly registered TB patients and their incidence rate exceeded 60³⁾. Thus, on April of 2018, Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare notified the measures to reinforce early detection of TB focusing on the elderly who were 80 years of age or over³⁾.

Although TB incidence rate in Osaka city has been reduced smoothly for last twenty years, such as 18.6 per 100,000 population in 2021, we are still 2.0 times as much as other cities in Japan on average²⁾. Therefore, we set the third goal “Reduce TB incidence rate to 18 or less” until 2026, and we added a new target as basic measures for providing health-care in the third Basic Guidelines such as “Promoting 85% or more of new registered TB patients who are under 80 years of age to be administered pyrazinamide (PZA) during initial

intensive phase”¹⁾. Then, to grasp the circumstances of using PZA we surveyed and analyzed for the reasons not be used PZA at the time of initiation or stop taking PZA.

We also started to focus on TB patients who were 80 years of age or over about the circumstances of using PZA because the proportion of aged 80 years or over has rapidly increased to 84.2% in 2021 due to the rise in elderly population²⁾. Although standard regimens for drug-susceptible pulmonary TB patients for first two months are isoniazid, rifampicin, PZA, and ethambutol (HRZE), elderly patients who are 80 years of age or over in Japan have been tended to be treated with isoniazid, rifampicin, and ethambutol (HRE), that is without PZA, because they could easily get exacerbated when hepatotoxicity occurs by PZA^{4)~6)}. Thus, we need to ascertain the reasons why elderly patients were not be used PZA in Osaka City, Japan.

METHODS

In Japan, TB is a category II infectious diseases that physicians are bound to notify the public health center immediately after diagnosis under the Infectious Diseases Control Law, by submitting the notification of TB occurrence. Then, after applying by patients, medical expenses for TB treatment will be publicly funded by 100% during hospitalization due to high infectivity and 95% after discharge until the treatment is completed. Based on the occurrence notification, we collected and analyzed the information obtaining from patients.

Using our notification data, we extracted 1105 newly registered culture-positive pulmonary TB patients in Osaka city from 2018 to 2019 (Fig. 1). The death, relocation, and patients who had not completed their treatment during our survey were excluded.

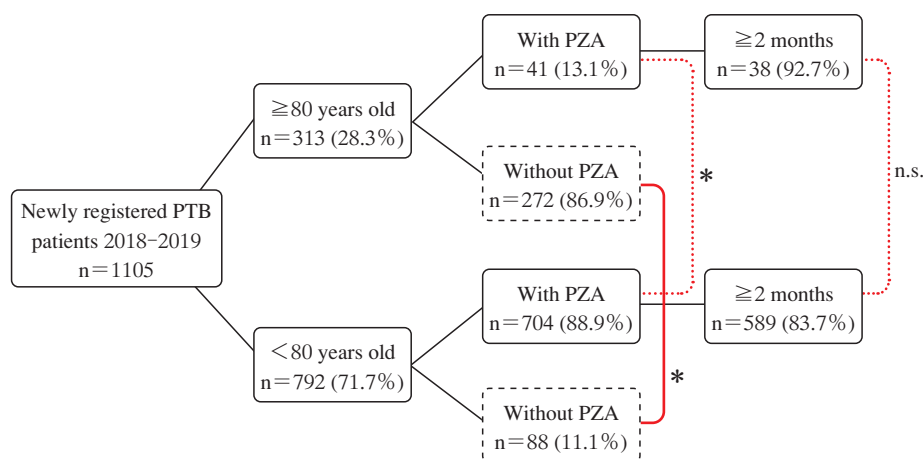
Among 1105 patients, 792 patients (71.7%) were under 80 years of age and 313 patients (28.3%) were 80 years of age or over. Of 792 patients who were under 80 years of age, 704 patients (88.9%) started to be administered regimens including PZA which was expressed as “With PZA” in our flowchart, and 88 patients (11.1%) started to be administered regimens not including PZA which was expressed as “Without PZA” in our flowchart. Of 313 patients who were 80 years of age or over, 41 patients (13.1%) started to take HRZE, and 272 patients (86.9%) started to take HRE. “With PZA” was defined that those patients had taken PZA at least one day as well. We also showed the number of patients who had taken PZA, discontinued PZA, and discontinued PZA due to liver dysfunction by age groups as Table 4.

As a reference, 41 patients who were 80 years of age or over with PZA consisted of 24 patients from 80 to 84 years old (58.5%), 12 patients from 85 to 89 years old (29.3%), 2 patients from 90 to 94 years old (4.9%), and 3 patients over 95 years old (7.3%). The oldest patient was 104 years old who had completed the treatment with PZA.

In this study, we utilized the information from a survey which was enforced based on provision of the laws in Japan and was conducted by public health office within the scope of business. Personal information was anonymized without name and address as not be able to identify a specific individual.

RESULTS

Using chi-squared test, there was statistically significant difference between two aged groups with and without PZA respectively as shown in Fig. 1 ($p < 0.001$). Both aged groups with PZA, that is 589 out of 704 patients (83.7%) who were under 80 years of age and 38 out of 41 patients (92.7%) who were 80 years of age or over, had continued to be treated for



* $p < 0.001$: chi-squared test n.s. : not significant

Fig. 1 Using the notification for tuberculosis occurrence data in Osaka city, which was used with permission, we extracted 1105 newly registered culture-positive pulmonary TB patients in Osaka city from 2018 to 2019. The death, relocation, and patients who had not completed their treatment during our survey were excluded. Pulmonary tuberculosis (PTB)

first two months after the start of treatment and there was no statistically significant difference between two groups using chi-squared test.

We compiled the reasons why PZA was not given in the group of under 80 years of age (Table 1). The most common reason was liver dysfunction or liver disease (42.0%). The second most common reason was unknown (30.7%) that 25% of them were 70's. Then, 6 other reasons followed such as "Impossible taking a medicine (11.4%)", "Nephrotoxicity (8.0%)", "Gout (1.1%)", "Having a history of liver dysfunction causing by PZA (1.1%)", "Potential for causing side effect (2.3%)", and "Receiving anticancer drugs (3.4%)".

In the group of 80 years of age or over, there were 5 reasons why PZA was not given (Table 2). The most common reason was advanced age (80.9%), and the second most common reason was liver dysfunction or liver disease (9.6%). Then, 3 other reasons followed such as "impossible taking a medicine (5.9%)", "nephrotoxicity (3.3%)", and "patient's request (0.4%)". About the reason by advanced age, we categorized by age group, which showed under the red dotted line, and both early and late 80's was accounted for 30% of each.

The half of 118 patients discontinued PZA during initial intensive phase due to hepatotoxicity as the most common side

Table 1 The reasons for not using PZA in the group of under 80 (n=88)

Reasons	No. of patients (%)
Liver dysfunction/Liver disease	37 (42.0)
Impossible for taking drugs	10 (11.4)
Kidney disease	7 (8.0)
Gout	1 (1.1)
Past history of liver dysfunction causing by PZA	1 (1.1)
Potential for causing side effect	2 (2.3)
Anticancer drugs	3 (3.4)
Unknown	27 (30.7)
<hr/>	
Total:	27 (30.7%)
70's	22 (25.0)
60's	3 (3.4)
50's	2 (2.3)

effect which was caused by pharmacological action (Table 3). There were the other side effects (33.1%) such as drug eruption, fever, and anorexia. The unknown reason accounted for 9.3%, and the other reasons which was not caused by pharmacological action were "self-interruption (1.7%)" and "impossible taking a medicine (5.9%)" dividing by (red) dotted line.

In Table 4, there were 59 patients who had stop taking PZA due to liver dysfunction in all age groups except below 20's. The number of patients who discontinued PZA in their 60's (21.6%) and 70's (23.0%) was significantly high compared to 20's (7.5%) and below 20's (0%) which were signi-

Table 2 The reasons for not using PZA in the group of 80 or over (n=272)

Reasons	No. of patients (%)	
Liver dysfunction/Liver disease	26 (9.6)	
Impossible to take medication	16 (5.9)	
Kidney disease	9 (3.3)	
Patient's request	1 (0.4)	
Advanced age	220 (80.9)	
<hr/>		
Total: 220 (80.9%)	80-84	83 (30.5)
	85-89	81 (29.8)
	90-94	48 (17.6)
	≥ 95	8 (2.9)

Table 3 The reasons for stop taking PZA (n=118)

Reasons	No. of patients (%)
Side effect (hepatotoxicity)	59 (50.0)
Side effect (the others)	39 (33.1)
Drug eruption	15 (—)
Fever	6 (—)
Anorexia	5 (—)
Others	15 (—)
Unknown	11 (9.3)
Self-Interruption	2 (1.7)
Impossible to take medication	7 (5.9)

Table 4 The number of patients who had taken, stop taking PZA due to liver dysfunction (n=1105)

Age group	Number of patients n=1105	Taking PZA n=745	Stop taking PZA n=118 (15.8%)	Stop taking PZA due to liver dysfunction n=59
10's	24	24	0 (0.0%)*	0
20's	67	67	5 (7.5%)*	4
30's	70	69	8 (11.6%)	3
40's	90	83	8 (9.6%)	4
50's	97	94	12 (12.8%)	8
60's	192	171	37 (21.6%)*	21
70's	252	196	45 (23.0%)**	17
Over 80's	313	41	3 (7.3%)	2

*p<0.05 **p<0.01: Pearson's chi-square test

Table 5 The PZA usage and treatment status
 ※Excluded death after initial intensive phase (n=872)

	< 80 years of age		≥ 80 years of age	
	Completed	Failure	Completed	Failure
With PZA	647 (97.4%)	17 (2.6%)*	34 (100%)	0 (0%) _{n.s}
Without PZA	45 (90.0%)	5 (10.0%)	115 (92.7%)	9 (7.3%)
Total	692 (96.9%)	22 (3.1%)	149 (94.3%)	9 (5.7%)
	714 (100%)		158 (100%)	

*p<0.001: Fisher's exact test

ificantly very low, using Pearson's chi-squared test ($p < 0.05$ for 60's, $p < 0.01$ for 70's, 20's and below 20's). In the group of 80's or above, the number of patients who stopped taking PZA was very low as well.

We summarized the usage (with or without) and continuity (completed or failure) status of PZA dividing into two groups (714 patients who were under 80 years of age and 158 patients who were 80 years of age or over) (Table 5). In the group of under 80 years of age, the proportion of failures with PZA (17 patients, 2.6%) was statistically lower than without PZA (5 patients, 10.0%) using Fisher's exact test ($p < 0.001$) though, the proportion of failures in the group of 80 years of age or over was not statistically significant between patients with and without PZA. All 34 patients who were 80 years of age or over with PZA completed their treatment (100%).

In the group of under 80 years of age, 22 patients dropped out from the treatment. Out of 22 patients, 17 patients with PZA dropped out due to physician's decision (4 patients), side effects (4 patients), and refusal or missing (9 patients). Also 5 patients without PZA dropped out because of the following reasons: side effects (2 patients), refusal or missing (2 patients), and discharged themselves (1 patient).

In the group of 80 years of age or over, 9 patients dropped out from the treatment because of side effects (4 patients), refusal or missing (3 patients), and physician's decision (2 patients), and all of 9 patients were without PZA.

Here is the summary of our results. As to the group of below 80 years of age, 88.9% of this group was given PZA, 83.7% of them had completed to take PZA for first two months (Fig. 1), and their most common reason for not using PZA was liver dysfunction or liver disease (Table 1). The proportion of failures with PZA was statistically lower than without PZA (Table 5).

As to the group of 80 years of age or over, 13.1% of this group was given PZA, 92.7% of them had completed to take PZA for first two months (Fig. 1), and their most common reason for not using PZA was advanced age (Table 2). All patients who had taken PZA were completed their treatment (Table 5).

DISCUSSION

According to our results from Table 1 and 2, we assume that patients who were 80 years of age or over including 70's were not used PZA because of advanced age. In Table 1, five reasons which were surrounded by green dotted line were difficult to use PZA though, we considered that the other three reasons such as "Potential for causing side effect", "Anticancer drugs", and "Unknown" could be feasible to use PZA. In Table 2, we deemed that two reasons such as "Patient's request" and "Advanced age" would be feasible to use PZA as well except three reasons which were surrounded by green dotted line.

A limitation of this study is that a physician's bias exists whether giving pyrazinamide or not. Physicians are likely to select those elderly patients who are in good general condition to administer pyrazinamide. Another limitation is that the number of this cross-sectional study conducted on the notification of tuberculosis occurrence in Osaka City is still small.

We have collected and reported our TB data known as "TB in Osaka City" every year. Based on our results, we set our plan for next 5 years as one of our measures against TB. Irrespective of age, administering PZA during initial intensive phase would allow faster cure and lead the completion of treatment for patients with drug-susceptible TB. As we all know that we need to promote and encourage using PZA by taking into account the side effects such as hepatotoxicity. Patients who were 80 years of age or over in good health would be selected to use PZA as well. We will continue to survey and analyze our data until PZA is not avoid using because of advanced age.

COI declaration: The authors have nothing to declare.

REFERENCES

- 1) The Third Osaka City Basic Guidelines for Preventing TB Infection (March of 2021). Tuberculosis Group, Department of Infectious Disease and Control, Osaka City Public Health.
- 2) Tuberculosis in Osaka City 2018-2022. Tuberculosis Group,

- Department of Infectious Disease and Control, Osaka City Public Health. <https://www.city.osaka.lg.jp/kenko/page/0000467983.html> (accessed May 2, 2023)
- 3) Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, Health Service Bureau, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division. <https://www.mhlw.go.jp/content/000345094.pdf>. (accessed May 9, 2023)
 - 4) The Japanese Society for Tuberculosis Treatment Committee: Standards for Tuberculosis Care — Revision 2018. Kekkaku. 2018 ; 93 : 61–68.
 - 5) The Japanese Society for Tuberculosis Treatment Committee: About Adaptation to TB Treatment including Pyrazinamide for patients who are 80 years of age or over. Kekkaku. 2018 ; 93 : 69–70.
 - 6) Miyazawa N, Horita N, Tomaru K, et al.: Comparison of drug-induced hepatitis occurring in elderly and younger patients during anti-tuberculosis treatment with a regimen including pyrazinamide. Kekkaku. 2013 ; 88 : 297–300.

大阪市の肺結核患者における治療状況の検討 — ピラジナミドの使用状況と治療成績 —

趙 明美 小向 潤 森本 哲生

要旨：〔目的〕 大阪市での高齢の肺結核患者における PZA を含む 4 剤治療状況および PZA 開始なしの理由を分析し、4 剤治療を推進する是非について本研究を実施した。〔方法〕 2018～2019年に大阪府で登録された肺結核患者 1105 名について、313 名の 80 歳以上（28.3%）と 792 名の 80 歳未満（71.7%）での初期強化期間の PZA の使用状況および PZA 投与なしの理由を調査した。「PZA 開始が困難と考えられる理由」と定義し、PZA と治療成績との関連について分析した（ χ^2 検定）。〔結果〕 80 歳未満での PZA 投与ありは 704 名（88.9%）、80 歳以上での PZA 投与ありが 41 名（13.1%）であった（ $P < 0.001$ ）。PZA を投与された者での 2 カ月間の初期強化療法の完了率をみると、80 歳未満で 589 名（83.7%）、80 歳以上 38 名（92.7%）であり有意差を認めなかった。「PZA 開始が困難と考えられる理由」に該当した者の割合は、80 歳未満 56 名（63.6%）、80 歳以上 51 名（18.8%）であった。PZA 使用開始有無についての失敗中断率を比較したところ、80 歳未満で PZA 投与ありは 17 名（2.6%）、PZA 投与なしは 5 名（10.0%）で有意差を認めた（ $P < 0.001$ ）が、80 歳以上での PZA 投与有無については有意差を認めなかった。〔考察〕 PZA 開始が困難と考えられる理由がない場合には、年齢にかかわらず PZA 投与を考慮すべきである。

キーワード：ピラジナミド, 肺結核, 初期強化期間, 高齢者, 肝毒性

Short Report

ALL-CAUSE MORTALITY IN JAPANESE PATIENTS WITH PULMONARY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS: *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* RUNS INCREASED RISK

¹Junichi YOSHIDA, ²Kenichiro SHIRAISHI, ¹Tetsuya KIKUCHI,
³Nobuyuki HIROSE, and ⁴Kazuhiro YATERA

Abstract [Background] In Japan, mortality risk in nontuberculous mycobacteriosis (NTM) by species remains uncertain. [Methods] The primary endpoint was all-cause mortality. [Results] Among a total of 87 patients, the death toll was 12. A significantly higher mortality risk was in individuals with *M. intracellulare* (odds ratio 3.687, 95% confidence interval 1.047–12.990, $P=0.042$). [Conclusions] Among NTM species, *M. intracellulare* in a hospital in western Japan with increased frequency runs the risk of death.

Key words: Mortality, Nontuberculous Mycobacteriosis, Age, Cavity, *Mycobacterium intracellulare*

INTRODUCTION

While the prevalence of nontuberculous mycobacteriosis (NTM) in Japan is indeterminate because NTM is not a notifiable disease, the death toll in the country has been disclosed. This made it obvious that, in 2020, for the first time, the death toll of NTM outnumbered that of tuberculosis.¹⁾ Thus, the importance of NTM mortality deserves immediate attention.

In 2023, Japanese academia²⁾ described that *Mycobacterium avium* and *M. intracellulare*, often combined as the *M. avium* complex (MAC), behave differently and thus should be treated separately. This was based upon the evidence³⁾ of disease progression rates of 71%, 54%, and 31% in patients with *M. intracellulare*, *M. avium*, and *M. chimaera*, respectively. Similarly, Koh and others⁴⁾ demonstrated that *M. intracellulare* showed an unfavorable microbiological response. In Japan, however, Maesaki and others⁵⁾ reported no significant difference in clinical features or response to treatment between the species. Thus, (1) we addressed the issue of whether NTM mortality depends upon the NTM species.

Second, Harada and others⁶⁾ reported that NTM mortality increased in Japan, especially among the elderly female population. Later, Morimoto et al.⁷⁾ also described the increase in mortality due to NTM in women for the period 1970 to 2015. Conversely, Mori and colleagues⁸⁾ reported that male rheumatoid arthritis patients with advanced age are at risk. Therefore, (2) we aimed to determine the sex difference in

NTM mortality.

Third, Tanaka et al.⁹⁾ reported that being underweight and having several comorbidities increased in-hospital mortality risk. Additionally, Oshitani and others¹⁰⁾ described that progressive diseases occurred in elderly individuals and those with a lower BMI. Likewise, Asakura and colleagues¹¹⁾ reported that all-cause mortality was associated with a BMI < 18.5 kg/m² and the presence of cavitary lesions. Thus, (3) we intended to validate the risk of mortality due to low BMI and determine its cutoff level.

For the primary endpoint, we chose all-cause mortality because the contribution of NTM to patient deaths often remains uncertain.

METHODS

Subjects recruited for the study included patients diagnosed with pulmonary NTM based upon the guidelines, including the guideline published by the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis.¹²⁾¹³⁾ They underwent diagnostic imaging and mycobacterial tests. The mycobacterial tests included smears and cultures for acid-fast bacilli and species identification. We initially used DNA–DNA hybridization (DDH Mycobacteria, Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co., Tokyo, Japan) and, after 2019, we used matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (BD™ Bruker MALDI Biotyper, Becton, Dickinson and Company, Tokyo, Japan). To identify tuberculosis, polymerase chain reaction of the *M. tuberculosis*

¹Infection Control Committee, Shimonoseki City Hospital, ²Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Faculty of Medicine, ³Department of Chest Medicine, Kitakyushu Municipal Moji Hospital, ⁴Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

Correspondence to : Junichi Yoshida, Infection Control Committee, Shimonoseki City Hospital, 1-13-1, Koyo-cho, Shimonoseki-shi, Yamaguchi 750-8520 Japan.

(E-mail: yoshidaj@uicalumni.org)

(Received 9 Jul. 2023/Accepted 29 Aug. 2023)

complex was performed.

Medical data included the presence or absence of cavitory lesions, the use of antimycobacterial treatments, and the use of immunosuppressive drugs for concomitant diseases. To confirm these data, we searched electronic health records using text mining and drug searches. The immunosuppressants included steroids and mycophenolate mofetil.

Patient demographics were also collected, including age, sex, and body mass index (BMI), calculated as follows:

$$\text{BMI} = (\text{Weight, kg})/(\text{Height, m})^2$$

Wherever available, the minimum inhibitory concentration (MIC) of antimycobacterial drugs was analyzed as recommended in the statement by Japanese specialists.²⁾ Additionally, the indications and drug selections for antimycobacterial treatments were in accordance with this statement. Thus, a certified instructor was consulted regarding when to use clofazimine. Specifically, for patients with *M. abscessus*, we used the MIC of clarithromycin to determine its subspecies.²⁾ Final prescriptions were at the discretion of attending physicians.

Most of the patients underwent serological tests for anti-glycopeptidolipid core (anti-GPL) antibodies using the Capilia MAC Antibody Kit (TAUNS Co., Izunokuni, Japan).

The primary outcome was all-cause mortality based on the death diagnosis recorded in our hospital from January 2014 through June 2023, as well as health records from hospitals to which the included patients were transferred.

Using SPSS software (IBM Inc., Armonk, USA), statistical significance was determined at $P=0.05$. Cross table analyses

were performed by two-tailed chi-square tests. Samples out of the normal distribution underwent nonparametric analysis, notably the Kruskal–Wallis test, for comparison.

Logistic regression analyses for all-cause mortality were performed for background factors without missing values. First, we determined cutoff values of continuous factors for mortality using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Subsequently, we followed the report¹⁴⁾ that events per variable value of 10 or greater were safe for logistic regression analyses. We allowed 1 variable for every 10 deaths in our study.

From an ethical perspective, the current retrospective study was approved by the Internal Review Board of the study institute (number SCHEC23-8). The requirement for informed consent from subjects was waived in accordance with Chapter 5, Part 12, B. Research not involving invasiveness, (b) Research not involving intervention of the Ethical Guideline from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.¹⁵⁾

RESULTS

A total of 87 patients met the criteria for NTM. The median age was 75 years (range, 51–92 years), and 25 patients (28.7%) were male. Permitting repetition, *M. avium* accounted for 55 cases, *M. intracellulare* accounted for 23 cases, and *M. abscessus* accounted for 5 cases (Table 1). One patient was diagnosed with *M. avium*, which was later confirmed as *M. abscessus*. Another patient diagnosed with *M. intracellulare* was later determined to have *M. avium*. No patients under-

Table 1 Profiles of patients by nontuberculous mycobacteriosis (NTM) species and all-cause deaths and antimycobacterial treatment (Rp). Parts of the initial species demonstrated species substitution, as shown in the breakdown. The mortality rate of patients with *M. intracellulare* was high, where chi-square analysis (Final (#), calculated for the latest species) showed marginal significance at $P=0.057$. The same analysis for the treatment (Final (##), calculated for the latest species) demonstrated comparable differences at $P=0.581$.

Species	Substitution	Death/ Breakdown	Subtotal (Rep)	Death/ Final (#)	Rp Breakdown	Rp/Final (##)
<i>M. abscessus</i>			5	0/5=0.0%		3/5=60.0%
	<i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i>	0/1		(#)	1/1	(##)
	<i>M. abscessus</i>	0/4		(#)	2/4	(##)
<i>M. avium</i>			55	4/54=7.4%		41/54=75.9%
	<i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i>	0/1				
	<i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i>	0/1		(#)	1/1	(##)
	<i>M. avium</i>	4/53		(#)	40/53	(##)
<i>M. intracellulare</i>			23	6/22=27.3%		16/22=72.7%
	<i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i>	0/1				
	<i>M. intracellulare</i>	6/22		(#)		(##)
<i>M. fortuitum</i>		0/1	1	(#) 0/1=0.0%	0/1	(#) 0/1=0.0%
<i>M. kansasii</i>		2/4	4	(#) 2/4=50.0%	3/4	(##) 3/4=75.0%
<i>M. lentiflavum</i>		0/1	1	(#) 0/1=0.0%	1/1	(##) 1/1=100.0%
Total (Rep)			89			
Real total			87	12/87=13.8%	64/87	64/87=73.6%
Chi-square P				0.057		0.581

Rep, permitting repetition; Real, without counting repetition.

going acid-fast tests had coinfection with *M. tuberculosis*.

The mycobacterial isolates showed that the MIC of clarithromycin was comparable among the NTM species (Table 2). Other antimycobacterial drugs had more missing values than clarithromycin, preventing further analyses.

In a total of 12 patients with all-cause mortality, the median age was 76.5 years (range, 51 to 89 years), and 8 patients (66.7%) received NTM treatments. The death diagnosis included 8 patients with pulmonary diseases (pneumonia N=5, NTM N=1, hemoptysis N=1, and lung cancer N=1), 3 patients with hematological neoplasms, and 1 patient with hepatic failure.

We analyzed death numbers by the species the patients last presented, resulting in mortality for 7.4% of patients with *M. avium*, 27.3% of patients with *M. intracellulare*, and 50.0% of patients with *M. kansasii*. Thus, patients with the last 2 species showed increased mortality with marginal significance at $P=0.057$.

For these 12 deaths, we allowed 1 variable for *M. intracellulare* with reference to other species, resulting in an odds ratio 3.687, 95% confidence interval 1.047–12.990 ($P=0.042$). Among other risk factors, male sex showed increased proportion in the dead group whereas patients with higher BMI demonstrated increased proportion in survivors (Table 3).

Of all 87 patients, 64 (73.6%) received antimycobacterial treatment. In total, 60.0% (3/5) of patients with *M. abscessus* received treatments, including clofazimine. Antimycobacte-

rials were given for *M. avium* in 75.9% of patients (41/54 patients) and for *M. intracellulare* in 72.7% of patients (16/23 patients), as well as for the remaining species. The treatment rates were determined to be comparable ($P=0.579$) by the chi-square test (Table 2).

Anti-GPL antibodies were found in 79 patients (90.8%), showing a median level of 1.54 u/ml. Patients who died (N=8) had a median level of 1.0 (range, 0.5–10.0) u/ml, and surviving patients (N=79) had a median level of 1.5 (range, 0.5–10.0) u/ml. Their difference was comparable since the Kruskal–Wallis test for their difference showed $P=0.725$.

DISCUSSION

The current study showed that a significant risk factor for NTM mortality was having *M. intracellulare*. Regionally in Japan, Suzuki et al.¹⁶ described that the prevalence of *M. intracellulare* infection was higher in the Chugoku/Shikoku and Kyushu districts, whereas the prevalence of *M. avium* infection was higher elsewhere. Our hospital covers an area in the former region, thus mandating a nationwide study to validate mortality differences in the MAC species.

The MIC of clarithromycin was comparable among the NTM species in 71 of the total of 87 records (81.6%) analyzed in our series. Jaffré et al.¹⁷ reported that clarithromycin and rifampin modal MICs were higher for *M. avium* than for *M. intracellulare*. Fernandez-Pittol and others¹⁸ showed that *M. avium* also showed a higher MIC than *M.*

Table 2 Minimum inhibitory concentration (MIC, microgram/ml) of clarithromycin for the *Mycobacterium (M.)* species isolated last. Due to missing data during the initial years, 71 of a total of 87 records (81.6%) were analyzed. A nonparametric analysis, the Kruskal–Wallis test, revealed no significant difference in the median values.

Species	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	P (Kruskal-Wallis)
<i>M. abscessus</i>	5	1.000	14.650	0.125	64.000	
<i>M. avium</i>	44	0.500	2.223	0.060	32.000	
<i>M. fortuitum</i>	0					
<i>M. intracellulare</i>	17	0.167	5.768	0.060	32.000	
<i>M. kansasii</i>	4	0.156	0.156	0.125	0.250	
<i>M. lentiflavum</i>	1	0.125	0.125	0.125	0.125	
Total	71	0.390	3.801	0.060	64.000	0.236

Table 3 Risk factors for all-cause mortality of nontuberculous mycobacteriosis (NTM) and patient numbers by the death and survival. *Mycobacterium intracellulare* with reference to other NTM species was a fatal risk whereas an increased body mass index (BMI, kg/m²) favored survival. Note: Cutoff, dichotomy values for possible logistic regression analysis.

Factors	Cutoff	Death (N=12)	%	Survival (N=75)	%	Total (N=87)
Age	> 66.5	9	75.0%	59	78.7%	68
Sex	Male	6	50.0%	19	25.3%	25
Species	<i>M. intracellulare</i>	6	50.0%	16	21.3%	22
Cavity	Yes	7	58.3%	22	29.3%	29
BMI	> 17.7	5	41.7%	47	62.7%	52
Immunosuppressant	Yes	2	16.7%	8	10.7%	10
NTM drugs	Yes	8	66.7%	56	74.7%	64

intracellulare. Whereas the treatment rates were comparable among the NTM species, *M. intracellulare* and *M. avium* showed different mortality rates. Thus, regarding the MAC species, *M. intracellulare* may deserve a distinct entity.

Regarding the sex difference, Maesaki et al.⁵⁾ referred to female sex as a risk factor for death due to NTM. In our study, smoking was predominant in male patients. Mirsaedi and others¹⁹⁾ reported that the correlation with smoking is stronger than that with tuberculosis. Kotilainen and colleagues²⁰⁾ described that NTM patients who smoked had a higher risk of mortality than nonsmokers. Thus, the dominant smoking status in males may have contributed to our results of males having higher mortality risk.

Regarding underweight as a risk factor for death, Kim HJ and colleagues²¹⁾ described risk factors for death due to NTM as a low body mass index, advanced age, the presence of cavitory lesions, a high erythrocyte sedimentation rate, and male sex. Similarly, Jhun et al.²²⁾ reported that mortality in pulmonary NTM patients was associated with old age, male sex, low BMI and other factors. In a meta-analysis across the world, Hwang et al.²³⁾ described that risk factors were male sex, advanced age, a history of tuberculosis, the presence of cavitory lesions, and other risk factors. Thus, whether female sex increases the mortality risk, as described in some Japanese groups, remains to be solved.⁶⁾⁷⁾

Limitations of our study included all-cause mortality comprising extrapulmonary diseases according to the death diagnosis in 4 out of 10 patients. The direct causes of their deaths were not pulmonary diseases, but a fatal contribution of NTM was difficult to determine, as reported by Novosad et al.²⁴⁾ who described that most patients die as a result of causes other than NTM infection.

Methodologically, the sample size of 87 may appear small for the logistic regression analysis. Peduzzi et al.¹⁴⁾ reported that their Monte Carlo study revealed that for events per variable values of 10 or greater, no major problems occurred. Thus, we allowed 1 variable of NTM species based on the number of events (N=12), and obtained the result of *M. intracellulare* at risk.

The last limitation was being a study from a western Japan frequented with *M. intracellulare* disease, which may have caused bias for the patient number and biological behavior for *M. intracellulare*. Other studies are indicated especially from areas with more predominance with *M. avium*.

CONCLUSIONS

Among NTM species, *M. intracellulare* in a hospital in western Japan with increased frequency runs the risk of death. Future studies such as from other areas with *M. avium* predominance are awaited.

Conflicts of Interest (COIs): The author JY has COIs with Insmad Inc. and Janssen Pharmaceuticals. Another author KY has COIs with AstraZeneca Pharmaceutical Industry Co.,

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., Novartis Pharmaceutical Corp., GSK plc, and Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. Other authors have no COIs.

REFERENCES

- 1) Government of Japan. [e-Stat, Death Toll]. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000032235980&fileKind=1> Japanese. (Accessed August 28, 2023).
- 2) Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis. [Statement on the chemotherapy for adult nontuberculous mycobacteriosis, 2023 Revision]. *Kekkaku*. 2023 ; 98 : 1-11.
- 3) Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al.: Impact of different subspecies on disease progression in initially untreated patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Microbiol Infect*. 2021 ; 27 : 467.e9-467.e14.
- 4) Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al.: Clinical significance of the differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M. avium* complex lung disease. *Chest*. 2012 Dec ; 142 (6) : 1482-1488.
- 5) Maesaki S, Kohno S, Koga H, et al.: A clinical comparison between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections. *Chest*. 1993 Nov ; 104 (5) : 1408-11.
- 6) Harada K, Hagiya H, Funahashi T, et al.: Trends in the Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality Rate in Japan: A Nationwide Observational Study, 1997-2016. *Clin Infect Dis*. 2021 ; 73 : e321-e326.
- 7) Morimoto K, Iwai K, Yoshiyama T, et al.: Epidemiological characteristics of nontuberculous mycobacteriosis and bronchiectasis: comparative study using national mortality statistics from 1970 to 2015 in Japan. *ERJ Open Res*. 2023 ; 9 : 00424-2022.
- 8) Mori S, Koga Y, Nakamura K, et al.: Mortality in rheumatoid arthritis patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 ; 15 : e0243110.
- 9) Tanaka G, Jo T, Tamiya H, et al.: Factors affecting in-hospital mortality of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 20 ; 21 (1) : 698.
- 10) Oshitani Y, Kitada S, Eda Hiro R, et al.: Characteristic chest CT findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease : a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2020 ; 21 : 10.
- 11) Asakura T, Yamada Y, Suzuki S, et al.: Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respir Med*. 2018 ; 145 : 66-72.
- 12) Kurz SG, Zha BS, Herman DD, et al.: Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 ; 17 : 1033-1039.
- 13) Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis. [Guide on Mycobacterial Tests 2020]. Nankodo, Tokyo, 2020, 1-130. Japanese.

- 14) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al.: A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 ; 49 : 1373-1379.
- 15) Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects, Provisional Translation (as of July 2018).
- 16) Suzuki K, Kurashima A, Tatsuno K, et al.: Clinical significance and epidemiologic analyses of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung disease from post-marketing surveillance. *Respir Investig.* 2018 ; 56 : 87-93.
- 17) Jaffré J, Aubry A, Maitre T, et al.: Rational Choice of Antibiotics and Media for *Mycobacterium avium* Complex Drug Susceptibility Testing. *Front Microbiol.* 2020 ; 11 : 81.
- 18) Fernandez-Pittol M, Batista-Arnau S, Román A, et al.: Differences in Drug-Susceptibility Patterns between *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium chimaera* Clinical Isolates : Prospective 8.5-Year Analysis by Three Laboratories. *Antibiotics (Basel).* 2022 ; 12 : 64.
- 19) Mirsaedi M, Machado RF, Garcia JG, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e91879.
- 20) Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, et al.: Clinical symptoms and survival in non-smoking and smoking HIV-negative patients with non-tuberculous mycobacterial isolation. *Scand J Infect Dis.* 2011 ; 43 : 188-196.
- 21) Kim HJ, Kwak N, Hong H, et al.: BACES Score for Predicting Mortality in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 15 ; 203 (2) : 230-236.
- 22) Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al.: Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2020 ; 55 : 1900798.
- 23) Hwang H, Lee JK, Heo EY, et al.: The factors associated with mortality and progressive disease of nontuberculous mycobacterial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023 May 5 ; 13 (1) : 7348.
- 24) Novosad SA, Henkle E, Schafer S, et al.: Mortality after Respiratory Isolation of Nontuberculous Mycobacteria. A Comparison of Patients Who Did and Did Not Meet Disease Criteria. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ; 14 : 1112-1119.

日本人患者における肺非結核性抗酸菌症の全死亡率：*Mycobacterium intracellulare* の高いリスク

吉田 順一 白石研一郎 菊池 哲也 廣瀬 宣之
矢寺 和博

要旨：〔背景〕菌種による非結核性抗酸菌症（NTM）の死亡リスクは不明である。〔方法〕主要評価項目は全死亡とした。〔結果〕患者総数87名で死亡総数は12であった。統計学的有意な死亡リスクは *M. intracellulare*（オッズ比3.687, 95%信頼区間1.047-12.990, $P = 0.042$ ）であった。〔結語〕NTMの菌種において、*M. intracellulare* の多い西日本において死亡リスクである。

キーワード：死亡率, 非結核性抗酸菌症, 年齢, 空洞, *Mycobacterium intracellulare*

肺結核に合併し悪性腫瘍との鑑別に苦慮した 頭蓋底骨髄炎の1例

¹鶴賀 龍樹 ¹藤本 源 ¹都丸 敦史 ²乙田 愛美
²石永 一 ¹八木 昭彦 ¹大岩 綾香 ¹齋木 晴子
¹高橋 佳紀 ¹小林 哲

要旨：症例は72歳男性。頭痛を主訴に総合病院を受診，胸部画像検査にて肺野空洞陰影を認め肺結核と診断された。隔離病棟を有する病院に入院となり，頭痛精査目的に頭部CT検査を施行されたところ，左上咽頭に腫瘤様病変を認め上咽頭癌が疑われた。抗結核薬での治療が開始され排菌陰性化を確認した後，上咽頭腫瘤の精査目的に当院耳鼻咽喉・頭頸部外科へ紹介，入院となった。上咽頭の生検検体から悪性所見は検出されず，経過から頭蓋底骨髄炎が考えられた。抗結核薬治療を継続しつつ炎症所見が併存する中耳液検体から緑膿菌が検出されたためレボフロキサシン水和物（LVFX）も追加投与とし，緩徐に改善した。頭蓋底骨髄炎は致死率の高い疾患として報告されており，悪性腫瘍との鑑別が重要である。症状，画像所見から上咽頭に腫瘤様病変を認めた場合，鑑別に頭蓋底骨髄炎も考えて生検検査の解釈を行い，できるだけ早急に治療介入を行うことが肝要である。

キーワード：肺結核，頭蓋底骨髄炎，結核性頭蓋底骨髄炎，上咽頭癌，脳神経麻痺

背景

頭蓋底骨髄炎は頭痛を主な症状として脳神経麻痺を合併する場合もある。典型的には高齢糖尿病患者に外耳道炎から炎症が進展するものとして報告される。一方で近年ではステロイドや免疫抑制剤を使用している易感染性患者に発症する場合や，緑膿菌以外の細菌，真菌を起因菌とすることも多い。頭蓋底骨髄炎は画像上悪性腫瘍との鑑別が困難であり，生検検査を行うことが非常に重要である。脳神経麻痺を合併した症例は現在においても死亡率が高く，症状，画像から本疾患が疑われれば早急に生検を行い，治療介入を行うことが重要である。非常に稀に結核菌による頭蓋底骨髄炎の報告も認められる。今回肺結核の診断前に頭痛症状が出現し，上咽頭癌との鑑別に難渋し結核菌による発症の可能性も考えられた頭蓋底骨髄炎の1例を経験したので報告する。

症例

症例：72歳，男性。

主訴：頭痛。

既往歴：高血圧症，虫垂炎。

喫煙歴：18～71歳，20本/日。

現病歴：2022年6月初旬より頭痛が出現，しばらく様子を見るも徐々に増悪してきたため近医を受診した。全身精査目的に施行された体幹部CT検査で右肺上下葉に空洞を伴う結節影を認め，喀痰検査で抗酸菌塗抹陽性，Tuberculosis-polymerase chain reaction（Tb-PCR）陽性となり活動性肺結核と診断された。7月下旬に隔離病棟を有する前医へ入院となり，頭痛精査目的に頭部CT検査が行われたところ左上咽頭に腫瘤様病変を認め上咽頭癌が疑われた。嚥下障害、左口角下垂といった症状も出現しており内服が困難だったため胃瘻造設下に8月よりisoniazid（250 mg/日），rifampicin（450 mg/日），ethambutol（750 mg/日），pyrazinamide（900 mg/

日)での治療が開始された。その他抗菌薬は使用されなかった。抗結核薬投与後明らかな副作用の出現はなく、9月上旬に3回連続で異なる日での喀痰抗酸菌塗抹が陰性となったため9月中旬に退院となり、左上咽頭腫瘍精査目的に当院耳鼻咽喉・頭頸部外科へ紹介、9月下旬に入院となった。

現症：身長164 cm, 体重55 kg, BMI 20.4 kg/m²。

入院時バイタル：血圧100/60 mmHg, 脈拍83回/分, SpO₂ 99% (室内気), 体温36.2度。

鼻腔咽頭：左中鼻道, 嗅裂から粘膿性鼻漏あり。上咽頭左側に腫脹を認めた。

胸部：右肺吸気時に coarse crackles を聴取。

神経所見：左眼球の外転障害あり。左顔面麻痺, 嚥下障害, 嗄声, 挺舌で左偏移を認めた。

採血検査所見：WBC $5.67 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Neut 77.1%, Lym 13.4%, Mono 7.9%, Eos 1.2%, Bas 0.4%), RBC $2.98 \times 10^5/\mu\text{l}$, Hgb 7.8 g/dl, Hct 27.3%, Plt $120 \times 10^3/\mu\text{l}$, TP 8.7 g/dl, Alb 2.9 g/dl, BUN 18.3 mg/dl, Cr 1.05 mg/dl, UA 11.4 mg/dl, AST 27 U/L, ALT 14 U/L, LDH 156 U/L, ALP 191 U/L, Na 125 mmol/L, K 4.9 mmol/L, Cl 94 mmol/L, Ca 9.1 mg/dl, 血漿グルコース 122 mg/dl, HbA1C 5.6%, CRP 2.85 mg/dl, 赤沈 (1時間値) 112 mm, HBs抗原0.01未満, HCV抗体0.14, RPR定性 (-), TP抗体 (-), HIV抗体 (-), T-SPOT (+)。

CT検査：胸部 (前医入院時)：右肺上葉, 中葉, 下葉にそれぞれ空洞を伴う結節影を認めた。右胸膜肥厚, 右

胸水を認めた (Fig. 1A, B)。頸部 (前医入院時)：上咽頭左側優位に腫瘤影を認めた (Fig. 1C)。腫瘤周囲の頭蓋底にわずかに骨破壊像を認めた。胸部 (当院入院時)：右肺の結節影は残存し前医入院時と大きく変化は認めなかった。右胸水は残存しているも減少していた。頸部 (当院入院時)：上咽頭の腫瘤影は若干縮小したが (Fig. 2A), 腫瘤周囲の骨破壊像は増悪していた (Fig. 2B)。

病理検査所見：上咽頭生検検体。肉芽組織, 好中球の混じる高度の炎症細胞浸潤を認める。悪性所見, 乾酪性肉芽腫所見は認めず, 真菌も認めなかった。

臨床経過：入院後局所麻酔下に鼻中隔附着部直下の腫脹部から切開し, 上咽頭左後壁から組織を採取, 病理・細菌検査に提出した。病理検査では悪性所見は認めず, 肉芽組織, 好中球の混じる炎症性細胞浸潤を認め高度の炎症所見であった。細菌検査は一般細菌・抗酸菌ともに塗抹・培養陰性で, 真菌の検出も認めず, Tb-PCRも陰性であった。 β -D-グルカンも同様に陰性であった。前医で施行された髄液検査で髄膜炎所見は認めず, 一般細菌・抗酸菌・真菌・病理検査は陰性であり, Tb-PCRも陰性であった。病理所見から悪性所見が得られず, CT・MRI検査 (Fig. 3) で軟部陰影周囲に骨破壊像を認め, 頭蓋底骨髄炎と診断した。肺結核に罹患していたことに加え, 抗結核薬開始後に軟部陰影が縮小したこと, また脳神経麻痺症状が緩徐に改善傾向にあったことから結核性頭蓋底骨髄炎を疑った。一方で左中耳炎の所見もあり, 中耳液の培養検査から緑膿菌を検出した。一般的に感受

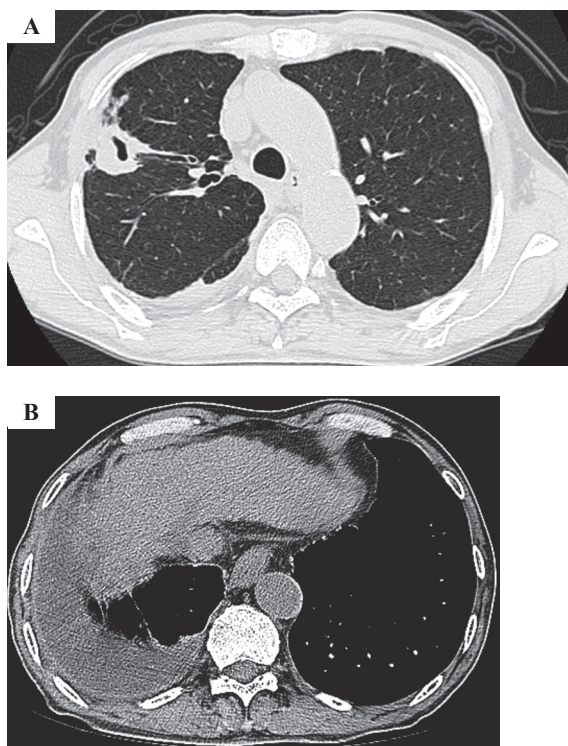
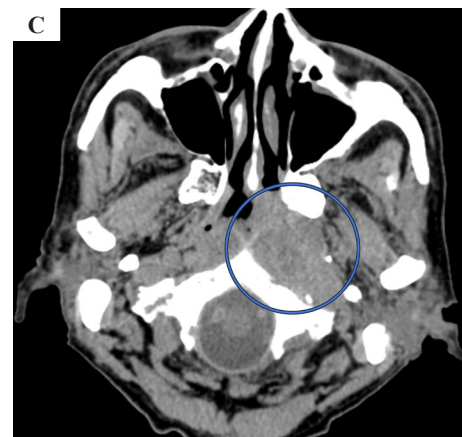


Fig. 1 Computed tomography at previous doctor. (A) Nodule with cavity is seen in the right lung. (B) Right pleural thickening and pleural effusion. (C) Soft-tissue shadow is seen predominantly on the left side of the nasopharynx.



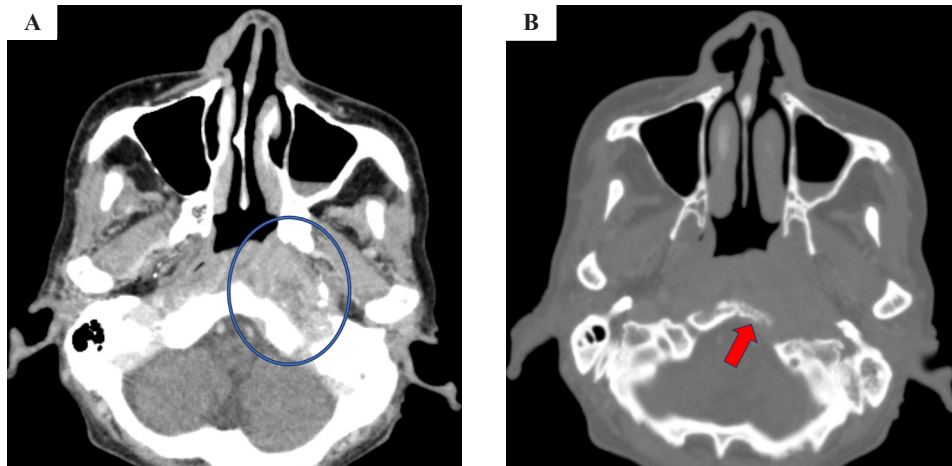


Fig. 2 Computed tomography with contrast at this hospital. (A) Soft-tissue shadow is heterogeneously enhanced by contrast. Compared to the previous CT, the soft-tissue shadow is slightly reduced. (B) Bone destruction is seen.

性のあるキノロン系やアミノグリコシド系, カルバペネム系や β ラクタム系, セフェム系と susceptible であった。緑膿菌は頭蓋底骨髄炎の主要な原因菌として報告されており, 緑膿菌に対する治療も追加する方針として10月末よりレボフロキサシン (LVFX) 点滴静注も投与を開始した。治療期間が長期になることが予想され, 内服へのスイッチも容易であること, 組織移行性も良好であり, 抗結核作用もあることからLVFXを選択した。経過中にMRI検査で静脈洞血栓症, 左内頸動脈瘤の指摘もあり, 脳神経内科, 脳神経外科とも連携してカテーテル治療を行い, 重篤な症状の出現なく入院5カ月後の2月に退院となった。LVFXの追加前に1台で高止まりであったCRPも退院前には正常上限付近まで減少し, 血沈も同様に退院前には23 mm (1時間値) まで減少した。神経所見に関しても入院後徐々に改善を認めており, 2月の退院時には外転障害は認めず, 顔面神経麻痺も改善傾向にあり, 嗄声はあるも徐々に聞き取りやすく改善していた。経口に関しても1月より開始食を始め, 退院時には半固形食まで食形態をアップすることができた。抗結核薬は感受性に問題がないことを確認し, 治療を開始し2カ月後, 10月よりイソニアジド, リファンピシンの2剤とした。LVFXは退院後より経口に変更とし, 抗結核薬とあわせ退院後も継続の予定である。当院入院中は前医で肺結核に関し感染性はないと判断され隔離病棟から退院しており, 特に感染対策は行わなかった。

考 察

頭蓋底骨髄炎は1959年Meltzerらにより, 緑膿菌による側頭骨・下顎骨・頬骨弓の骨髄炎として初めて報告された¹⁾。その後1968年にChandlerらによって, 主に高齢

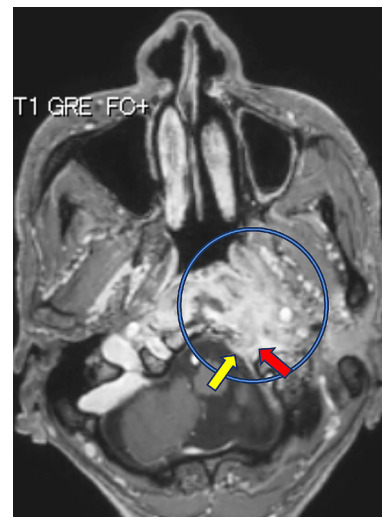


Fig. 3 Magnetic resonance image T1 weighted image with gadolinium contrast. There is a STIR high signal lesion with an irregular border predominantly on the left side of the nasopharynx, showing enhancement effect. There is a partial internal area of poor enhancement. The lesion extends into the left hypoglossal neural tube (red arrow) with surrounding bone destruction and partially extends into the dura (yellow arrow).

の糖尿病患者に発症する劇症型の外耳道炎から頭蓋底へ炎症が波及しさまざまな脳神経症状を呈する病態として報告され, 悪性外耳道炎と提唱された²⁾。外耳道炎を原因とする典型例以外に近年では非典型例も報告されており, その原因として血行性に頭蓋底へ細菌が付着し感染を合併する症例や, 中耳手術後・中耳炎・蝶形骨洞炎・真珠腫性中耳炎・上咽頭炎といった症例³⁾が報告されている。

主な症状としては耳痛・頭痛であり, 痛みは病態の進

行に伴い高度となり、側頭部のみならず全体に広がる。次いで難聴・脳神経障害が多く、脳神経障害はその解剖学的特徴から顔面神経・迷走神経・舌咽神経・舌下神経の順に発症頻度が高い⁴⁾。また斜台を通じて両側性に脳神経障害をきたす場合もある⁴⁾。炎症が頸動脈管に波及すると内頸動脈の閉塞・破綻をきたし、脳動脈瘤やくも膜下出血・脳梗塞で急変する場合もあり⁴⁾、本症例のように静脈洞血栓症の発症も報告されている⁵⁾。

特徴的な画像所見としてCT検査での骨質の破壊、MRI-T1強調画像で骨髄信号の低下、周囲軟部組織の肥厚、ガドリニウムによる造影効果が見られる⁴⁾。病勢の判断にガリウムもしくはテクネシウムシンチグラフィが有用であるとの報告もある⁴⁾。

頭蓋底骨髄炎の予後に関しては1977年の報告で脳神経麻痺発症例では死亡率52%と非常に不良であった⁶⁾が、近年抗菌剤の進歩もあり改善傾向となっている。それでもなお脳神経麻痺合併例で25%の死亡率と報告されており⁷⁾、未だ致死率の高い疾患と言わざるを得ない。脳神経麻痺以外に糖尿病、CTでの骨破壊、70歳以上であることが予後不良因子として挙げられる⁸⁾。

起因菌は緑膿菌(68%)、真菌(10%)、MRSA(8%)、起因菌不明(8%)との報告があり³⁾、菌が検出されない場合もある。起因菌が検出されにくい原因としては外耳道や副鼻腔炎に対して処方されていた前治療が検出率を下けている可能性や、病変の首座が深部であり主要な感染が起こっている箇所からの検体採取が容易でないといったこと等が挙げられる。

治療は抗菌剤を長期間投与することであるが、治療期間・レジメンに関しては多数報告がある。 β ラクタム系やキノロン系にアミノグリコシド系を併用することが多く、最低でも6週間は抗菌剤を継続し、1年程度継続するという報告もある⁹⁾。臨床症状や画像所見が治療終了の目安となるが、治療期間が定まっていない要因としては治療のエンドポイントがわかりにくいといったことが挙げられる。頭蓋底骨髄炎は炎症反応がそれほど上昇しない場合も多く⁴⁾、症状や画像から慎重に終了のタイミングを検討する必要がある。

鑑別診断として上咽頭痛などの悪性腫瘍、外耳道・中耳道真珠腫、結核性中耳炎、ANCA関連血管炎性中耳炎などが挙げられる⁴⁾が、画像検査のみでは特に悪性腫瘍との鑑別は困難であり、生検検査を局所麻酔下、もしくは全身麻酔下に施行することが重要である。

本症例は肺結核の診断に際して頭痛や脳神経麻痺症状を認め、画像所見で左上咽頭に腫瘤性病変を認めた。悪性腫瘍は栄養不良や免疫低下を引き起こす可能性があり、血液腫瘍もしくは固形癌患者では結核の発症リスクが高いことが報告されている¹⁰⁾。そのため左上咽頭の病

変に関しては当初肺結核に合併した上咽頭痛を考えていた。しかし病変部の生検では炎症所見を認めるのみで悪性腫瘍は否定的であり、抗菌剤(抗結核薬)治療で画像所見に加え臨床症状も緩徐に改善を認めたことから頭蓋底骨髄炎の診断とした。起炎菌に関しては経過から結核菌を想定したが、病変部の塗抹・培養・Tb-PCR検査は陰性であり、また病理所見でも原因菌を同定することはできなかった。すでに抗結核薬が投与されていたために菌証明が難しかった可能性はあるが、中耳液検体から緑膿菌が検出されており、緑膿菌による頭蓋底骨髄炎の可能性も考慮して治療を行った。

肺外結核において、骨・関節結核は7.6%程度の頻度であるが、結核性頭蓋底骨髄炎に関してはさらに頻度は少なくその1%未満程度といわれ¹¹⁾、非常に稀な疾患である。これまで報告された結核性頭蓋底骨髄炎に関して、細菌学的に結核菌の証明された症例は非常に少なく、病変部の生検による病理学的な診断や、髄液のADA上昇、抗結核薬が奏功したといった臨床経過等から総合的に診断した例が多い⁵⁾。結核性頭蓋底骨髄炎に関し結核菌の分離、証明は非常に困難であることが予想される。本症例においても肺結核治療開始後のCT検査で陰影の軽快、臨床症状、脳神経症状の緩徐な改善を認め結核性の可能性を考えているが細菌学的、病理学的に結核感染を示唆する所見は認めていない。経過中に最も頻度の高い頭蓋底骨髄炎の原因菌である緑膿菌が中耳から検出され、混合感染の可能性として治療ターゲットとした。緑膿菌治療にあたりLVFX単剤では一般的に不十分な可能性もあり、結核菌が原因である可能性を考えている。頭蓋底への感染経路としては血行性、もしくは中耳炎からの波及の可能性を考える。本症例は糖尿病もなく、その他明らかな悪性腫瘍の合併やステロイドなど、易感染性を生じるものはなく、非典型的な発症様式であり非常に稀な症例と思われた。

免疫抑制剤や免疫チェックポイント阻害剤、生物学的製剤など免疫系に修飾を加える治療が普及し、今後非典型例としての頭蓋底骨髄炎の報告がますます増加することも予想される。死亡率は改善しつつも依然高く、症状から積極的に本疾患を疑い悪性腫瘍の除外のため生検検査を検討すること、また本症例のように多様な合併症をきたす可能性もあり、各科と連携・協力し治療にあたるのが重要であると考えられた。

本症例報告にあたり院内手続きに則り患者様方より同意書を取得しております。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Meltzer PE, Kalemien G: Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope*. 1959 ; 69 : 1300-1316.
- 2) Chandler JR: Malignant external otitis. *Laryngoscope*. 1968 ; 78 : 1257-1294.
- 3) 田中志昂, 森野常太郎, 小森 学, 他 : 悪性外耳道炎, 頭蓋底骨髄炎の臨床的検討—本邦における50症例の検討. *耳展*. 2016 ; 59 : 177-183.
- 4) 高橋邦行 : 頭蓋底骨髄炎の診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会誌*. 2020 ; 123 : 596-598.
- 5) Rohini R, Badole P, Pati SK, et al.: Tuberculous Skull Base Osteomyelitis With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in an Immunocompetent Adolescent: A Case Report. *Cureus*. 2022 ; 14 : e23865.
- 6) Chandler JR: Malignant external otitis: Further considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977 ; 86 : 417-428.
- 7) 貞安 令, 須納瀬弘 : 重症糖尿病と悪性外耳道炎. *MB ENTONI*. 2015 ; 177 : 31-38.
- 8) Stern Shavit S, Soudry E, Hamzany Y, et al.: Malignant external otitis: factors predicting patient outcomes. *Am J Otolaryngol*. 2016 ; 37 : 425-430.
- 9) 橋本 侑, 立石貴久 : 片側の多発脳神経障害と多発脳梗塞を呈し外耳道からの炎症波及を疑った非典型頭蓋底骨髄炎の1例. *臨床神経学*. 2019 ; 59 : 205-210.
- 10) Luczynski P, Poulin P, Romanowski K, et al.: Tuberculosis and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 ; 17 : e0278661.
- 11) Iyer AS, Patil PV, Pandey D, et al.: Tubercular skull base osteomyelitis A case report. *ID Cases*. 2022 ; 27 : e01360.

抗HIV薬開始後に免疫再構築症候群として認められた播種性MAC症の1例

¹中村 祐介 ¹吉田 亘輝 ¹佐藤 悠 ¹安藤 雄基
¹大岡 優希 ¹清水 悠佳 ¹丁 倫奈 ³野沢 友美
^{1,2}清水 泰生 ¹仁保 誠治

要旨：49歳男性，呼吸困難と倦怠感を自覚し紹介受診。胸部CTでは広範囲の嚢胞性病変を呈し，気管支鏡検査でニューモシスチス肺炎（PCP）と診断され，HIV陽性であった。経過中に*Mycobacterium avium*が培養されたが，PCP加療で軽快傾向となっており*M. avium*は起因菌とは考えず抗HIV治療を開始した。投与後2週間で発熱を認め，縦隔・肺門リンパ節の腫大を認めた。気管支鏡下リンパ節生検から多数の抗酸菌が認められ，血液培養でも*M. avium*が陽性であった。免疫再構築症候群（IRIS）として顕在化した播種性*Mycobacterium avium* complex（MAC）症と診断し，CAM/EB/LVFXで治療開始した。治療3カ月後に反応性が乏しいため気管支鏡を再検し，再度*M. avium*が培養されたためSMを追加し合計13カ月間の経過で治療しえた。ART開始前の肺病変はPCPと*M. avium*症の合併であったと推察された。IRIS発症リスクが高い場合，日和見感染症の合併の可能性を考慮したうえで抗HIV治療の開始が望まれる。

キーワード：抗ウイルス薬治療（ART），免疫再構築症候群（IRIS），播種性MAC症，HIV，AIDS，*Mycobacterium avium* complex（MAC）

緒 言

免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS）はHIV患者に抗ウイルス薬治療（antiretroviral therapy; ART）を行った際に，免疫細胞の回復過程で日和見感染症，自己免疫疾患，悪性腫瘍などが発症，再発，再増悪する疾患である¹⁾²⁾。IRISはより広義に免疫抑制状態からの改善過程で生じた同様の現象を含める場合もある³⁾。播種性*Mycobacterium avium* complex（MAC）症は全身にMAC感染をきたした疾患であり，Acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）をはじめとした免疫抑制患者に生じることが多い⁴⁾。ART開始前はIRIS予防の観点から日和見感染症の評価が重要であるが，同時に複数の日和見感染症を認めることがあり，ART開始前の十分な対応が困難な場合もある⁵⁾。

症 例

49歳男性，清掃業に従事。同性愛者。勤務中に労作時呼吸困難と倦怠感を認め近医受診。画像上，両肺上葉を中心とする嚢胞性の間質影を認め当院紹介となった。既往歴は30歳B型肝炎治療，39歳帯状疱疹，40歳梅毒治療歴。アレルギーは特記事項なし，喫煙は30本/日，18～49歳（現喫煙者），機会飲酒。家族歴に特記事項なし。内服薬なし。

入院時の全身状態は軽度不良，意識はJapan Coma Scale（JCS）1，身長172.5 cm，体重65.6 kg，体温36.2℃，脈拍113回/分，血圧120/86 mmHg，呼吸回数20回/分，SpO₂ 95%（室内気），両側乾性ラ音，心雑音なし，体表リンパ節は触知しなかった。

入院時，AST 50 U/L，ALT 51 U/L，LD 347 U/L，GGT 68 U/Lと程度の軽度の肝機能障害を認めたが，明らかな

獨協医科大学¹呼吸器・アレルギー内科，²呼吸器内視鏡センター，³病理診断学

連絡先：中村祐介，獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科，〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
 (E-mail: nakamuyu@dokkyomed.ac.jp)
 (Received 20 Jul. 2023/Accepted 29 Sep. 2023)

腎機能障害や電解質異常はなかった。CRP 0.35 mg/dLと軽度上昇しWBC 4000/ μ L〔好中球82.0%, リンパ球6.9%, 好酸球3.2%, 好塩基球0.3%, 単球7.7%〕であった。免疫生化学検査は β -Dグルカン53.9 pg/mL, KL-6 539 U/Lと上昇し, BNP 10 pg/mL, CMV IgG+/IgM-, トキソプラズマ IgG-/IgM-, HSV IgG+/IgM-, HIV 核酸定量 6.5×10^4 コピー/mL, CD4 リンパ球 (CD4) 38/ μ L, sIL-2R 50 U/mLであった。画像所見は両肺上葉を主体とした, 多発する嚢胞, 気腔拡張所見とすりガラス影を認めた(図1)。

気管支鏡検査では咽頭部にカンジダ症を疑う白苔を認めるのみで, 内腔所見や分岐異常は認めなかった。右B³bからの気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)の細胞分画は, 好中球1.6%, リンパ球29.4%, 好酸球1.2%, 好塩基球0.0%, マクロファージ67.8%, 回収率42.0%(63/150 mL)であった。グロコット染

色でシストを検出し, 気管支鏡下吸引痰の*Pneumocystis jirovecii* DNAは陽性であった。培養検査は*Mycobacterium avium*塗抹2+, 2週培養陽性, 細胞診はClass IIであった。

AIDSに合併したニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*; PCP)と診断し, スルファメトキサゾール/トリメトプリム(ST)合剤, プレドニゾロン(PSL)40 mg/日で治療開始した。13日使用した時点で肝機能障害を認め, ST合剤をアトバコン(ATV)に変更し9日間使用した。その経過中に気管支鏡検体から*M. avium*が培養陽性となったが, 先行して肺病変がPCPの診断となっており, PCP治療で画像所見が軽快傾向であったために*M. avium*は起因菌と考えずに経過観察した。PSLはPCPの活動性が高いと判断し中止せず漸減し10 mg/日を維持量として継続した。ATVに変更後に38°C台の発熱の遷延とJCS 2程度の意識障害を伴うようになり, HIV治療の機会を逃す可能性があるかと判断し, エルビテグラビル/コビス



図1 嚢胞性肺陰影の治療後推移
初診時, PCP治療後3週, PCP治療後2年の画像変化を提示。右上葉の嚢胞性病変はPCPの治療に伴い収縮し, 治療後2年では瘢痕を残すのみとなった。PCP: pneumocystis pneumonia

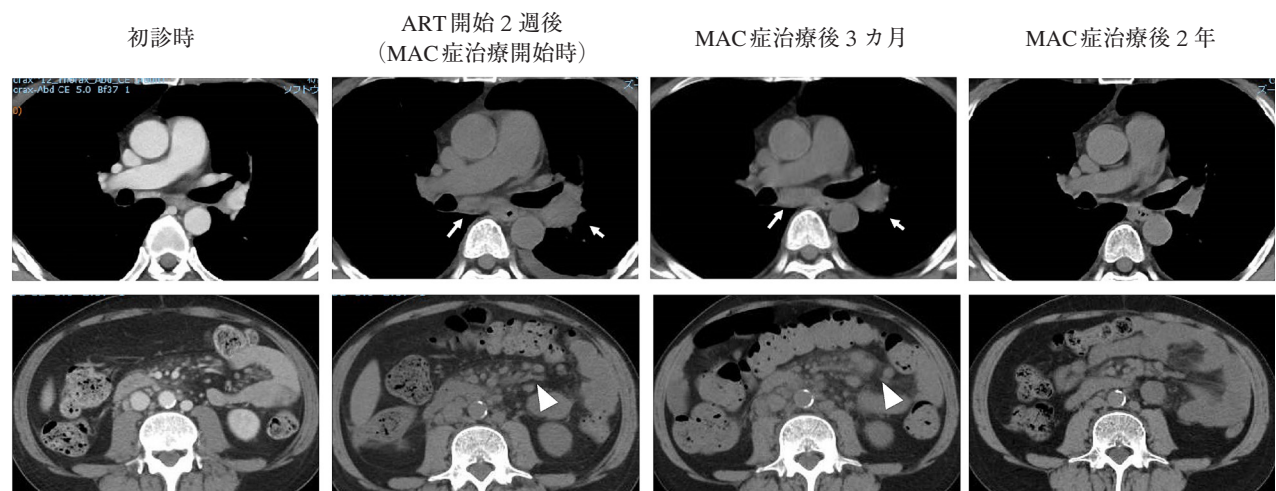


図2 縦隔・肺門リンパ節と腹腔リンパ節の治療後推移
初診時, ART開始2週後(MAC症治療開始時), MAC症治療後3ヵ月, MAC症治療後2年の画像変化を提示。ART開始2週後から縦隔・肺門・腹腔リンパ節腫大を認め, 治療後2年の画像フォローにて縮小した。
(→); 縦隔・肺門リンパ節腫大 (▷); 腹腔リンパ節腫大 ART: antiretroviral therapy

タット / テノホビルアラフェナミド / エムトリシタビン (EVG/cobi/TAF/FTC) (GEN, 商品名ゲンボイヤ) の投与を開始した。経過中に cytomegalovirus (CMV) 抗原血症陽性となり, ガンシクロビル (GCV) も追加投与した。また, ATV による薬剤熱も鑑別され PCP 予防はペンタミジンの吸入とした。

GEN による ART 開始後 14 日目頃から 38°C 台の発熱が出現し, メロペネム (MEPM), ミノマイシン (MINO) を投与した。抗菌薬での発熱の改善が乏しく, CT では PCP の陰影は軽快傾向であったが (図 1), 左肺門 (葉気管支間リンパ節, #11L) を中心とした全身のリンパ節腫脹を認めるようになった (図 2)。熱源検索目的にガリウムシンチグラフィを施行したところ, 両側の鎖骨上窩・縦隔・肺門リンパ節, 傍大動脈リンパ節に集積を認めた。#11L に対する超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA) を行ったところ, Ziehl-Neelsen 染色陽性の桿菌を認め (図 3), リンパ節組織培養では抗酸

菌塗抹 1+ であり, *M. avium* が 1 週で培養された。血液培養でも同様に *M. avium* が培養され, *M. avium* 菌血症, 播種性 MAC 症と診断した。クラリスロマイシン (CAM) 感受性であり, CAM / エタンブトール (EB) / レボフロキサシン (LVFX) で治療開始したが, 3 カ月ほど加療した後に肝機能障害を認め 2 週間休薬した。同時期に血球貪食症候群が疑われる肝機能障害を認めステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000 mg/日, 3 日間) を実施し, 軽快傾向となった。一方で全身のリンパ節腫脹が残存しており (図 2), 再評価目的に気管支鏡検査を行った。気管分岐下リンパ節 (#7) から EBUS-TBNA を実施したところ類上皮肉芽腫が認められ, 前回と同様に Ziehl-Neelsen 染色陽性細菌を認めた (図 3)。*M. avium* が培養され, CAM 感受性であったものの菌陰性化が得られないため, CAM / EB / シタフロキサシン (STFX) / ストレプトマイシン (SM) にレジメン変更し治療を再開した。SM は週 3 回, 2 カ月間実施し, その他薬剤を 13 カ月使用して治療しえた。ステロイドは 1 年程

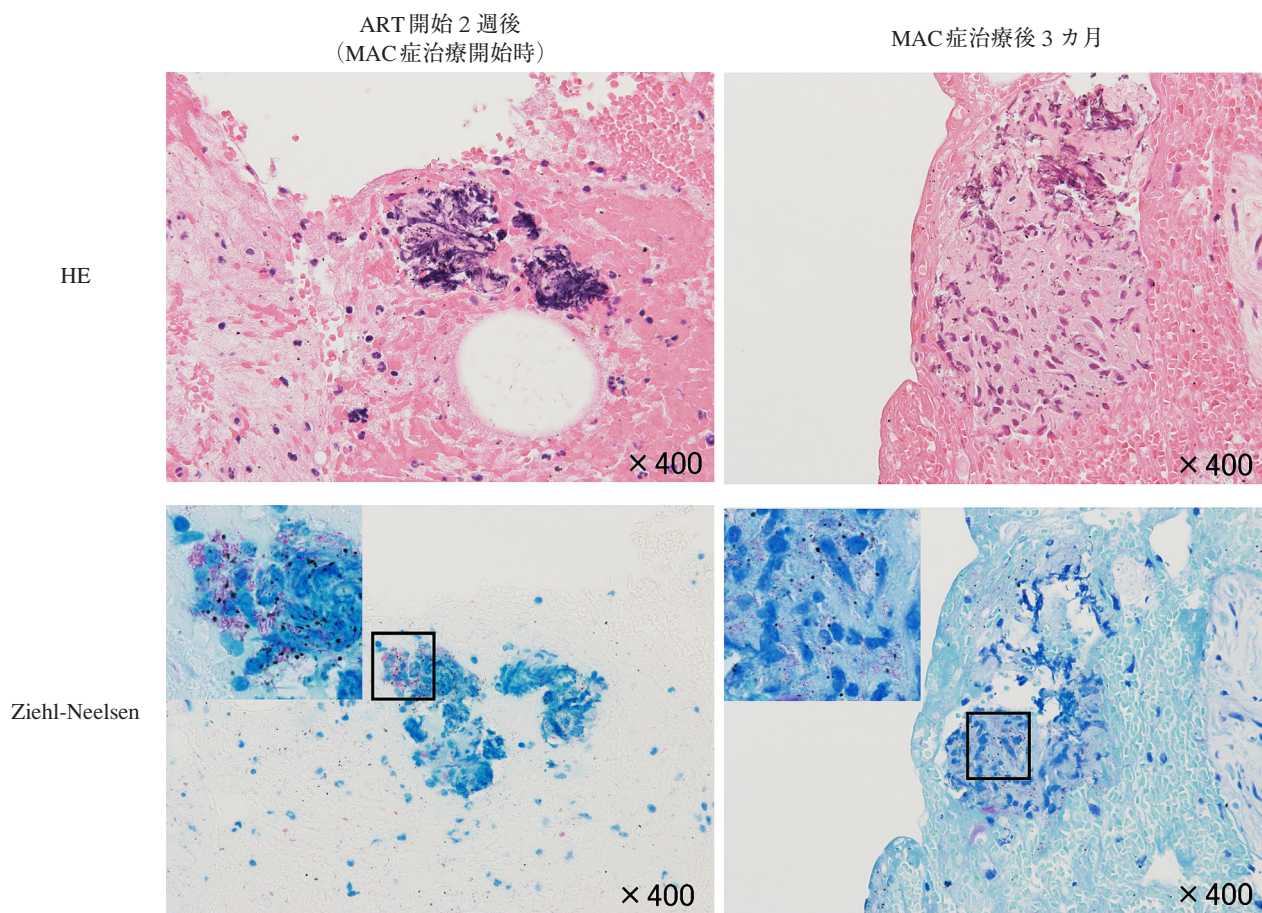


図3 縦隔・肺門リンパ節 EBUS-TBNA の病理像

400 倍で撮影。ART 開始 2 週後 (MAC 症治療開始時) 並びに, MAC 症治療後 3 カ月の HE 染色と Ziehl-Neelsen 染色の病理組織像を示す。Ziehl-Neelsen 染色左上に図中四角内の強拡大を示す。両者共に Ziehl-Neelsen 染色陽性の桿菌を認め, MAC 症治療後 3 カ月では類上皮肉芽腫も認められた。

HE: hematoxylin eosin, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

度の経過で漸減し中止した。播種性MAC症の治療終了後縦隔・肺門・腹腔のリンパ節は縮小し、2年間再発を認めず経過している（図2）。

考 察

IRISはすでに認識されていた日和見感染や炎症性疾患がART開始後に増悪するparadoxical IRISと、ART開始後に初めて認められた日和見感染や炎症性疾患の悪化をきたすunmasking IRISがある¹⁾。ART開始後に生じるIRISの病態は、治療によるCD4の急速な回復とそれに伴うマクロファージやNK細胞などの自然免疫機能の回復から始まる。これに伴い炎症性サイトカインの産生が高まるが、制御性T細胞の機能は遅れて回復するために、過剰な炎症を制御できずIRISが生じると考えられている⁶⁾。本症例はIRISが懸念されるためPCPの治療を先行させたが、*M. avium*感染に関してはPCPの治療に伴う陰影の軽快を認めた経緯があり起因菌とは判断せず経過観察としていた。結果としてART開始後に播種性MAC症がparadoxical IRISとして顕在化したと考えられた。

本症例では気管支鏡からグロコット染色でシストの検出とPCRにて*Pneumocystis jirovecii* DNAを確認しPCPを診断した。合併した日和見感染症治療後のART開始時期に関しては議論が分かれ、IRIS疾患によっても報告が異なる。例えば、結核では早期にARTを導入するとIRISの発症頻度が高くなるものの死亡率が低下するという報告や⁷⁾、クリプトコッカス髄膜炎ではIRISの関与は明らかではないものの早期のART導入により死亡率が悪化するという報告がある⁸⁾。本邦での非結核性抗酸菌症（NTM）を併発したHIV患者におけるART開始時期は1～2カ月の治療後に行うことが多いと報告されており⁵⁾、米国のガイドラインでは、NTMの診断がされた場合にできるだけ早くARTとNTM治療を行うことが推奨されている⁹⁾。免疫不全が進行したHIV症例ではART開始の遅れが、別の日和見感染症の発症につながる可能性もあるため、ART開始時期には注意が必要である。

IRISのリスク因子として、抗HIV治療時点でのCD4 < 50/μL¹⁰⁾や、高HIV-RNA量（≥ 10万コピー/mL）、ART開始前の日和見感染症の存在、日和見感染症治療後短期間でのART開始、ART開始後のウイルスコピー数の急激な減少などが報告されている¹¹⁾。本邦におけるIRISの発症率は7～8%であり⁵⁾、IRISにおけるNTMの疾患比率は10～20%を占めると報告されている。しかしIRISの発症率やIRIS疾患の割合は背景因子によって大きく異なると考えられる⁵⁾。

IRISは過剰な免疫応答が病態であるため抗炎症治療が行われる。IRIS疾患の治療を継続しつつ、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、ステロイド¹²⁾、免疫抑制薬が使

用されるが、軽快が乏しい場合ARTを中止する症例もある⁵⁾。中でもNTMによるIRISではARTを中止する頻度が高いと報告される¹³⁾。本症例ではARTを中止しなかったものの、ステロイドは1年ほど使用した。

呼吸器検体や消化管検体からのMACの検出は播種性MAC症の前兆とされるが、無症候性の場合の治療に関するデータは乏しく、無症候性MAC症に対する先行的な治療は推奨されないとされる⁹⁾。一方で、本症例では*M. avium*の検出がART前から明らかであり、播種性MAC症の発症リスクであるCD4低値やHIVコピー数の高値が認められていたことから、播種性MAC症の発症に対してより慎重な評価が必要であった。ART開始前のリスク評価が不十分であったことは反省すべき点である。前述のごとく無症候性のMAC検出に対するMAC症治療は推奨されないが、本症例の呼吸器症状がPCPと肺*M. avium*症の合併の可能性が否定できなかったため、有症状の肺*M. avium*症として治療が考慮されるべきであった。

CD4 100/μL未満の患者を対象とした播種性MAC症の予防に関する臨床試験があり、アジスロマイシン（AZM）1200 mgを週1回投与することで有意に播種性MAC症の発症が抑えられている¹⁴⁾。本症例ではART開始前から*M. avium*が培養されていたためAZM投与の適応にはならないが、十分な評価でNTMの検出が認められない場合は播種性MAC症の発症抑制としてAZM投与は検討されるべきである。

播種性MAC症の治療は、最低限CAMもしくはAZMにEBを加えたものを使用し、菌量が多い場合やARTの効果が不十分な場合はリファブチン、フルオロキノロン（LVFX、モキシフロキサシンなど）、アミノグリコシド（アミカシン、SMなど）の併用が勧められている⁹⁾。本症例ではCAM/EB/LVFXで治療を開始したが、気管支鏡の再検にて菌の陰性化が得られなかったため、CAM/EB/STFX/SMに変更し治療しえた。

結 語

IRISと判断した播種性MAC症を経験した。IRIS発症リスクが高い場合、日和見感染症の合併も慎重に考慮したうえでART開始が望まれる。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al.: Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African

- cohort. Clin Infect Dis. 2009 ; 49 : 1424-1432.
- 2) Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. Drugs. 2008 ; 68 : 191-208.
 - 3) Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. J Dermatol. 2018 ; 45 : 3-9.
 - 4) Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE: *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet Infect Dis. 2004 ; 4 : 557-565.
 - 5) ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究班：免疫再構築症候群 診療のポイント Ver. 5. 2021. http://after-art.umin.jp/file/iris_ver5.pdf. (アクセス 2023年9月28日)
 - 6) Ruhwald M, Ravn P: Immune reconstitution syndrome in tuberculosis and HIV-co-infected patients: Th1 explosion or cytokine storm? AIDS. 2007 ; 21 : 882-884.
 - 7) Abay SM, Deribe K, Reda AA, et al.: The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015 ; 14 : 560-570.
 - 8) Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al.: Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 ; 7 : Cd009012.
 - 9) Council A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 2023. <https://clinicalinfohiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. (アクセス 2023年9月28日)
 - 10) Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 : 251-261.
 - 11) Walker NF, Scriven J, Meintjes G, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. HIV AIDS (Auckl). 2015 ; 7 : 49-64.
 - 12) Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al.: Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS. 2010 ; 24 : 2381-2390.
 - 13) 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 エイズ対策研究事業研究班：HAART時代の日和見合併症に関する研究. 2005. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/9858>. (アクセス 2023年9月28日)
 - 14) ファイザー社：進行したHIV感染者における播種性MAC症発症抑制の臨床試験CT (L20020109021). ファイザー社社内資料.

咯血で発症し気管支動脈塞栓術が有効であった活動性肺結核の1例

¹荻須 智之 ¹梶川 茂久 ¹村尾 大翔 ²泉 雄一郎
²山本 貴浩 ²鈴木耕次郎 ¹伊藤 理

要旨：症例は24歳，非HIVで結核の既往歴のないネパール国籍の男性。X年1月咯血のため当院へ搬送された。胸部CTで出血を反映する両側肺の浸潤影に加え，左肺に空洞を伴う結節影と粒状影を認め，肺結核が疑われた。大量咯血が続いたため，非挿管下で緊急気管支動脈塞栓術（bronchial artery embolization: BAE）を施行した。出血源と考えられた左気管支動脈を多孔性ゼラチンスポンジで塞栓した。咯痰の抗酸菌塗抹および結核菌PCRが陽性であり，活動性肺結核の診断に至ったため，抗結核薬4剤の標準治療を開始した。BAE施行後，咯血は収まり，結核専門病院に転院となった。咯痰より培養された結核菌の薬剤感受性検査で薬剤耐性は認められず，治療を完遂することができた。未治療の空洞病変を伴う活動性肺結核における大量咯血に対して，BAEは有効な治療手段となりうる。

キーワード：肺結核，咯血，気管支動脈塞栓術

緒 言

肺結核における大量咯血は，死に至る可能性のある重篤な合併症である¹⁾。気管支動脈塞栓術（bronchial artery embolization: BAE）は，咯血に対する有効な治療法であり²⁾，活動性肺結核に対して緊急で施行される場合もある³⁾⁴⁾。今回，大量咯血で発症し，緊急BAEで有効に止血できた後，確定診断に至った活動性肺結核の外国籍症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：24歳，男性。

主 訴：咯血。

既往歴：結核罹患歴含め特記事項なし。

常用薬：特記事項なし。

喫煙歴：10本/日，18歳～24歳の現喫煙者。

職 業：自動車製造業。粉塵曝露歴なし。

患者背景：ネパール国籍。結核の家族歴なし。

現病歴：X年1月に咯血のために近医を受診した。咳嗽に伴う，大量鮮血の咯出が続くため，同日16時に当院

救急外来へ緊急搬送となった。

入院時現症：身長175.0 cm，体重61.0 kg。意識清明。体温36.9℃，血圧111/63 mmHg，脈拍116/分，SpO₂ 85%（室内気）。左呼吸音は減弱，心音は整。

入院時検査所見（Table 1）：Hb 8.4 g/dLと貧血を認めた。出血傾向を示唆する異常値は認めなかった。HIV抗体陰性。経鼻酸素3L/分投与下でPaO₂ 44.4 mmHgと呼吸不全を呈していた。

胸部単純X線写真（Fig. 1）：左中下肺野に粒状影を伴う浸潤影を認めた。

胸部CT：単純CTでは，左肺下葉に粒状影と気管支内貯留物を認め，左S¹⁰に石灰化を伴う空洞性結節を認めた（Fig. 2 A, B）。造影CTでは，空洞性結節に造影効果を認め（Fig. 2C, D），拡張した左右の気管支動脈を認めた（Fig. 3A）。Fig. 3Bに気管支動脈の三次元構築画像を示す。

経 過：胸部CTで左肺下葉に空洞性結節を認めたこと，結核蔓延国出身の若年者であることから，活動性肺結核による咯血と考えた。大量咯血が続く，貧血をきたしており，致死的な状況に陥っていたことから，放射線

科医にコンサルテーションした結果、緊急BAEを行う方針となった。

来院2時間後に、非挿管下で緊急BAEを開始した。右大腿動脈よりアプローチし、出血源と思われる左気管支動脈を造影した。拡張した左気管支動脈を確認し (Fig. 4A)、マイクロカテーテルを挿入し、同血管にゼラチンスポンジを用いて塞栓を行った (Fig. 4B)。引き続き、右気管支動脈および第4肋間動脈の共通幹も、同様の方法で塞栓した。塞栓後に再造影を行い、左気管支動脈末梢が造影されないことを確認して終了し (Fig. 4C)、入院となった。

BAE施行後は咯血をきたさなかったが、Hb 7.4 g/dLと貧血が進行したため、第1および2病日に照射赤血球を2単位ずつ輸血した。第2病日に採取した咯痰の抗酸菌



Fig. 1 Chest X-ray shows small rounded opacities in the left middle and lower fields.

塗抹が蛍光法陽性 (1+) かつ、結核菌PCRが陽性であったため (Table 1)、肺結核と確定診断した。結核病学会病型分類/II2と判断した。同日よりイソニアジド300 mg/日、リファンピシン600 mg/日、エタンブトール750 mg/日、ピラジナミド1500 mg/日による抗結核薬4剤の標準治療を開始し、第8病日に結核専門病院へ転院となった。転院後に当院でのInterferon-gamma release assay (T-SPOT®) が陽性と判明した (Table 1)。薬剤感受性試験の結果、全ての抗結核薬に対して感受性の菌であった。その後も再出血は認めず経過し、結核専門病院での外来診療へ移行し、6カ月間の抗結核薬治療を完遂することができた。

考 察

咯血は肺結核における代表的な症状の一つである¹⁾。活動性肺結核の急性期には咯血を起こすことは少なく、後遺症として治療後数年後に咯血をきたすことが多いとされる⁵⁾。本症例は、呼吸不全を伴う大量咯血で発症した空洞性の活動性肺結核であった。

本症例は、救急搬送時に活動性肺結核が疑われたため、十分な感染対策を施したうえで、未確診の段階で緊急BAEを行った。止血に成功し、救命ならびに良好な臨床経過を得ることができた。咯血に対する止血術には、外科手術が行われることもあるが⁶⁾、BAEは耐術能の低い症例にも施行でき、咯血における即時止血率は95%と良好との報告がある⁷⁾。Sariogluらは、BAEを施行した肺結核症例のうち91.6%で止血が得られたと報告した²⁾。しかしながら、本邦においては、本症例のような活動性肺結核による咯血に対しBAEを施行した報告例は少なく、薬物治療抵抗性の多剤耐性結核症例³⁾、入院2日後に大量咯血を起こした症例⁴⁾などが散見されるのみである。そ

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology		Sputum	
WBC	5000/ μ L	TP	5.7 g/dL	CRP	2.02 mg/dL	Bacteria	Normal flora
Neu	76.3%	Alb	3.3 g/dL	HBs Ag	(-)	Acid-fast bacteria	
Lym	16.1%	BUN	13.9 mg/dL	HBC Ab	(-)	Smear	1+
Mon	7.2%	Cre	0.67 mg/dL	HIV-1/2 Ab	(-)	TB PCR	Positive
Bas	0.4%	Na	137 mmol/L			MAC PCR	Negative
RBC	2.91×10^6 / μ L	K	3.9 mmol/L	<u>Blood gas analysis</u>		Culture	Positive
Hb	8.4 g/dL	Ca	8.8 mg/dL	(O ₂ 3L/min)			(3 weeks)
MCV	84.5fL	LDH	149 U/L	pH	7.408	<u>Drug susceptibility test</u>	
MCH	28.9pg	Glu	109 mg/dL	PaO ₂	44.4 mmHg	Isoniazid (0.2 μ g/mL)	Susceptible
PLT	206×10^3 / μ L	T-Bil	0.37 mg/dL	PaCO ₂	36.1 mmHg	Isoniazid (1.0 μ g/mL)	Susceptible
		AST	22 U/L	HCO ₃ ⁻	22.3 mmHg	Rifampicin (1.0 μ g/mL)	Susceptible
		PCT	0.13 ng/mL	Lactate	14.3 mg/dL	Streptomycin (10 μ g/mL)	Susceptible
<u>Coagulation</u>							
PT-INR	1.24						
APTT	30.8sec						
APTT (control)	28.6sec						
D-dimer	0.85 μ g/mL						

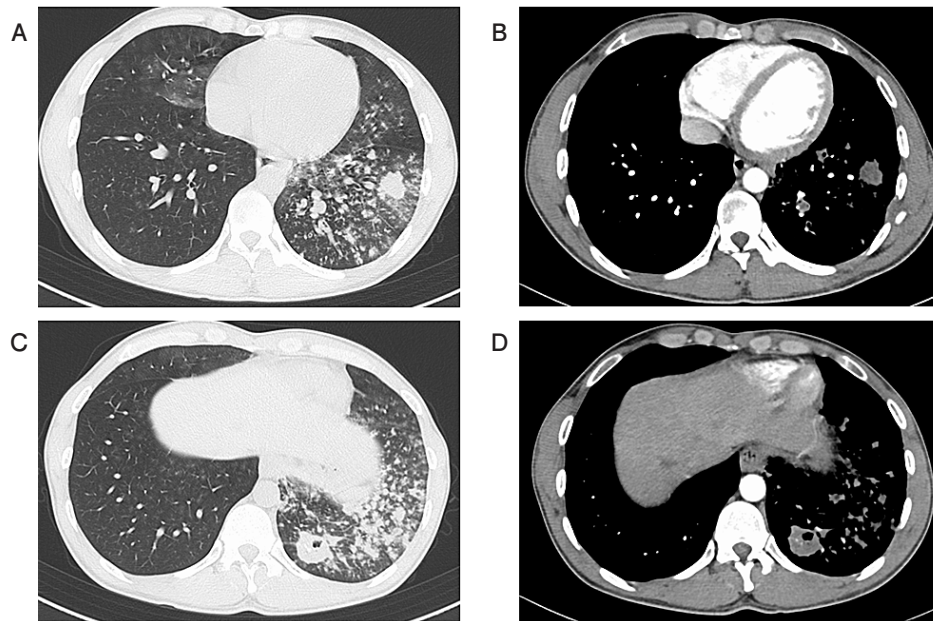


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) shows small rounded opacities and a cavity in the left lower lobe.

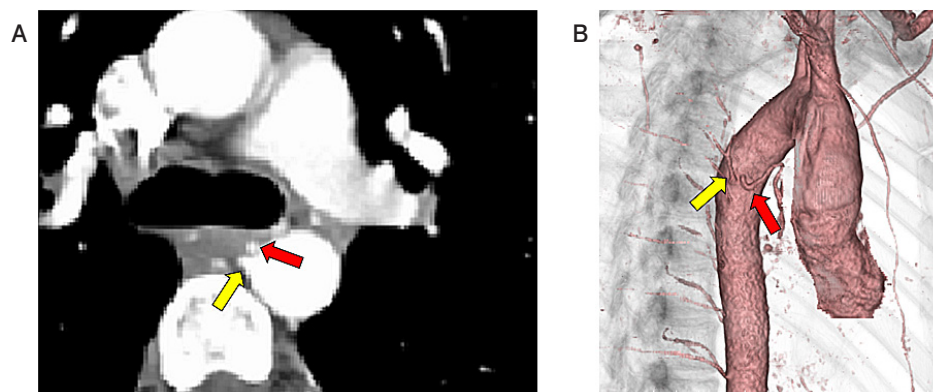


Fig. 3 Contrast-enhanced CT (A) and 3D-CT (B) findings show dilation of left (red arrows) and right bronchial arteries (yellow arrows).

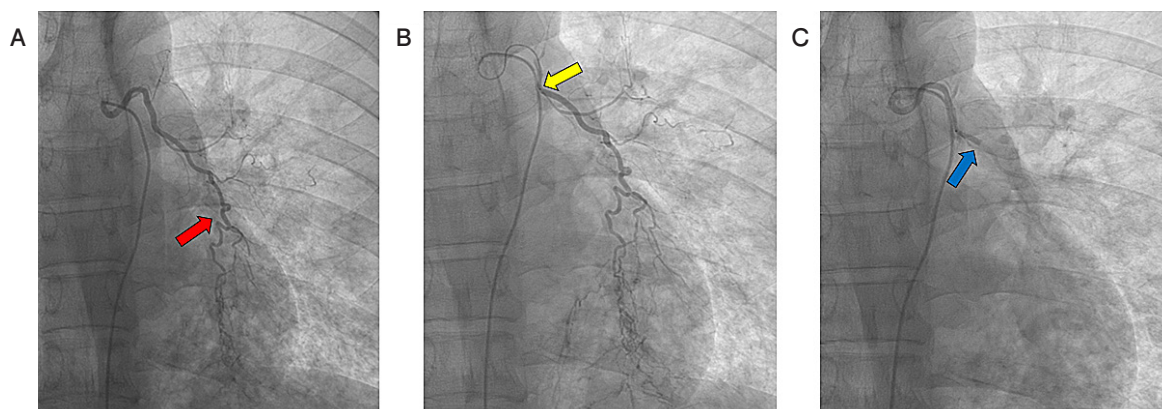


Fig. 4 A thoracic angiogram shows a dilated bronchial artery (red arrow) (A). A dilated left bronchial artery was embolized with gelatin sponges through a tip of microcatheter (yellow arrow) (B). The left bronchial artery was not contrasted after the successful bronchial artery embolization (blue arrow) (C).

の理由として、本邦においては、生後1歳までのBCGワクチン接種、健康診断の普及に加え、結核患者が発生した際の接触者対策など、結核に対する行政や医療の対策が功を奏し、咯血を初発症状とする活動性肺結核が減少したためと考えられる。Hikoneらの報告では、2005年から2016年の間に診断した肺結核患者289例のうち、咯血や血痰を主訴としたのは22例(7.6%)であった⁸⁾。

本症例は、左気管支動脈が出血源と考えられた。肺結核患者における咯血は、気管支拡張した領域に供給される気管支動脈、肺動脈瘤、空洞内に形成された菌球などからの出血が原因とされ、そのほとんどは気管支動脈が起源とされている⁹⁾。以前は、空洞病変に隣接する肺動脈に形成される仮性動脈瘤であるRasmussen動脈瘤¹⁰⁾の破裂が、活動性肺結核患者の咯血死の重要な要因であったが¹¹⁾、近年は抗結核薬治療の発展に伴い減少した。村井らは、気管支結核に併存した気管支動脈瘤の破裂による咯血に対して、BAE実施が困難であったため胸部大動脈ステントグラフト留置術を行い救命した1例を報告している¹²⁾。結核では二次性の気管支動脈瘤形成にも注意を要するが、本症例では動脈瘤の所見は認められなかった。大量咯血の際、血液咯出量が250 mL/日以上、輸血を要するHb値の低下、呼吸機能障害のいずれかをきたす場合、死亡率が50%以上との報告がある¹³⁾。本症例のように、呼吸不全や貧血を伴う大量咯血と判断した場合、迅速かつ確実な止血処置が求められる¹⁴⁾。

肺結核を含め、BAE後に再咯血をきたすことは稀ではない¹⁵⁾。Kimらは2006年から2013年の間に、活動性および非活動性の肺結核による咯血に対し、BAEを行った症例について後方視的検討を行い、190例のうち47例(25%)で再咯血をきたしたと報告した¹⁵⁾。Peiらは、活動性肺結核に対する速やかな抗結核薬治療は、再咯血のリスクを低下させると報告した¹⁶⁾。本症例ではBAEによる止血後、結核菌が検出されたため、速やかに抗結核薬治療を開始できたことが、再咯血につながらなかったと推察される。

発展途上国における肺結核の罹患率は依然として高く、ネパールの2020年の推定結核罹患率は、人口10万対238人と日本10.1人に比べ高い¹⁷⁾。外国籍の結核患者は、抗結核薬耐性の高リスク因子とされるが¹⁸⁾、本症例は、薬剤耐性結核ではなかった。

活動性肺結核による咯血では、時に致死性の出血をきたしうることがあるため、大量咯血を認めた際には、十分な感染対策下でのBAEは有効と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Davidson K, Shojaee S: Managing massive hemoptysis. *Chest*. 2020 ; 157 : 77-88.
- 2) Sarioglu O, Capar AE, Yavuz MY, et al.: Angiographic findings and outcomes of bronchial artery embolization in patients with pulmonary tuberculosis. *Eurasian J Med*. 2020 ; 52 : 126-131.
- 3) Hisada T, Kayakabe K, Ishizuka T, et al.: Massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis. *Internal Med*. 2005 ; 44 : 156-157.
- 4) 阿部良行, 栗田 聡, 大久保泰之, 他: 大量咯血後に左肺虚脱を起こし、排菌の止まった他剤耐性結核の1例。結核. 2002 ; 77 : 373-376.
- 5) 倉原 優: II. 呼吸器徴候からみた救急診療 血痰・咯血. *呼吸器ジャーナル*. 2018 ; 66 : 33-39.
- 6) Halezeroglu S, Okur E: Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis: what is the best management approach? *J Thorac Dis*. 2014 ; 6 : 182-185.
- 7) Zheng Z, Zhuang Z, Yang M, et al.: Bronchial artery embolization for hemoptysis: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Med*. 2021 ; 4 : 172-180.
- 8) Hikone M, Ainoda Y, Sakamoto N, et al.: Clinical characteristics of elderly pulmonary tuberculosis in an acute-care general hospital in Tokyo, Japan: A 12-year retrospective study. *J Infect Chemother*. 2020 ; 26 : 245-250.
- 9) Remy J, Lamaitre L, Lafitte JJ, et al.: Massive hemoptysis of pulmonary arterial origin: diagnosis and treatment. *Am J Roentgenol*. 1984 ; 143 : 963-969.
- 10) Chatterjee K, Colaco B, Colaco C, et al.: Rasmussen's aneurysm: a forgotten scourge. *Respir Med Case Rep*. 2015 ; 16 : 74-76.
- 11) 入来豊久, 森野英里子, 高崎 仁, 他: 造影CTにより早期発見し未破裂のまま治療しえたRasmussen動脈瘤の1例. *日呼吸誌*. 2012 ; 1 : 439-444.
- 12) 村井裕衣, 眞水飛翔, 榊田尚明, 他: 気管支結核に併存した気管支動脈瘤の破裂を胸部大動脈ステントグラフト治療 (Thoracic endovascular aortic repair: TEVAR) を含む集学的治療によって救命できた1例. *気管支学*. 2023 ; 45 : 257-261.
- 13) Jean-Baptiste E: Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med*. 2000 ; 28 : 1642-1647.
- 14) Wong ML, Szkup P, Hopley MJ: Percutaneous embolotherapy for life-threatening hemoptysis. *Chest*. 2002 ; 121 : 95-102.
- 15) Kim SW, Lee SJ, Ryu YJ, et al.: Prognosis and predictors of rebleeding after bronchial artery embolization in patients with active or inactive pulmonary tuberculosis. *Lung*. 2015 ; 193 : 575-581.
- 16) Pei R, Zhou Y, Wang G, et al.: Outcome of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis secondary to tuberculosis. *PLoS One*. 2014 ; 9 : e115956.
- 17) Leong K, Gautam S, Pradhan M, et al.: Comparative genomic analyses of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*

from Nepal and other geographical locations. Genomics. 2022 ; 114 : 110278.

18) 高柳喜代子：外国出生結核患者の現状と対策—外来診療での取り組みを中心に. 結核. 2019 ; 94 : 541-546.

新型コロナウイルス感染症流行前後における塗抹陽性肺結核患者の疫学的変化, 2019-2020

¹永田 容子 ¹座間 智子 ¹平尾 晋 ²鳥本 靖子
¹太田 正樹

要旨：〔目的〕2020年に起こったCOVID-19流行前後で、塗抹陽性初回治療肺結核患者、特に高齢者の塗抹陽性肺結核患者における疫学的変化を明らかにする。〔対象・方法〕協力の得られた10カ所の保健所の2019年1月～2020年12月の新登録喀痰塗抹陽性初回治療肺結核患者について比較した。〔結果〕保健所管内別全結核罹患率の中央値は人口10万人対11.3、範囲は5.5～19.7であった。塗抹陽性初回治療肺結核患者数は、2019年が249人、2020年は234人であった。全死亡、結核死亡ともに2020年では2019年に比較して統計学的有意に上昇した。65歳以上に絞って、診断時の状況その他を2019年と2020年とで比較した結果、結核死亡および要介護3以上において統計学的有意な上昇を認めた。〔結論〕2020年は、2019年と比較して、全死亡および結核死亡の割合が上昇した理由として、65歳以上の者ではCOVID-19にかかる緊急事態宣言発出などに伴う外出制限や、医療機関受診控えなどによる要介護度の上昇した可能性が推測された。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、肺結核患者、初回治療、塗抹陽性、結核死亡、疫学的変化

I. 緒言

本邦における結核罹患率は、1952年の人口10万人あたり約500から2019年の12.3までほぼ順調に低下してきた¹⁾。特にリファンピシンとイソニアジドによる強力な抗結核療法の普及した1970年代以降、若年者における感染危険度が急速に低下したため、若年者の既感染率が低下、罹患率も同様に低下した。このため、結核発病は既感染率の高い高齢者が主体となる傾向が進み、現在65歳以上の高齢者は、活動性結核のおよそ3分の2を占めている¹⁾。

2020年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行に伴い、世界的に外出制限を含む行動制限が広範に実施された。これにより、結核を含む慢性的な呼吸器感染症や循環器疾患あるいは悪性腫瘍の発見が遅れ、あるいはそれに伴う重症化が報告されている^{2)~4)}。

本邦においても、定期健康診断や結核にかかる接触者健康診断の実施が制限もしくは遅延し、これらによると

される患者発見数低下が報告されている¹⁾。これにより受診の遅れや、結核患者の重症化あるいは集団発生が懸念される。しかしながら、感染症サーベイランスデータには限定された情報しか入力されていないことから、どのような患者において患者発見数が低下したかの情報は未だ限られている。

本研究は、2020年に起こったCOVID-19流行前後で、塗抹陽性初回治療肺結核患者、特に高齢者の塗抹陽性肺結核患者における疫学的変化を明らかにすることを目的とした。ただし、塗抹陽性患者を対象としたのは、受診控えで塗抹陽性者が増えて、なおかつ重症化しているという仮説を立てたこと、保健所が新型コロナ対応による業務逼迫時に肺結核全数を扱うのは保健所に負担をかけてしまうことが憂慮されたことによる。

II. 研究方法

(1) 調査対象者

対象は、2019年1月から2020年12月の2年間に結核

¹結核予防会結核研究所対策支援部、²浜松医科大学医学部看護学科

連絡先：永田容子、結核予防会結核研究所対策支援部、〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: nagata@jata.or.jp)

(Received 9 Aug. 2023/Accepted 27 Aug. 2023)

登録された者のうち喀痰塗抹陽性初回治療肺結核患者とした。研究者が協力保健所10カ所を訪問し、事前に作成した調査用紙を用いて、患者登録票記載事項を転記した。保健所の選定方法は、保健所に本調査について説明し、協力を得られた保健所とした。調査期間は、2021年3月～7月とした。

(2) 調査内容

調査項目は、年齢、性別、職業、健康保険の種別などの人口動態・医療経済学的基本情報、登録時の症状などの状況、発見方法、受診までの症状の変遷、合併症、死亡の有無、要介護度に関する疫学的情報とした。

(3) 分析方法

得られたデータはエクセル2013 (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) に入力した。統計学的解析はSTATA ver. 15 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) を用いた。割合の比較検定には、カイ二乗検定、およびFisherの正確確率検定を用い $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

(4) 倫理的配慮

本件調査は保健所が感染症法に基づき収集した疫学的情報の二次利用である。また、個人情報 (氏名、保健所所管地域より詳細な住所、生年月日等) は収集データより除いた。研究計画について、結核研究所倫理審査委員会の許可を得た (承認番号 RIT/IRB: 2020-23)。

Ⅲ. 結果

協力保健所10カ所の所管人口、高齢化率、登録結核患者数などの概要を表1に示す。いわゆる県型保健所が3カ所、政令指定都市1カ所、特別区6カ所であった。全結核罹患率の中央値は人口10万人あたり11.3、範囲は5.5～19.7であった。

年齢階層別塗抹陽性初回治療肺結核患者数の分布を表2に示す。塗抹陽性初回治療肺結核患者数は、全10カ所の保健所で、2019年が249人 (塗抹陽性肺結核の91.5%)、2020年は234人 (同91.1%) であり、統計学的有意

表1 協力保健所の基礎情報, 2020年

	管轄人口	65歳以上の人口割合 (%)	肺結核 喀痰塗抹陽性 初回治療	新登録 結核患者数
A	1,058,081	21.9	31	84
B	770,392	30.8	14	42
C	695,195	30.3	28	74
D	683,894	24.8	27	65
E	653,469	24.7	14	43
F	583,296	23.1	31	97
G	454,731	24.6	25	76
H	417,617	20.2	19	52
I	345,083	24.7	29	68
J	342,116	20.2	16	41

表2 概要

(a) 2019年と2020年の活動性分類の比較

		2019年		2020年		
		人数	割合 (%)	人数	割合 (%)	
データ収集	総数	272	100.0	257	100.0	
活動性分類	喀痰塗抹陽性初回治療	249	91.5	234	91.1	p=0.96
	喀痰塗抹陽性再治療	23	8.5	23	8.9	

(b) 肺結核喀痰塗抹陽性初回治療における2019年と2020年の比較

年齢階層別	2019年				2020年			
	人数	割合 (%)	再掲：外国 出生者	割合 (%)	人数	割合 (%)	再掲：外国 出生者	割合 (%)
～19	1	0.4	1	5.9	1	0.4	1	4.5
20～29	16	6.4	8	47.1	18	7.7	9	40.9
30～39	11	4.4	4	23.5	14	6.0	4	18.2
40～49	19	7.6	0	0.0	14	6.0	2	9.1
50～59	34	13.7	1	5.9	19	8.1	1	4.5
60～69	28	11.2	2	11.8	28	12.0	4	18.2
70～79	39	15.7	0	0.0	48	20.5	0	0.0
80～89	61	24.5	0	0.0	63	26.9	0	0.0
90～	40	16.1	1	5.9	29	12.4	1	4.5
計	249	100.0	17	100.0	234	100.0	22	100.0

2020年との比較 p=0.46

表3 塗抹陽性初回治療肺結核患者の診断時の状態の比較, 2019-2020

	2019年		2020年		p値	
	人数 n=249	割合 (%) 100.0	人数 n=234	割合 (%) 100.0		
男性	169	67.9	144	61.5	0.15	
65歳以上	154	61.8	156	66.7	0.27	
外国出生	17	6.8	23	9.8	0.23	
飲酒あり	45	18.1	49	20.9	0.49	
喫煙歴あり	83	33.3	83	35.5	0.20	
25～64歳で職業あり	71	28.5	52	22.2	0.41	
生活保護（申請中含む）	33	13.3	29	12.4	0.78	
受診の遅れ60日以上	63	25.3	49	20.9	0.26	
診断の遅れ30日以上	61	24.5	61	26.1	0.69	
発見の遅れ90日以上	82	32.9	61	26.1	0.11	
呼吸器症状あり	177	71.1	146	62.4	0.04	
最初の受診科で診断	124	49.8	109	46.6	0.52	
発見方法が有症状受診	150	60.2	155	66.2	0.17	
発病のハイリスクあり	76	30.5	62	26.6	*	0.33
合併症や結核以外の既往あり	165	66.3	149	63.9	*	0.80
空洞あり	122	49.0	102	43.8	*	0.24
薬剤耐性	36	14.5	33	14.1		0.25
全死亡	51	20.5	67	28.8	*	0.04
結核死亡	50	20.1	67	28.8	*	0.03

*不明1名を除く

差を認めなかった（表2 (a), $p=0.96$ ）。10歳刻みの年齢階層別分布を2019年と2020年で比較したが、統計学的有意差を認めなかった（表2 (b), $p=0.46$ ）。

年齢階層別塗抹陽性初回治療肺結核患者の診断時のさまざまな状態について、2019年と2020年で比較したものを表3に示す。全死亡（20.5% vs. 28.8%, $p=0.04$ ）、結核死亡（20.1% vs. 28.8%, $p=0.03$ ）ともに2020年では2019年に比較し、統計学的有意に上昇した。さらに、65歳以上の塗抹陽性肺結核患者に絞って、診断時の状況を2019年と2020年とで比較した結果を表4に示す。結核死亡（27.9% vs. 40.4%, $p=0.03$ ）および要介護3以上（4.5% vs. 12.2%, $p=0.02$ ）において統計学的有意な上昇を認めた。65歳以上の結核患者の結核死亡割合を2019年と2020年で比較すると、2020年の相対危険度は1.4（95%信頼区間：1.1-2.0）であった（図）。要介護3以上の結核死亡は2019年では7人中6人（85.7%）、2020年では19人中10人（52.6%）であり、2020年に結核死亡の割合はやや減少しているが、統計学的な相違は認められなかった（ $p=0.19$ ）。

IV. 考察

塗抹陽性初回治療肺結核患者、特に65歳以上の患者のさまざまな所見に関し、10カ所の保健所に登録された結核患者について、2019年と2020年とで比較検討した。2020年では、2019年と比較して、全年齢の結核患者では

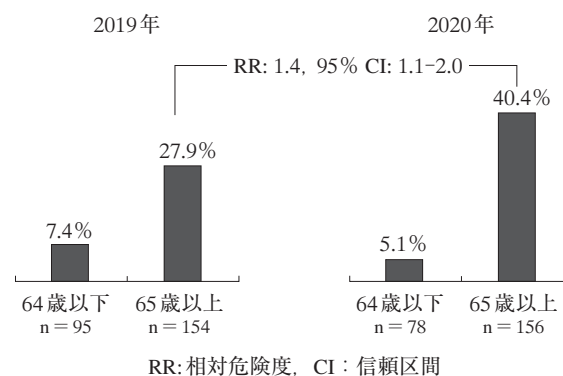


図 64歳以下と65歳以上別結核死亡割合の比較

全死亡および結核死亡の割合が増加し、65歳以上では結核死亡の割合と要介護度Ⅲ以上の者の割合が増加した。65歳以上の塗抹陽性初回治療肺結核患者において、結核死亡の相対危険度は2020年に2019年と比較して1.4倍となった。

2020年に全死亡、特に65歳以上で結核死亡の割合が増加した理由は、COVID-19蔓延下において緊急事態宣言発出などに伴う外出制限等により、特に高齢者の介護、受診などが抑制、活動量の低下⁵⁾、家族の介護負担による精神的な負担の増大⁶⁾ないしCOVID-19と疑われるなどの結果、結核患者の発見の遅れ、特に受診並びに診断の遅れが起き、結核死亡が増加した可能性が考えられる。

表4 65歳以上の塗抹陽性初回治療肺結核患者の診断時の状態の比較, 2019-2020

		2019年		2020年		p値
		n = 154	割合 (%)	n = 156	割合 (%)	
性別	男	95	61.7	96	61.5	1.00
健康保険	生活保護	20	13.0	25	16.0	0.52
登録時の居所	在宅	114	74.0	109	69.9	0.47
	施設	21	13.6	18	11.5	0.61
	他疾患入院中	19	12.3	29	18.6	0.16
転帰	結核死亡	43	27.9	63	40.4	0.03
	生活保護 (再掲)	4	2.6	10	6.4	0.39
病型	I (広汎空洞型)	1	0.6	7	4.5	0.06
	II (非広汎空洞型)	58	37.7	59	37.8	1.00
	III (不安定非空洞型)	94	61.0	89	57.1	0.49
	不明	1	0.6	1	0.6	
合併症	糖尿病	42	27.3	35	22.4	0.36
	慢性腎不全 (透析含む)	5	3.2	10	6.4	0.29
	ステロイド, リウマチ治療	8	5.2	8	5.1	1.00
	その他合併症	121	78.6	107	68.6	0.05
認知症	あり (疑い含む)	32	20.8	41	26.3	0.16
障害高齢者の日常生活自立度判定	J	38	24.7	38	24.4	1.00
	A	12	7.8	18	11.5	0.33
	B・C (寝たきり)	16	10.4	24	15.4	0.13
	不明	88	57.1	76	48.7	
介護度	要支援 1, 2	9	5.8	5	3.2	0.29
	要介護 1	3	1.9	5	3.2	0.72
	要介護 2	10	6.5	11	7.1	1.00
	要介護 3	2	1.3	8	5.1	0.65
	要介護 4	2	1.3	8	5.1	0.65
	要介護 5	3	1.9	3	1.9	1.00
	要介護 3 以上 (再掲)	7	4.5	19	12.2	0.02
	該当なし	87	56.5	86	55.1	0.82
	不明	38	24.7	30	19.2	
家族の同居	単身	52	33.8	49	31.4	0.72
	高齢者世帯のみ	34	22.1	34	21.8	1.00
	それ以外	68	44.2	70	44.9	1.00
	不明	0	0.0	3	1.9	
受診までの状況 (症状)	なし・不明	17	11.0	23	14.7	0.40
	呼吸器症状 (咳・痰, 呼吸困難) あり	103	66.9	88	56.4	0.06
	それ以外 (発熱, 食欲不振, 体重減少) のみ	34	22.1	45	28.8	0.19
	重複回答 (再掲)					
	咳	80	51.9	65	41.7	0.06
	痰	37	24.0	32	20.5	0.50
	呼吸困難	23	14.9	27	17.3	0.64
	発熱	65	42.2	66	42.3	1.00
	食欲不振	30	19.5	20	12.8	0.12
体重減少	19	12.3	20	12.8	0.52	
発見方法	定期健診	11	7.1	9	5.8	0.65
	接触者健診	0	0.0	1	0.6	1.00
	個別	4	2.6	2	1.3	0.45
	有症状	97	63.0	103	66.0	0.64
	その他	41	26.6	40	25.6	0.90
	不明	1	0.6	1	0.6	
その他	受診の遅れ60日以上	38	24.7	26	16.7	0.09
	診断の遅れ30日以上	37	24.0	40	25.6	0.79
	発見の遅れ90日以上	47	30.5	33	21.2	0.06
	薬剤耐性	13	8.4	12	7.7	0.84

健康保険組合連合会の2021年の調査⁷⁾では、約4分の1の者がCOVID-19流行時に受診を控えていたと報告しており、その理由としてCOVID-19に感染する懸念を挙げていた。外出制限は、外出頻度が少ない、友人と会う頻度月1回未満など地域在住高齢者の要介護リスク要因⁸⁾が長期に続くことで介護度が悪化することも考えられる。過去の研究では、外出頻度が低い状態に、対面・非対面を合わせたコミュニケーション頻度が低い状況が重なると、死亡率が上昇することも明らかとなっている⁹⁾。特に地方に在住する高齢者は、2020年4月に発出された緊急事態宣言により、宣言前と比較して、買い物や受診行動を控えており¹⁰⁾、COVID-19流行下での医療機関受診に対して、7割の者が不安を感じた¹¹⁾ことや、コミュニケーション頻度が低い状況による認知症の悪化で症状が伝えられず病状が悪化したことで一部は死亡につながった可能性が考えられた。受診と発見の遅れは2019年に比べて2020年は割合が減っている。これは呼吸器症状があると受診するように言われて早期受診した患者がいたこと、受診控えで新型コロナ前であれば塗抹陰性で発見される者が塗抹陽性になって発見され、受診の遅れになるほど受診までは長くなかったということ、または患者から聞き取りを十分にできる時間がなかったことで症状の確認ができず受診の遅れの把握ができなかったこと等から、全体として相殺された可能性が考えられた。

本件調査では各保健所保健師が結核患者に対する訪問調査等で得た情報を基にしており、感染症動向調査で収集しない情報（介護度など）をも検討項目に入れたことが本件調査の強みである。一方、本件調査の対象施設は多施設ではあるが、中部地方および首都圏に限られており、また結核登録票の調査に協力の得られた施設を対象としており、十分代表性のあるデータではないことに留意すべきである。また、登録票記載内容について、初回面接での聞き取り不足や記載漏れが認められたが、これは、2019年に比べて2020年はCOVID-19対応のため、保健師の病院における面接調査に広範な制限があったことが要因と考えられた。本件調査は感染症動向調査に登録された患者のみを対象としており、結核と診断されずに死亡した者などはその性質上当然調査の対象とすることはできなかった。

COVID-19蔓延に伴う緊急事態宣言の発出等により、特に高齢者が医療機関受診を控えたことから、65歳以上の高齢者において結核死亡の割合が増加した可能性が推測された。COVID-19は、少なくともエボラウイルス、あるいは鳥インフルエンザウイルスのような、きわめて致死率の高い(>20%)強毒ウイルスでなかったことは既に2020年前半には明らかであった¹²⁾。従って後知恵で

はあるものの、外出制限あるいは医療機関受診制限などについて弾力的に運用することが考慮されてもよかったかと考えられた。COVID-19は咳嗽、呼吸困難、肺炎など呼吸器症状を呈する疾患であり、結核とかなり類似した症状を呈していた。今後も同様な新興感染症の発生が予想されていることから、一般市民に対して結核の症状を認識してもらうための普及啓発が重要である。

2020年には、2019年と比較して、塗抹陽性肺結核患者数が減少(6.0%)していたが、この減少は実態に即しているのか、あるいは受診控えが引き続き起こっており、そのため見かけ上患者数が減少しているのか否かについては、今後数年で罹患率が再上昇するかどうか中長期的な注視が必要と考えられる。なお、2022年の暫定値では、全結核罹患率は人口10万人あたり8.2であり、再上昇は起こっていない。

V. 結 論

2020年は、2019年と比較して、塗抹陽性結核患者において全死亡および結核死亡の割合が上昇しており、その理由として、65歳以上の者ではCOVID-19にかかる緊急事態宣言発出などに伴う外出制限や、医療機関受診控えなどによる要介護度の上昇が推測された。今後、COVID-19以外の新興感染症の出現およびその蔓延に伴い、強力な外出制限や、特に医療機関受診制限が提案される可能性も否定できない。このような際、結核の感染症としての重要性に鑑み、当該新興感染症の蔓延と結核の発見（受診および診断）の遅れのバランスを考慮した感染症対策が望まれる。

謝 辞

本調査にご協力いただきました保健所の皆様に深謝いたします。本研究には、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（JP22fk0108127）の支援を受けた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 「結核の統計」. 2020-2021結核予防会, 東京.
- 2) Di Gennaro F, Gualano G, Timelli L, et al.: Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital. *Antibiotics*. 2021 ; 10 (3) : 272.
- 3) Zhang G, Yu Y, Zhang W, et al.: Influence of COVID-19 for delaying the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis-Tianjin, China. *Front Public Health*. 2022 ; DEC, 10 : 937844.
- 4) Li T, Du X, Kang J, et al.: Patient, Diagnosis, and Treatment

- Delays Among Tuberculosis Patients Before and During COVID-19 Epidemic—China, 2018–2022. *China CDC Weekly*. March 24 2023 ; 5 (12) : 259–265.
- 5) 呉代華容, 樺山 舞, 神出 計, 他: 地域在住後期高齢者における新型コロナウイルス感染症拡大に伴う活動量の変化とその関連因子についての検討. *日本老年医学会雑誌*. 2021 ; 58 (4) : 591–601.
 - 6) 横山茂子: コロナによる健康格差の拡大 コロナによる, 高齢者の日常生活への影響. *社会医学研究特別号*. 2021 ; 11 : 14–16.
 - 7) 新型コロナウイルス感染症拡大期における受診意識調査報告書. 令和3年2月, 健康保険組合連合会. https://www.kenporen.com/include/outline/pdf/chosa_r02_01.pdf (アクセス2023年7月21日)
 - 8) 平井 寛, 近藤克則, 尾島俊之, 他: 地域在住高齢者の要介護認定のリスク要因の検討. *日本公衆衛生雑誌*. 2009 ; 56 (8) : 501–512.
 - 9) Sakurai R, Yasunaga M, Nishi M, et al.: Co-existence of social isolation and homebound status increase the risk of all-cause mortality. *International psychogeriatric*. 19 July 2018 : 703–711. DOI: 10.1017/S1041610218001047
 - 10) 市戸優人, 大内潤子, 林 裕子, 他: 北海道におけるCOVID-19感染拡大防止策が高齢者に与えた生活への影響: 外出自粛要請下における高齢者の健康行動と生活の困りごと. *日本看護研究会学会雑誌*. 2021 ; 44 (2) : 185–192.
 - 11) 公益財団法人日本医師会: 第7回日本の医療に関する意識調査について. 令和2年10月7日. <https://www.jmari.med.or.jp/wp-content/uploads/2021/10/WP448.pdf> (アクセス2023年7月20日)
 - 12) WHO Wuhan Mission Report. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (アクセス2023年7月21日)

第98回学術講演会教育講演

肺抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症との関連

迎 寛 武田 和明 高園 貴弘

要旨：慢性肺アスペルギルス症（chronic pulmonary aspergillosis; CPA）は呼吸器系の基礎疾患や、宿主の免疫力の低下により発症する慢性経過の呼吸器感染症の一つである。陳旧性肺結核に合併するCPAは空洞部位に菌が定着し、単純性アスペルギローマを含むCPAを発症する。活動性肺結核にCPAを合併することはほとんどなく、薬物相互作用が問題となることは少ない。一方、肺非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）症に合併するCPAは、肺NTM症の治療経過中にCPAを合併するため、リファマイシン系抗菌薬とアゾール系抗真菌薬との相互作用が問題となる。線維空洞型、COPD、ステロイド使用などがCPA合併のリスク因子である。陳旧性肺結核に合併したCPAと比較して肺NTM症に合併したCPAの予後は不良であり、早期に診断し治療を開始することが重要である。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症、慢性肺アスペルギルス症

1. はじめに

陳旧性肺結核および肺非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）症では気管支拡張や空洞などの肺構造の破壊を伴うため、アスペルギルスが定着・感染しやすくなっている。2021年に日本は結核の低蔓延国入りした一方で、肺NTM症患者は増加傾向にあり、2007年に5.7人であった人口10万人当たりの罹患率は2014年には14.7人と約2.5倍に増加している¹⁾。肺NTM症患者の増加に伴い、アスペルギルス症合併の問題はさらに重要性を増していくと考えられる。肺抗酸菌症に合併する慢性肺アスペルギルス症（chronic pulmonary aspergillosis; CPA）の診断、治療の問題点について解説する。

2. 肺抗酸菌症に合併したCPAの特徴

結核の場合には、多くは陳旧性肺結核の空洞部位に菌が定着し、単純性アスペルギローマを含むCPAを発症する。肺結核の発症と同時期にCPAを合併することはほとんどなく、薬物相互作用が問題となることはない。肺NTM症の場合には、その治療経過中に空洞性病変や気管支拡張部位にアスペルギルスが定着し、5～15%程度^{2)~4)}が共感染を引き起こすとされている。特に線維空

洞型、ステロイド使用例、COPD合併例、*Mycobacterium intracellulare*感染では合併率が高いとされている²⁾⁴⁾⁵⁾。CPA合併は、肺NTM症の予後規定因子であることが国内外から報告されており²⁾³⁾、CPAの発症を早期に診断し、治療を導入することが重要である。しかし結核と異なり肺NTM症では治療経過中にCPAを発症するため、積極的にCPAの合併を疑わないかぎり肺NTM症の増悪と判断されてしまうことに注意が必要である。

3. 肺抗酸菌症に合併したCPAの診断

肺の構造異常や軽度の免疫抑制をもつ患者に、咳嗽、喀痰や血痰、体重減少などを認めた際にCPAの合併を疑うことが診断のきっかけとなる。新たな空洞影の出現や既存空洞の拡大や空洞壁の肥厚、胸膜の肥厚、Fungus ballや空洞内の液面形成などの特徴的な画像所見を認め、呼吸器検体からアスペルギルス属を検出する、もしくは抗アスペルギルス沈降抗体が陽性となった際にCPAと診断される。しかしアスペルギルス症診断の問題点として、①画像検査で積極的に疑わないかぎり見逃されてしまう、②全身状態が悪く、局所検体の採取が困難な症例が多い、③真菌培養の感度が低いことが挙げられるため、血清補助診断の重要性は高い。侵襲性肺アスペルギルス

症ではガラクトマンナン抗原や β -D-グルカンなどの血清診断の精度は比較的良好だが⁶⁾、CPAの血清診断法としては精度が低いことが報告されている⁷⁾。2022年より従来施行されていた抗アスペルギルス沈降抗体法に代わり抗アスペルギルスIgG抗体が利用可能となり、高い精度を有するが⁸⁾、*Aspergillus fumigatus*以外のアスペルギルス属では感度が低い⁹⁾ことと、本邦では保険適応を有していないことが問題である。

肺NTM症に合併するCPAでは、陳旧性肺結核と異なり肺NTM症の活動性があるため、CPAの合併を肺NTM症の増悪と誤認してしまうことが問題となる。肺NTM症患者におけるCPAの診断・治療のアルゴリズムが提唱されており¹⁰⁾、肺NTM症と診断した時点でCPA発症のリスク因子を評価することが推奨されている。具体的には線維空洞型、プレドニゾロン10 mg/日の3週間以上の使用、COPD合併の3項目がリスク因子とされている¹⁰⁾。胸部単純X線写真や胸部CTは少なくとも年1回、計3年間撮影し、空洞壁の肥厚、空洞周囲の浸潤影の拡大や空洞周囲の線維化、Fungus ballなどを認める際にCPAの発症を疑う。前述のリスク因子が0もしくは1つであれば、CPAに特徴的な画像変化を認めた際に血清抗アスペルギルスIgG抗体を測定し、リスク因子を2つ以上有する症例では血清抗アスペルギルスIgG抗体の測定を年に1回行う。典型的な画像所見を認め、抗アスペルギルスIgG抗体が陽性であった際に臨床的にCPAを発症したと診断する。典型的な画像所見を認めても抗アスペルギルスIgG抗体が陰性の際には気管支鏡検査を行い、真菌の培養同定や気管支肺胞洗浄液のガラクトマンナン抗原が陽性的場合にCPAを発症したと診断する。一方、肺NTM症患者ではアスペルギルスが定着しやすいことが報告されており¹¹⁾、典型的な画像所見を呈さない患者では気道検体からアスペルギルスを検出したとしてもCPAと診断しないよう注意が必要である。

4. 肺抗酸菌症に合併したCPAの治療

CPAの治療は長期間に及ぶため、経口抗真菌薬であるアゾール系抗真菌薬が第一選択となる。陳旧性肺結核に合併したCPAでは抗結核薬の投与は不要なため、薬物相互作用が問題となることはない。CPAの治療において、アゾール耐性株は感受性株と比較して有意差はないものの予後不良であると報告されている¹²⁾。アゾール耐性*A. fumigatus*は2000年代初めにオランダで報告され¹³⁾、その大半は*Cyp51A*遺伝子変異と同時に、*Cyp51A*遺伝子のプロモータ領域のTandem Repeat変異も伴う特徴的な遺伝子変異を有し、農場でのアゾール系農薬散布との関連が疑われた環境由来株であった。一方、日本で主に分離されているのは、長期間のアゾール系抗真菌薬の曝露に

より多様な*Cyp51A*遺伝子変異を獲得した、患者由来の耐性株である¹⁴⁾。CPAの治療期間についてはERJのガイドライン¹⁵⁾では6カ月間の抗真菌薬治療が推奨されているが(推奨グレードBⅡ)、治療終了後の再燃の報告もあり、薬剤耐性や全身状態に応じて治療期間を延長することも推奨されている(推奨グレードCⅢ)。

肺NTM症の治療ではマクロライド、リファンピシン、エタンプトールの3剤が使用されるが、リファンピシンは*Cyp3A*を誘導し、アゾール系抗真菌薬は*Cyp3A*を阻害するため、リファンピシンとボリコナゾール、イサブコナゾールとの併用は禁忌、イトラコナゾールとの併用は注意とされている。CPAに対してアゾール系抗真菌薬を用いるため、肺NTM症に対するリファンピシンは中止せざるを得ない症例が多い。肺NTM症に対してクラリスロマイシン、エタンプトールの2剤で治療した群と、リファンピシンを追加した3剤とで治療効果やマクロライド耐性化率、有害事象の出現率を比較した研究では、リファンピシンの有無で治療効果やマクロライド耐性化に差はなく、リファンピシンを追加した群で有害事象による治療中断率が高いことが示されている¹⁶⁾。エタンプトールは肺NTM症におけるマクロライド耐性に関与しているため、可能なかぎり併用することが望ましい¹⁷⁾。これらの結果を考慮すると、肺NTM症とCPAを合併した症例ではアゾール系抗真菌薬にマクロライド、エタンプトールを加えた3剤で治療を行うことで、薬物相互作用の問題を解決しつつ、CPAおよび肺NTM症の治療を同時に行うことが推奨される¹⁰⁾。リファンピシンが中止できない症例ではアゾール系抗真菌薬ではなく、エキノキャンディン系抗真菌薬による治療を行う¹⁰⁾。両疾患の治療を同時に行うことが困難な症例ではCPAが予後を規定するため、CPAの治療を優先させることが望ましい²⁾。また、病変が限局している症例や薬剤耐性が問題となる症例では手術も選択肢として挙げられる。

5. おわりに

陳旧性肺結核に合併したCPAでは特に治療で問題となることは少ないが、肺NTM症に合併した症例では診断が困難であることや薬物相互作用が問題となる。肺NTM症におけるCPAの合併は長期予後を悪化させるため、肺NTM症診断時にCPA合併のリスクを評価し、早期診断、治療導入を心がける必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemi-

- ology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-7.
- 2) Takeda K, Imamura Y, Takazono T, et al.: The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria. *Med Mycol.* 2016 ; 54 : 120-7.
 - 3) Fukushima K, Kida H: New/different look at the presence of aspergillus in mycobacterial pulmonary diseases. Long-term retrospective cohort study. *Microorganisms.* 2021 ; 9 : 270.
 - 4) Shirai T, Furuuchi K, Fujiwara K, et al.: Impact of Aspergillus precipitating antibody test results on clinical outcomes of patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respir Med.* 2020 ; 166 : 105955.
 - 5) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Prevalence and risk factors for chronic co-infection in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *BMJ Open Respir Res.* 2014 ; 1 : e000050.
 - 6) Arvanitis M, Mylonakis E: Diagnosis of invasive aspergillosis: recent developments and ongoing challenges. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45: 646-52.
 - 7) Takazono T, Ito Y, Tashiro M, et al.: Evaluation of *Aspergillus*-Specific Lateral-Flow Device Test Using Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2019 ; 57 : e00095-19.
 - 8) Takazono T, Izumikawa K: Recent Advances in Diagnosing Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Front Microbiol.* 2018 ; 9 : 1810.
 - 9) Shinfuku K, Suzuki J, Takeda K, et al.: Validity of Platelia Aspergillus IgG and Aspergillus Precipitin Test To Distinguish Pulmonary Aspergillosis from Colonization. *Microbiol Spectr.* 2023 ; 11 : e0343522.
 - 10) Phoompoung P, Chayakulkeeree M: Chronic Pulmonary Aspergillosis Following Nontuberculous Mycobacterial Infections: An Emerging Disease. *J Fungi (Basel).* 2020 ; 6 : 346.
 - 11) Dellière S, Angebault C, Fihman V, et al.: Concomitant Presence of *Aspergillus* Species and *Mycobacterium* Species in the Respiratory Tract of Patients: Underestimated Co-occurrence? *Front Microbiol.* 2020 ; 10 : 2980.
 - 12) Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, et al.: Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2017 ; 49 : 1601062.
 - 13) Buil JB, Snelders E, Denardi LB, et al.: Trends in Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 1994-2016. *Emerg Infect Dis.* 2019 ; 25 : 176-178.
 - 14) Denning DW: Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016 ; 371 : 20150468.
 - 15) Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al.: Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016 ; 47 : 45-68.
 - 16) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 23-9.
 - 17) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al.: Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: Analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 ; 13 : 1904-1911.

2020年の結核登録者数減少の背景

田川 齊之

要旨：〔目的〕2020年の結核と潜在結核感染症の減少幅拡大の要因を探る。〔対象と方法〕公表された統計を用いて、検証する。〔結果〕日本出生の患者数では減少幅が拡大し、定期健診と接触者健診発見で拡大したが、医療機関発見は、高齢者層で拡大し、雇用者層は縮小した。外国出生の患者数では、学生は減少したが雇用者は増加した。潜在結核感染症では、接触者健診発見が大きく減少し、医療介護職がその他の職種より減少率が大きかった。〔考察〕要因として、定期健康診断活動の縮小と外国人学生の減少と外国人労働者の増加が認められた。接触者健診発見の減少は、結核患者数の減少と感染予防策による接触減少や換気等による感染リスク低下によると考えられる。雇用者層では定期健診の機会を失った者の医療機関受診による影響が考えられる。また、高齢者結核の減少について肺炎減少による結核発症リスク低下も要因として考えられた。〔結論〕定期の患者発見事業の縮小と入国外国人学生の減少や外国人労働者の増加が結核登録者数に影響した。感染予防策が、接触者健診で発見される患者と潜在結核感染症を減少させ、肺炎の減少により高齢者結核発症リスクを低下させた可能性がある。

キーワード：結核、外国出生、定期健康診断、接触者健診、高齢者

目 的

2020年における結核の減少幅の拡大（前年に比して結核は1721人減少し、潜在結核感染症は2019人減少した）について、新型コロナ対策に関連して複数の要因（下記1～3）が指摘されている^{1)~3)}。しかし、それらの要因の有無や背景について十分な検証が行われたとは言い難い。

- (1) 外国出生結核患者数の減少（原因：入国外国人数の減少）
- (2) 医療機関発見患者数の減少（原因：医療機関への受診控え）
- (3) 健康診断発見患者数の減少（原因：定期健康診断の縮小や中止、接触者健診への影響）

そこで、公表された統計資料を用いて、要因の検証やその他の要因の有無を検討した。

対象と方法

2017年以降に登録された結核患者および潜在結核感

染症患者の属性別人数や背景となる集団の人数について各種の統計資料を用いて年次変化を検討した。用いた統計資料の入手先は、以下のとおりである。

- (1) 結核研究所疫学情報センター <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>（アクセス日2023年8月17日）より結核登録者情報調査年報集計結果の各種の表から情報を入手した。
- (2) e-Stat統計で見る日本 <https://www.e-stat.go.jp/>（アクセス日2023年8月17日）より定期健康診断結果報告、地域保健・健康増進事業報告（地域保健編）、人口動態調査、患者調査、出入国管理統計から情報を入手した。
- (3) 独立行政法人日本学生支援機構（JASSO）<https://www.studyin-japan.go.jp/>（最終アクセス日2023年8月17日）より外国人留学生在籍状況調査から情報を入手した。
- (4) 厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16279.html（最終アクセス日2023年8月17日）より外国人雇用状況から外国人労働者数を入手した。
- (5) 日本対がん協会のホームページ <https://www.jcancer.jp/news/12832>（最終アクセス日2023年8月17日）よ

り肺癌健診の受診者数を入手した。

結 果

結核患者の出生地別、就業状況別の推移 (Table 1)

日本出生 (11,328人:出生地不明248人を含む)では、前年 (2019年)よりも1,591人減少し減少幅は587人拡大し、就業状況別にみると、雇用者が266人、無職で401人減少幅が拡大した。外国出生では前年より130人減少したが減少幅は4人の拡大であり、その就業状況別では、学生は84人減少幅が拡大したが、雇用者で逆に減少幅は124人縮小 (前年より52人増加) しており、相殺していた [結核研究所疫学情報センター 結核年報シリーズの患者発見・診断時病状と結核発生動向概況・外国生まれ結核より引用]。

外国出生結核患者 (学生と労働者) の背景 (Table 2)

学生では在留外国人学生数は2020年に39,558人減少し、入国した留学生も71,889人減少している (日本学生支援機構のHPの外国人留学生在籍状況調査等と出入国管理統計より引用)。雇用者では、在留外国人労働者数は2018年と2019年は18万~19万人増加したが、2020年は6.5万人の増加にとどまり、2021年は2,893人の微増であった [外国人雇用状況調査等より引用]。また、罹患率は学生では2020年以降も低下しているが労働者では概ね不変だった。

雇用者層と高齢者層の動向と背景 (Table 3)

雇用者層 (20~69歳, 外国出生含む) では、減少幅は198人拡大しており、減少幅は定期健康診断で287人、接触者健診159人拡大したが、医療機関発見では逆に、減少幅は238人縮小した。背景としては職場における健診受診者数の595万人の減少 (定期健診を実施した企業数は前年より34,197社減少した) が考えられる。高齢者層 (70歳以上, 外国出生含む) では、減少幅は369人拡大しており、減少幅は定期健診で161人、接触者健診で72人、医療機関発見で162人拡大した。高齢者層では定期健診 (住民健診) 受診者数の102万人の減少が背景として考えられる [結核研究所疫学情報センター 患者発見・診断時病状の「患者発見」と、e-Stat統計で見る日本 定期健康診断結果報告より引用]。また、接触者健診で発見された結核患者数の減少については、2020年は前年よりも健診受診者数の減少 (患者家族で5,202人、その他で26,955人) が背景に挙げられる。また、結核が発見されうる肺癌検診では2020年は前年よりも29.9% (1,781,067人から1,249,302人へ) 受診者数が減少していた [e-Stat統計で見る日本 地域保健・健康増進事業報告 (地域保健編) と、日本対がん協会のHPより引用]。

医療機関受診への控え

2020年の受診の遅れの有無を前年と比較した。有症状の結核患者について受診の遅れ2カ月間以上の割合

Table 1 Newly notified TB cases by nationality, occupation, and notified year

	Year	Total	Infants, Pre-school children	School children, Students	Housekeepers	Employed	Unemployed, Others	Unknown
Japan-born & unknown	2017	15259	19	152	208	3830	10702	348
	2018	13923 (-1336)	9 (-10)	141 (-11)	170 (-38)	3472 (-358)	9887 (-815)	244 (-104)
	2019	12919 (-1004)	8 (-1)	125 (-16)	135 (-35)	3187 (-285)	9257 (-630)	207 (-37)
	2020	11328 (-1591)	16 (+8)	97 (-28)	95 (-40)	2636 (-551)	8226 (-1031)	258 (+51)
	2021	10206 (-1122)	7 (-9)	109 (+12)	75 (-20)	2237 (-399)	7468 (-758)	310 (+52)
Foreign-born	2017	1530	12	455	28	729	245	61
	2018	1667 (+137)	14 (+2)	462 (+7)	31 (+3)	839 (+110)	276 (+31)	45 (-16)
	2019	1541 (-126)	9 (-5)	395 (-67)	38 (+7)	767 (-72)	290 (+14)	42 (-3)
	2020	1411 (-130)	9 (±0)	244 (-151)	26 (-12)	819 (+52)	269 (-21)	44 (+2)
	2021	1313 (-98)	6 (-3)	201 (-43)	18 (-8)	782 (-37)	266 (-3)	40 (-4)

Number in parenthesis shows difference from previous year.

Table 2 Newly notified foreign-born TB cases by occupation, and notified year

Year	Students				Employed		Notification rate (per 100,000)
	Number of TB cases	Number of students	Notification rate (per 100,000)	Number of students entering Japan	Number of TB cases	Number of employed	
2017	455	304315	149.5	123232	729	1278670	57.0
2018	462 (+7)	338160 (+33845)	136.6	124269 (+1037)	839 (+110)	1460463 (+181793)	57.4
2019	395 (-67)	361992 (+23832)	109.1	121637 (-2632)	767 (-72)	1658804 (+198341)	46.2
2020	244 (-151)	322434 (-39558)	75.7	49748 (-71889)	819 (+52)	1724328 (+65524)	47.5
2021	201 (-43)	287165 (-35269)	70.0	31891 (-17857)	782 (-37)	1727221 (+2893)	45.3

Number in parenthesis shows difference from previous year.

は、15～64歳では1.2ポイントの減少（26.4%から25.2%）、65歳以上でも1.7ポイントの減少（18.4%から16.7%）を示した。また、受診控えによる病状の悪化の有無については、塗抹陽性割合は、それぞれの年齢層で1.3ポイントの増加（38.2%から39.5%）と0.1ポイントの微減（53.5%から53.4%）だった。有空洞割合は、それぞれの年齢層で0.8ポイントの減少（30.6%から29.8%）と1.2ポイントの減少（28.0%から26.8%）を示した。また、病状の悪化により増加する可能性のある結核死亡者数については、2,085人（2019年）から1,909人（2020年）に減少していた〔結核研究所疫学情報センター結核年報シリーズの小児結核・高齢者結核の表4より引用〕。

潜在結核感染者の背景と動向（Table 4）

接触者健診の実施状況については、Table には示していないが、患者家族について健診受診者数は25,040人（2019年）から19,838人（2020年）へ5,202人減少し、発見された潜在結核感染者は87人減少した。患者家族以外である（その他）では受診者は90,416人から63,461人に26,955人減少し、発見された潜在結核感染者は1,058

人減少した〔e-Stat統計で見る日本 地域保健・健康増進事業報告（地域保健編）より引用〕。また、潜在結核感染者を医療介護職とその他の職種に分けると（Table 4）、医療介護職では前年比で35.8%減少し、そのうち接触者健診（その他）が387人で減少幅の64.4%を占め、次に定期健診で141人減少していた。その他の職種では前年比で25.1%減少し、そのうち接触者健診（その他）が977人（減少幅の64.8%）、次いで接触者健診（家族）の215人だった〔結核研究所疫学情報センターの年報（属性別）の職業別・発見方法別潜在結核感染症より引用〕。

考 察

指摘された要因の中では、外国人学生の減少、定期健康診断受診者数の減少、接触者健診受診者数の減少が認められた。それぞれ、外国出生の学生の結核の減少、雇用者層と高齢者層における定期健康診断による発見患者数の減少、接触者健診による発見患者数の減少が認められており、上記の変動の影響が示唆された。なお、外国出生学生の結核患者の減少については罹患率も低下して

Table 3 Newly notified TB cases by age group, mode of detection and notified year

Year	TB cases							Number of participants of mass screening	
	Total	Mass screening and other medical check-up	Contact investigation	Outpatient with TB symptoms	Hospitalized with other diseases	Outpatient with other diseases	Others and unknown		
20-69 years old	2017	6669	1688	398	3544	397	543	99	22437801
	2018	6046 (-623)	1614 (-74)	375 (-23)	3149 (-395)	334 (-63)	477 (-66)	97 (-2)	22842867 (+405066)
	2019	5442 (-604)	1476 (-138)	389 (+14)	2734 (-415)	323 (-11)	441 (-36)	79 (-18)	22971138 (+128271)
	2020	4640 (-802)	1051 (-425)	244 (-145)	2569 (-165)	280 (-43)	425 (-16)	71 (-8)	17020760 (-5950378)
	2021	4078 (-562)	1023 (-28)	176 (-68)	2207 (-362)	251 (-29)	360 (-65)	61 (-10)	17455836 (+435076)
70 years and over	2017	9913	465	121	5722	2128	1355	122	6986949
	2018	9335 (-578)	432 (-33)	116 (-5)	5393 (-329)	1981 (-147)	1318 (-37)	95 (-27)	7130266 (+143317)
	2019	8838 (-497)	459 (+27)	147 (+31)	4940 (-453)	1962 (-19)	1247 (-71)	83 (-12)	7032860 (-97406)
	2020	7972 (-866)	325 (-134)	106 (-41)	4470 (-470)	1819 (-143)	1155 (-92)	97 (+14)	6006823 (-1026037)
	2021	7314 (-658)	310 (-15)	87 (-19)	4059 (-411)	1731 (-88)	1038 (-117)	89 (-8)	6415767 (+408944)

Number in parenthesis shows difference from previous year.

Table 4 Newly notified LTBI cases by occupation, mode of detection and notified year

Year	Total	Routine medical check-up at workplace	Other routine medical check-up	Contact investigation (family contacts)	Contact investigation (other contacts)	Outpatient with TB symptoms	Hospitalized with other diseases	Outpatient with other diseases	Others and unknown	
Medical & nursing staff	2017	1782	305	92	58	1189	62	8	31	37
	2018	1626 (-156)	337 (+32)	61 (-31)	45 (-13)	1056 (-133)	53 (-9)	10 (+2)	27 (-4)	37 (±0)
	2019	1681 (+55)	335 (-2)	91 (+30)	46 (+1)	1063 (+7)	57 (+4)	11 (+1)	32 (+5)	46 (+9)
	2020	1080 (-601)	194 (-141)	65 (-26)	39 (-7)	676 (-387)	29 (-28)	5 (-6)	30 (-2)	42 (-4)
	2021	1007 (-73)	196 (+2)	51 (-14)	27 (-12)	618 (-58)	28 (-1)	18 (+13)	42 (+12)	27 (-15)
Others	2017	5473	83	173	1272	2005	548	468	776	148
	2018	5788 (+315)	108 (+25)	191 (+18)	1189 (-83)	2098 (+93)	619 (+71)	580 (+112)	843 (+67)	160 (+12)
	2019	6003 (+215)	97 (-11)	189 (-2)	1130 (-59)	2183 (+85)	621 (+2)	553 (-27)	1038 (+195)	192 (+32)
	2020	4495 (-1508)	49 (-48)	135 (-54)	915 (-215)	1206 (-977)	604 (-17)	508 (-45)	926 (-112)	152 (-40)
	2021	4133 (-362)	54 (+5)	118 (-17)	709 (-206)	940 (-266)	550 (-54)	564 (+56)	1048 (+122)	150 (-2)

Number in parenthesis shows difference from previous year.

おり、入国者数の減少の他に日本語学校健診の縮小の影響も考えられる⁴⁾。指摘された要因以外の知見としては、外国人労働者の増加による外国人労働者結核の増加、雇用者層における医療機関発見患者数の減少幅の縮小を認めた。また、高齢者層では、定期健診発見患者数が減少しているにもかかわらず、雇用者層とは違い、医療機関発見患者数の減少が認められた。以下に新しい知見の背景を考察する。

雇用者層における医療機関発見患者数の減少鈍化の背景としては、定期健康診断を受けられなかった有症状結核患者の外来受診や、発熱外来を契機とした結核患者の発見促進が考えられる。示唆する知見としては、2017～2019年は1400～1600人が健診で発見されていたが、2020年は健診受診者数の600万人近い減少に伴い発見された患者数は1051人に急減している。そして、2021年の動向では定期健康診断受診者数の改善（43万人の増加）とともに定期健診発見は28人の減少にとどまり、外来受診発見の減少も拡大傾向を示していることから、2020年には職場の定期健康診断で発見されなかった患者が相当数存在し、その一部が外来受診したと考えられる。また、発熱外来による結核患者発見の促進を示唆する知見としては、呼吸器症状以外の症状のみで発見された結核患者の割合は、15～64歳で20.4%から22.0%、65歳以上で26.8%から29.8%に増加し、2021年も増加は続いていた（24.3%と30.9%）ことが挙げられる〔結核研究所疫学情報センター 結核年報シリーズの小児結核・高齢者結核（表4）より引用〕。

高齢者の減少幅拡大については、定期健康診断（住民健診）や肺癌健診の低調の影響の他に、雇用者層と違い医療機関発見も減少している。その要因としては、医療機関への受診控えが指摘されているが、結果で示したように受診の遅れは認められず、発見された患者の重症化も認められなかった。また、結核減少やコロナ対策の中の飛沫感染予防策による高齢者への新規感染の減少による患者数の減少については、感染から発病までの期間を考慮すると、コロナ対策が実施された同じ年に影響が生じる可能性は低いと考えられる。その他の要因としては、コロナ対策の高齢者の健康への影響による結核発病リスクの低下が考えられる。例としては、2020年は、患者調査（3年ごとに10月の特定の日に行われる）では2017年に比して呼吸器系の炎症性疾患の罹患が大きく減少している。外来では、呼吸器内科で最も減少〔126人（人口10万対）の減少（497人から371人）〕しており、その内訳は上気道炎68、気管支炎35、喘息25、肺炎3であった。ただし、発熱外来は人口10万対で241人（553人から794人）著増しており、呼吸器内科外来受診者数減少の原因として、以前なら呼吸器外来を受診する者が発熱

外来に移行した可能性もある。また、重症化する前に発熱外来で早期の治療をうけて肺炎発症が予防された可能性もある〔e-Stat統計で見る日本 患者調査より引用〕。また、人口動態統計では2020年は前年に比して肺炎死が大きく減少（2017～2019年は95,000人前後で、2019年の95,498人から2020年は78,450人に17,048人減少）している〔e-Stat統計で見る日本 人口動態調査より引用〕。高齢者の肺炎は、結核とリスク要因や併存症の一部（喫煙、低栄養、ステロイドの使用、胃切除後、COPD、悪性腫瘍など）が共通しており^{5)～10)}、肺炎罹患後は死亡率が高く後遺症（低栄養、身体機能の低下）は肺結核のリスク要因になりうる^{11)～18)}。以上より、コロナ対策の実施により肺炎などの呼吸器感染症の罹患が減少し、高齢者の結核既感染者における肺結核の発病リスクが減少した可能性がある。

医療機関受診控えについては登録された有症状の結核患者については、受診の遅れや重症化は認められなかった。また、肺結核と新型コロナウイルス感染症の症状には類似点（熱、咳）があり、前述したが呼吸器症状以外の症状で発見される患者の割合も微増しており、発熱外来が肺結核の発見に貢献した可能性がある。

潜在結核感染症については、医療介護職がその他よりも減少率が大きく、その主体は接触者（その他）であった。結核患者（特に高齢者の入院患者）の減少により、医療機関における結核患者との接触リスク低下により、医療介護従事者中の感染者が減少した可能性がある。医療介護職以外でも接触者健診（家族とその他）発見が減少しており、コロナ対策による感染予防策や結核患者の減少による結核の感染リスクの低下が考えられる¹⁹⁾。

なお、2021年の動向を統計資料とTable 1～4で見ると、前年より1,220人減少（日本出生が1,271人、外国出生が98人減少し、出生地不明が149人増加した）し、減少幅は501人縮小した。外国出生では、新規入国留学生は減少が続き、減少幅は108人縮小したが登録者数は減少を続けている。労働者は在留外国人労働者が微増にとどまり、減少幅が89人拡大して登録者数は減少に転じた。労働者層では、定期健診受診者数が若干の回復傾向を示し、定期健診発見は減少幅が397人縮小し、医療機関受診発見は197人減少幅が拡大した。高齢者層では、定期健診発見は減少幅が119人縮小し、医療機関関連も減少幅は89人縮小したが2017～2019年より大きい減少幅を維持した。潜在結核感染症は、減少幅は1,674人縮小したが減少を続けており、医療介護職もその他の職種も接触者健診（その他）が最も減少幅が大きかった。以上より、減少幅の縮小は、定期健診の回復によるものが主であり、その影響で雇用者層の医療機関発見は減少幅が拡大したと思われる。2022年は、前年より1,284人減少

(日本出生1,136人, 外国出生99人, 出生地不明49人)し, 減少幅は微増(64人)した。日本出生で減少幅が135人縮小しており, 定期健診事業の回復の影響が考えられる。2023年の動向に影響しうる因子としては, 外国出生は, 2022年から入国留学生や労働者の増加傾向が認められており, 日本語学校等における健診事業の回復に伴うと, 減少幅が縮小する可能性がある。また, 新型コロナウイルスの5類感染症への移行に伴う対策(特に飛沫感染予防策や発熱外来)の縮小により, 高齢者の呼吸器感染症の罹患が増加した場合, 仮説(肺炎の罹患が結核の発病リスクになる)が正しければ, 高齢者の結核の減少幅が縮小する可能性がある。しかし, 高齢者の結核既感染率も年々減少していると考えられ, 増加と減少の因子が相殺する可能性もある。また, 人流の回復や感染予防策の縮小により, 接触者健診(その他)における健診受診者数の増加と潜在結核感染者数の減少がさらに鈍化する可能性がある。

文 献

- 1) 内村和弘: 結核の統計2021を読む—新型コロナウイルス感染症流行の2020年結核統計への影響。複十字。2021; 400: 6-7.
- 2) 大角晃弘: 結核の統計2022を読む—結核低蔓延から結核0(ゼロ)を目指して。複十字。2022; 406: 4-6.
- 3) 内村和弘: コラム結核低蔓延と結核根絶に向けて。「結核の統計2022」。2022, 38.
- 4) 東京都健康安全研究センター: 日本語学校就学生に対する結核健診。東京都における結核の概況。令和2年(2020年): 2021; 38.
- 5) Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, et al.: Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review of observational studies. *Respiration*. 2017; 94: 299-311.
- 6) Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al.: New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008; 31: 1274-1284.
- 7) Carlos PG, Mario HV, Alfredo TC, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? *Chest*. 1999; 116: 961-967.
- 8) Cheng J, Sun YN, Zhang CY, et al.: Incidence and risk factors of tuberculosis among the elderly population in China: a prospective cohort study. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020; 9: 1-13.
- 9) Zhang CY, Zhao F, Yu YL, et al.: Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: a population based cross-sectional study. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019; 8: 1-10.
- 10) Torres A, Peetermans WE, Viegi G, et al.: Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. 2013; 68: 1057-1065.
- 11) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 他: 高齢者結核の臨床的検討。結核。2010; 85: 655-660.
- 12) 赤川志のぶ: 高齢者の結核の現状と治療の実際。日老医誌。2010; 47: 165-173.
- 13) Kato T, Miyashita N, Kawai Y, et al.: Changes in physical function after hospitalization in patients with nursing and health-care-associated pneumonia. *J Infect Chemotherapy*. 2016; 22: 662-666.
- 14) Matthew FG, Cari RL, Toral JP, et al.: Nursing home residents face severe functional limitation or death after hospitalization for pneumonia. *JAMDA*. 2020; 21: 1879-1884.
- 15) Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al.: Diagnosis and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013; 309: 355-363.
- 16) Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A: Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26 (2): 151-158.
- 17) Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CCH, et al.: Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *CID*. 2003; 37: 1617-1623.
- 18) Bruns AHW, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, et al.: Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: 763-768.
- 19) 鷺尾昌一, 石崎達郎, 植木章蔵, 他: 高齢者の市中肺炎(院外肺炎)の危険因子とインフルエンザワクチン, 肺炎球菌ワクチン接種: 公衆衛生モニタリング・レポート委員会報告。公衆衛生誌。2023; 70: 351-358.

結 核

第 98 卷

2 0 2 3

日本結核 非結核性抗酸菌症学会

総 目 次

原 著

若手医師に対する結核研修強化の試み—大分県結核医療体制強化事業	小 宮 幸 作他	1
肺結核における菌陰性化までの治療期間を予測するスコアリングシステム	筒 井 俊 晴他	45
アンケート結果から見た、結核病床運営の課題と対策案	小 野 英 也他	51
結核治療中の皮疹対策に関する調査	結核療法研究協議会内科会	59
結核病棟における COVID-19 のアウトブレイク報告	倉 原 優 他	79
新型コロナウイルス感染症によって、塗抹陽性肺結核の罹患リスクが高まる	康 史 朗他	133
肺結核の診断時排菌数と関連する背景因子についての後方視的検討	尾 下 豪 人他	139
器質化肺炎としてのステロイド投与後に肺結核と診断された9例の検討	尾 下 豪 人他	195
The Usage and Treatment Status of Pyrazinamide for Pulmonary Tuberculosis Patients during Initial Intensive Phase in Osaka City, Japan	Myung Mi CHO et al.	223

短 報

結核蔓延国出身者の検診をはじめとする結核患者発見	吉 山 崇 他	65
Lung Flute®による抗酸菌症疑い患者への喀痰誘発法の検討	小佐井 惟 吹他	85
All-Cause Mortality in Japanese Patients with Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis: <i>Mycobacterium intracellulare</i> Runs Increased Risk	Junichi YOSHIDA et al.	229

症例報告

軟口蓋穿孔を認めた咽頭結核の1例	濱 崎 直 子他	69
子宮頸癌を合併し Paradoxical Reaction を呈した結核性腹膜炎の1例	加 藤 千 晶他	89
肺非結核性抗酸菌症に合併した反応性AAアミロイドーシスの1例	古 莊 志 保他	95
関節リウマチに対するトシリズマブ治療中に発症した肺結核および 二次性の器質化肺炎の1例	伊 藤 昂 哉他	145
誤嚥性肺炎として初期対応され、非結核性抗酸菌症の検査・診断が遅れた1例	谷 江 智 輝他	151
カナマイシン筋注製剤による皮疹の既往がありアミカシン硫酸塩吸入用製剤でも 皮疹をきたした肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex 症の1例	石 田 有 莉子他	155
外国籍若年女性の乳腺結核の1例	網 本 久 敬他	201
肺結核に合併し悪性腫瘍との鑑別に苦慮した頭蓋底骨髄炎の1例	鶴 賀 龍 樹他	235
抗 HIV 薬開始後に免疫再構築症候群として認められた播種性 MAC 症の1例	中 村 祐 介他	241
咯血で発症し気管支動脈塞栓術が有効であった活動性肺結核の1例	荻 須 智 之他	247

活動報告

遺伝子解析が一致した高齢者施設における結核集団感染事例	村 上 邦 仁子他	99
潜在性結核感染症の外国人留学生に対する服薬支援 — 専門学校における結核集団感染事例	永 石 真 知子他	159
外国生まれの小児を発端とした結核集団感染事例	森 本 哲 生他	165
新型コロナウイルス感染症流行前後における塗抹陽性肺結核患者の 疫学的変化, 2019-2020	永 田 容 子他	253

総 説

非結核性抗酸菌感染動物モデル—マウス, 霊長類, ゼブラフィッシュを 用いた研究を中心に	松 山 政 史他	107
肺非結核性抗酸菌症治療におけるキノロンの意義	藤 田 昌 樹	169
肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療: 現状と課題	山 田 勝 雄他	207

治療委員会 総説シリーズ「結核治療 — その5」

結核治療の法的背景と治療を完遂させるための支援…………… 池上靖彦 …… 7

抗酸菌検査法検討委員会 総説シリーズ

利用者の視点から見た抗酸菌症検査の現状と課題…………… 網島優 …… 13

非結核性抗酸菌症対策委員会 総説シリーズ

肺非結核性抗酸菌症の患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) …… 浅見貴弘 …… 117

肺非結核性抗酸菌症の外科治療：ガイドライン作成は可能か…………… 白石裕治 …… 121

資料

2020年の結核登録者数減少の背景…………… 田川斉之 …… 263

第97回学術講演会教育講演

肺 MAC 症での薬剤耐性化と難治化…………… 浅見貴弘 …… 17

非結核性抗酸菌感染症管理での感染対策…………… 桑原克弘 …… 23

肺結核の微細 HRCT 所見～関係する小葉内構造～…………… 伊藤春海 …… 27

高齢者での重症非結核性抗酸菌症の治療—どのような治療をいつまで…………… 佐々木結花 …… 33

エビデンスに基づいた結核治療法の選択と変更法…………… 吉山崇 …… 37

第98回学術講演会教育講演

高齢者結核～課題と対策を考察する…………… 小宮幸作 …… 215

抗酸菌症の外科治療—肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療 Up To Date…………… 山田勝雄 …… 219

肺抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症との関連…………… 迎寛他 …… 259

委員会報告

結核患者（潜在性結核感染者含む）のための禁煙支援指針

—呼吸器疾患との関連も含めて…………… エキスパート委員会／禁煙推進委員会 …… 73

耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択

…………… 治療委員会／社会保険委員会／抗酸菌検査法検討委員会 …… 127

多剤耐性結核治療の短期化，結核医療の基準に18カ月未満の治療を含める方向について

…………… 治療委員会／抗酸菌検査法検討委員会 …… 173

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

…………… 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 …… 177

会報

定例理事会議事録（2022年度第2回）…………… 41

定例理事会議事録（2023年度第1回）…………… 189

査読者（第98巻第1号～第7号） 猪狩英俊，石川 哲，稲葉静代，牛木淳人，大澤 真，川崎 剛，齋藤武文，徳永 修，永井英明，中嶋真之，中村敬哉，中村祐太郎，南宮 湖，西 耕一，花岡 淳，比嘉 太，藤山理世，丸毛 聡，森本耕三，八木哲也，矢寺和博，山田充啓，吉川裕喜，吉田志緒美，和田暁彦，渡辺 哲（五十音順）

編集委員 委員長：菊地利明 委員：池上靖彦，伊藤 穰，今泉和良，鈴木純子，田邊嘉也，豊嶋幹生，中野恭幸，長井 桂，松山政史，矢寺和博，山田充啓

結 核 第 98 巻 第 7 号（11 - 12月号） 隔月15日発行

2023年11月15日 発行

編 集 兼 儀 部 威
発 行 人

発 行 所 一般社団法人日本結核 非結核性抗酸菌症学会

〒108-0074 東京都港区高輪4-11-24-A101

電話 (03) 6721-9983 FAX (03) 6721-9986

学会ホームページ <http://www.kekkaku.gr.jp>

© The Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous
Mycobacteriosis

4-11-24-A101, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074 Japan.

依田印刷株式会社

本誌に掲載する著作物の原作者の権利は、日本結核 非結核性抗酸菌症学会が保有します。
本会は、学会誌の複写に係る著作権管理を、一般社団法人学術著作権協会に権利委託しています。
本誌に掲載された著作物を複写される場合は、その都度、学術著作権協会より許諾を受けて複写
してください。

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、日本結核 非結核性抗酸菌症学会へ
ご連絡ください。

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会（JAC）

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階

TEL：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

投稿規程

2021年12月3日一部改訂

1. 論文は結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもので、原著、短報、症例報告、活動報告、総説、論壇、資料、通信とし、他誌に発表されていないもの。また、掲載される論文に対する査読者の意見を論説として掲載することができる。
 2. 論文の採否は編集委員会の決定による。概ね受付順に掲載する。
 3. 原稿は原則として、原著・活動報告・総説・資料の場合は刷上り6頁(400字詰原稿用紙25枚程度)、症例報告・論壇の場合は刷上り4頁(同15枚程度)とする。図・表及び文献もこれらに含める。ただし図は5個以内とする。上記制限をこえた場合は、すべて著者負担とする。
 4. 短報は刷上り2頁以内(400字詰原稿用紙10枚程度)。図は2個までとし、文献は最小限にとどめる。原著としての体裁は不充分でも、情報価値の高い研究報告の掲載を目的とする。
 5. 論文内容を代表し、文献索引作成に役立つと思われる用語(キーワード)5~6語を、結核用語事典等を参照して付記する。
 6. 掲載された論文に対する意見などを「通信」の欄に掲載することがある(2000字以内)。同一主題に関する討論は1回限りとするが、その採否は編集委員会の決定による。意見は過去6カ月以内に掲載された論文に対するものとする。
 7. 原稿は横書きとし、口語体を用いる。
 8. 日本語化した外国語は片かなで書き、無用な外国語はさけ、雑誌名、外国人名等のやむをえないものは原語(活字体)のままとする。
 9. 引用文献については、本文に引用された順に番号を付し、末尾に一括して、著者名(3名まで):題名. 誌名(一般に通用する略称でよい). 年(西暦):巻:頁-頁. の順に掲載する。単行本の場合は、著者名(上記に準ずる):題名. 書名(邦文の場合は特に「」をつけること), 版数, 編者名, 発行所, 発行地, 年(西暦), 引用頁. の順に記載する。
 - 3) Wiegshaus EH: Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev Infect Dis. 1989; 11 Suppl 2: S484-90 (19 ref.)
(単行本)
 - 4) 松岡緑郎, 玉田太朗: 咯血, 血痰. 「診断ハンドブック」, 第1版, 中尾喜久監修, 南江堂, 東京, 1985, 86-87.
 - 5) Heightsman ER, Raasch BN: Diseases of the pleura. In: The Lung, 2nd ed., Heightsman ER, ed., C.V. Mosby Co., Toronto, 1988, 502-540.
- 引用論文数は原則として、原著30編以内、症例報告20編以内、総説は制限なし、短報は6編以内とする。
10. 度量衡の単位の書き方は、
例: m, cm, mm, ml, kg, g, mg, μ g等を用いる。
 11. 査読の後、著者返送された原稿の再投稿期間は60日以内とする。60日を経て再投稿された場合は新投稿とする。
 12. 投稿方法は、ScholarOne オンライン査読システムからとする。
 13. 別刷は著者の希望により校正時に申し込むこと。費用は著者負担とする。
 14. 本学会誌に掲載された記事、または論文の内容に関する責任は原則的には著者にあり、必ずしも学会の公的見解ではない。但し、著作権(=著作財産権, Copyright)は、日本結核・非結核性抗酸菌症学会に帰属する。
 15. 著作権使用については届け出を必要とする。
掲載論文の著作権使用料 3,000円×頁数+10円*×部数
(*当学会賛助会員は5円)
 16. 全文を英文で投稿することができる。

例:(定期刊行物)

- 1) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP2剤併用による短期化学療法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1991; 66: 291-297.
- 2) Samson PC, Barnwell J, Litting J, et al.: Tuberculous tracheobronchitis. JAMA. 1937; 108: 1850-1855.

投稿分類の定義

基本：結核ならびにその周辺領域に関する学問の進歩に寄与するもの

	種 類	内 容	掲載頁数
1.	原著 Original article	これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文	6頁、図5個以内
2.	短報 Short report	情報価値の高い研究報告と小論文	2頁、図2個以内
3.	症例報告 Case report	貴重な症例や臨床的な経験の報告	4頁、図5個以内
4.	活動報告 Activity report	フィールド実践活動・保健看護活動などの価値ある報告	6頁、図5個以内
5.	総説 Review article	ある課題に関する網羅的な解説（文献）と議論	6頁、図5個以内
6.	論壇 Opinion	研究、活動、政策などに関する議論や提言	4頁、図5個以内
7.	資料 Materials	有用な資料	6頁、図5個以内
8.	通信 Letter-to-the Editor	過去6カ月以内に学会誌に掲載された論文に対する意見、学会参加報告、見聞録など	2000字以内 図表なし
9.	論説 Editorial	掲載される論文に対する査読者の意見	4000字以内

原稿作成についてのお願い

2022年11月28日一部改訂

1. 原稿の体裁

①投稿分類・題、②著者および共著者（10名以内）、全員の所属、連絡先（氏名・所属・住所・E-mailアドレス）、③キーワード、④抄録（掲載用500字以内）、⑤本文、⑥文献、⑦図・表の順に、③④⑤⑥⑦は頁を替えて組む。①②を第1ページとしたページ番号を記入し、行番号を第1ページからの通し番号で付加する。

2. 英文原稿の場合、タイトルは前置詞、冠詞、接続詞以外は大文字。ただし、タイトルの副題またはただし書き、カッコ内の文等は最初のみ大文字（表も同様）。

3. 原著・短報の抄録は、目的、対象、方法、結果、考察、結論等を項目立てにする。

4. 図・表の書き方：

- 1) 図表はできるだけ簡略にし、それに付する用語もできるだけ短くすること。
- 2) 表の各欄を分ける横罫、縦罫は、できるだけ省く。
- 3) 図の線・面種は、明確に区別できるものにする（データがある場合は添付）。
- 4) 図・表は、本文中に挿入箇所を明示する。
- 5) 表タイトルは上に、図と写真のタイトルは下に付ける。
- 6) 表、図中の説明文および単語等は最初のみ大文字。

5. 略語の用い方：本文で最初に用いる時は全記のあと（ ）内に記す。図表で略語を用いる場合は、最初の図表のみ略語と全記を脚注に記す。結核用語事典もしくは日本医学会用語辞典の略語を用いる。

6. ホームページ等からの引用については、（URL/アクセス年月日）を記載すれば使用可とする。読者が閲覧不能な文献は引用文献として認めない。

7. 「資料」を投稿する際、データ以外については、目的、考察、結論等を記載する。

8. 薬剤や医療機器を未承認・適応外・禁忌などで使用している場合は、その使用が施設内の委員会などで承認されている旨を、本文中に記載する。

〔付記〕

- ・投稿された論文全てはレフェリー1人以上による査読を行う（特別に編集委員会から依頼した原稿を除く）。
- ・英文は英語に堪能な人の校閲を受けること。
- ・招請講演、特別講演、会長講演、教育講演、シンポジウム等の構成は別に定める。
- ・支部学会の一般演題抄録は本文200字以内、特別講演・シンポジウム等は1200字以内。

共著者の同意書

著者 _____

論文名 _____

私は本論文の共著者として投稿することに同意致します。

(必ず共著者本人が自署すること)

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

共著者氏名 _____ 年 月 日

様式1 日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書

筆頭著者名： _____

共著者名（本人、但し、集計の際は全員）： _____

論文題名： _____

（投稿時、学会員・非学会員の別を問わず、著者全員は、投稿時から遡って過去1年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体とのCOI状態を記載し、筆頭著者へ提出。筆頭著者は各報告書を集約し、本報告書を作成し、著者全員のCOI報告書と共に事務局に提出する）（なお、1年間とは1月から12月までとする）

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①顧問 営利企業との契約に基づいた有償の顧問	有・無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③特許使用料（特許等に係るロイヤリティ収入を含む） 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥寄付金（奨学寄附）等の総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑦委受託研究（治験を含む）の総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑧企業等が提供する寄付講座 （企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）	有・無	
⑨裁判等における専門的助言・証言 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
⑩旅費、贈答品等の受領 1つの企業・団体から年間5万円以上（学会からの旅費は含まない）	有・無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます）

（申告日） 年 月 日

Corresponding author（署名） _____

日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書の 記載方法について

- 1) 投稿前に、筆頭著者は共著者全員から、様式 1（日本結核 非結核性抗酸菌症学会誌「結核」：自己申告による COI 報告書）を集める。
- 2) 筆頭著者は、集めた全員の COI について、代表して、様式 1 の各項目に該当するものがあればすべて転記する。書ききれない場合は、別紙にし、様式 1 と一緒にまとめて提出する。
- 3) 最後に、集計した申告書に Corresponding author の署名、捺印をし、提出する。
- 4) 投稿時に、様式 1 の自己申告による COI 報告書は、学会事務局内 COI 担当者まで提出する（投稿時に論文に同封し、事務局宛送付でも可）。
- 5) 原則、投稿時、筆頭著者は共著者全員分の申告書及び集計した申告書 1 枚（共に様式 1：自己申告による COI 報告書）を提出することとなる。

本自己申告は平成 25 年 1 月から開始する。

本報告書の記載事項（あるいはその一部）は、掲載誌に記載される。

<記入例>

- (1) 著者名：筆頭著者を先頭に、順に共著者を記載する。

○○○夫, □□□子, △△△代, ●●●郎

報酬額：○○○夫：アルプス製薬, △△△代：ヒマラヤ試薬

- (2) 旅費・贈答品等の受領：有 ○○○夫：穂高財団 ●●●郎：北岳協会

以上 内科学会の例に基本的には倣う。

ご不明な点がございましたら、事務局までお問い合わせください。

照会先：日本結核 非結核性抗酸菌症学会事務局

TEL：03-6721-9983 FAX：03-6721-9986 E-mail: info@kekaku.gr.jp