

肺NTM症と呼吸リハビリテーション



座長
公益財団法人
結核予防会 代表理事
工藤 翔二 先生



演者
独立行政法人国立病院機構
近畿中央呼吸器センター
臨床研究センター
治験管理室長
小林 岳彦 先生



演者
びわこリハビリテーション
専門職大学
リハビリテーション学部
理学療法学科 教授
千住 秀明 先生

SUMMARY

サマリー

- 肺非結核性抗酸菌症 (pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: 肺NTM症) は、菌と宿主の2つの側面から見るのが重要である。菌側は菌種と薬剤感受性、宿主側は予後規定因子に着目する。
- 肺NTM症は急性増悪がほとんどないため、疾患軌跡を慎重に捉えながら、終末期医療の検討や、生活の質 (QOL) の改善を図る。
- 患者さんへの排痰法の指導により、痰の出ない時間帯を作ることができる。これにより、仕事も趣味もさらに楽しめるようになる。
- 吸入薬を標的部位に届けるために、排痰は有効である可能性がある。また、呼吸リハビリテーションは健康関連QOLや運動能力の改善に寄与することが、国内の研究から示唆されている。

非結核性抗酸菌症の“疾患軌跡”とそのマネジメントについて

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター 治験管理室長 小林 岳彦 先生

肺NTM症の罹患率は2014年に結核を超え、その後も増え続けていることが報告されており、注意すべき疾患です¹⁾。

NTM (nontuberculous mycobacteria) は水中や土壌中などの環境に広く常在し、200種類以上の菌種が同定されています。NTMのヒトへの感染経路は主に環境からの曝露です。

肺NTM症の診断では喀痰検査が基本となります。喀痰検体をZiehl-Neelsen法や蛍光法で染色し、鏡検で菌が確認できれば培養します。2回以上、異なる喀痰検体で培養陽性になれば確定診断となります。

菌側と宿主側の2つの側面から見るのが重要

肺NTM症については菌側と宿主側の2つの側面から見るのが重要です。

菌側で着目すべきポイントは、菌種と薬剤感受性です。その理由の1つは、菌種によって予後が異なるためです。肺NTM症は約9割が肺MAC (*Mycobacterium avium* complex: *M. avium* と *M. intracellulare* の総称) 症ですが¹⁾、肺MAC症の中でも *M. intracellulare* は *M. avium* と比べ予後

が悪いと報告されています²⁾。また、他の理由として、菌種によって治療レジメンが変わることや、薬剤耐性化が予後の悪化につながることも挙げられます。そのため、同定検査と薬剤感受性試験の実施が大切といえます。

宿主側で着目すべきポイントは、高齢やC反応性蛋白 (CRP) 高値、低アルブミン、低BMI、空洞病変を認める線維空洞型の画像所見などの予後規定因子です。これらの因子を有する患者は予後不良であることが明らかにされています³⁾。空洞病変はその大きさも重要であり、2cm以内の

図1

副作用を意識した治療レジメンの変更

- 1) Kwon YS, et al. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22: 106-112.
- 2) Daley CL, et al. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(4): e1-e36.
- 3) Kobayashi T, et al. *Respir Investig.* 2021; 59(2): 212-217.
- 4) Watanabe F, et al. *Infection.* 2022; 50(4): 879-887.
- 5) van Ingen J, et al. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(1): e256-e259.
- 6) Nakagawa T, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2019; 6(1): e000434.

小林氏による

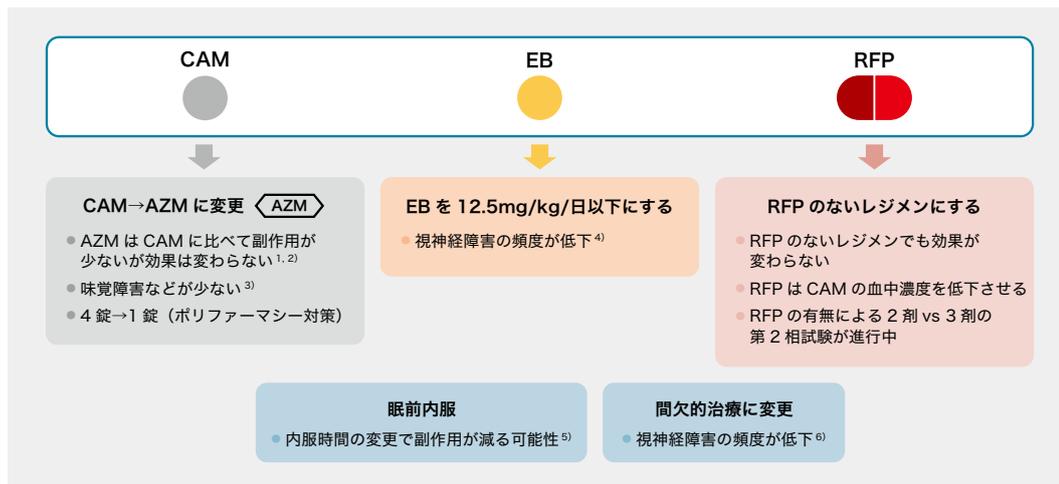


表1 他の非がん呼吸器疾患と肺NTM症との違い

間質性肺炎、COPD	肺NTM症
急性増悪が存在する	原則的には急性増悪のようなイベントはほとんどない
生命予後の代替アウトカムとして急性増悪の頻度が成立している	代替アウトカム=排菌陰性化
疾患軌跡についての共通認識はできつつある	疾患軌跡が議論されることが少ないが、フレイルで想定されている疾患軌跡に近いと考えられる(私見)
<p>高い</p> <p>パフォーマンスステータス</p> <p>身体活動、運動および教育</p> <p>対症療法およびサポート</p> <p>ACP</p> <p>ACP</p> <p>ACP</p> <p>低い</p> <p>死亡</p> <p>ACP: アドバンスケアプランニング</p> <p>Danish respiratory society position paper: palliative care in patients with chronic progressive non-malignant lung diseases, Marsaa K, et al., <i>European Clinical Respiratory Journal</i>, 16 Oct 2018, Taylor & Francis Ltd, reprinted by permission of the Taylor & Francis Ltd, http://www.tandfonline.com.</p> <p>Marsaa K, et al. <i>Eur Clin Respir J.</i> 2018; 5(1): 1530029.</p>	<p>機能</p> <p>急性疾患</p> <p>回復</p> <p>プラトーまたは徐々に悪化</p> <p>死亡</p> <p>期間</p> <p>British Geriatrics Society (https://www.bgs.org.uk/resources/end-of-life-care-in-frailty-identification-and-prognostication)</p>

小林氏による

空洞であれば予後悪化に関与しないことが報告されています⁴⁾。

多剤併用化学療法では副作用を意識してレジメンを選択

肺NTM症の治療は多剤併用化学療法が基本になります。単剤投与を行わない理由は、薬剤耐性化のリスクが高いためです。多剤併用化学療法では副作用に注意が必要です。例えば、クラリスロマイシン(CAM)、エタンプトール(EB)、リファンピシン(RFP)の内服薬3剤併用療法では、体重60kgの成人の場合、服用錠数が1日

で合計約10錠にもなり、ポリファーマシー問題に少なからず関連することとなります。

また、副作用によって治療中断になるケースがしばしば見られます。特に高齢者では、副作用の発現に注意が必要であるため、初めから副作用を意識した治療レジメンを考えるべきです。

これまでの臨床研究では、CAMと比べアジスロマイシン(AZM)では副作用が少ないことが報告されており^{5,6)}、またAZMに変更することで服用錠数を減らせるためポリファーマシー対策にもなります(図1)。EBは視神経障害のリスクがあるとされていますが、12.5mg/kg/日以下に抑え

ると視神経障害の頻度が低下することが報告されています⁷⁾。また、RFPの有無によるレジメンの治療効果を比較検討する第2相試験が海外で進行中です。その他の副作用対策としては、服用時間の変更や間欠的治療なども試みられています。

終末期医療の検討やQOL改善が今後の課題

日本の臨床研究が約半数を占める17のデータセットのシステマティックレビューによると、多くの臨床研究で肺MAC症の5年死亡率は25%を超えていたと報告さ

れています⁹⁾。一方、米国オレゴン州で肺NTM症の診断基準を満たした患者の死因を解析した研究では、肺NTM症が直接的な死因だった症例は6%にすぎず⁹⁾、肺NTM症患者の死因の多くは他疾患と考えられています。しかし、これは「肺NTM症は死なない疾患である」ということと同義ではありません。

肺NTM症の臨床経過は多彩であり、徐々に状態が悪くなって肺NTM症の一般的な臨床像から外れていくことが少なくありません。例えば、排菌が陰性化して5年ほど経過した肺NTM症患者が、今度は緑膿菌感染を繰り返し、全身状態が悪くなっていくケースがあります。

そこで、「疾患軌跡」という考え方が重要になってきます。非がんの呼吸器疾患を代表する間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患(COPD)では、急性増悪を繰り返して階段を一段一段降りるように悪くなるという疾患軌跡が、医療従事者の間での共通認

識かと思えます。急性増悪の頻度そのものが生命予後の代替アウトカムになっているため、急性増悪の回数を減らすことが予後改善につながります(表1)。

一方、肺NTM症では急性増悪はほとんど経験せず、フレイルのようになだらかな疾患軌跡をたどることが多いと考えられます。また、排菌の陰性化が予後の代替アウトカムになるのですが、COPDにおける急性増悪に比べると、生命予後との関係性はやや薄いといえます。

間質性肺炎やCOPDと比べ、肺NTM症では疾患軌跡について議論されることがほとんどなく、緩和ケアや終末期医療が考慮されることも少ないと感じます。今後、肺NTM症の終末期がどういうものなのかを定義したり、アドバンスケアプランニングをどの時期に提案すべきか検討したりと、議論を深めていくべきではないでしょうか。

また、肺NTM症ではQOL改善を目標とする治療薬が少ないことが課題です。アミ

カシンリポソーム吸入用懸濁液(ALIS)^{*}は、MACの陰性化を介したQOLの改善が期待されますが、今後もこのような薬剤の開発が求められます。徐々に低下していくQOLを改善するために、リハビリテーションなども導入しながら集学的治療を実施していくことが必要といえます。

参考文献

- 1) Namkoong H, et al. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(6): 1116-1117.
- 2) Jhun BW, et al. *Eur Respir J.* 2020; 55(1): 1900798.
- 3) Hayashi M, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(5): 575-583.
- 4) Kang HR, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(3): ofab087.
- 5) Kwon YS, et al. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22:106-112.
- 6) Daley CL, et al. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(4): e1-e36.
- 7) Watanabe F, et al. *Infection.* 2022; 50(4): 879-887.
- 8) Diel R, et al. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 206.
- 9) Novosad SA, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(7): 1112-1119.

^{*}ALISの適応症は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)による肺非結核性抗酸菌症(肺MAC症)に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者に限定すること。

非結核性抗酸菌症の呼吸リハビリテーション

びわこリハビリテーション専門職大学 リハビリテーション学部 理学療法学科 教授 千住 秀明 先生

呼吸器疾患における呼吸リハビリテーションは、COPDや気管支拡張症においてその有効性が確立されています^{1,2)}。一方、肺NTM症においては、呼吸リハビリテーションの有効性を実際に検証した報告は少ないものの、他の呼吸器

疾患と同様に有効ではないかということが、米国胸部学会(ATIS)/米国感染症学会(IDSA)のステートメント³⁾やEuropean Respiratory JournalのOpen Research²⁾などで示唆されています。

肺NTM症における呼吸リハビリテーションの主な目的は、疾患の進行予防です。下肢を中心とした筋肉をしっかり鍛え、肺への負荷を取り除きます。同時に、呼吸器障害を増悪させない日常生活の方法や、感染予防のための自己排痰の方法を指導していきます。長期にわたる症状と治療が不安や抑うつにつながらないように、心身の健康状態の維持も目指します。

表2 当院におけるCOPDと肺NTM症患者の共通点と相違点

	COPD	肺NTM症
年代	70歳代	60歳代
不安とうつの有病率	30~40%	
性別	男性	女性
ADL(日常生活動作)障害	多い	少ない
運動能力	低下	維持
不安抑うつの因子	息切れ・運動能力の低下	咳・痰症状

参考: Kakuta T, et al. *Psychol Health Med.* 2021; 26(9): 1172-1179.

千住氏による

自己排痰法の習得により
仕事や趣味をより楽しめる

私たちのこれまでの経験から、COPDと肺NTM症それぞれの特徴が明らかになってきました(表2)。年代や性別、ADL(日常生活動作)障害、運動能力について

両者の間に相違点が見られました。不安とうつの有病率は同程度でしたが、不安と抑うつの因子はCOPDで息切れと運動能力の低下、肺NTM症で咳と痰の持続でした。このような違いがあるため、私たちはCOPDのために開発された呼吸リハビリテーションが肺NTM症でどの程度役に立つのかを検証しました。

肺NTM症では1日中、痰が出ている患者が多い印象があります。私たちは、呼吸法を用いた自己排痰法である自動周期呼吸法 (active cycle of breathing technique : ACBT) を肺NTM症患者に指導しました。評価方法として、排痰の所要時間を20分以内とし、1回に排痰できた量を家庭にある料理用の秤で測ってもらうよう設定しました。さらに、自分だけで喀出した痰の量を、自分で喀出した痰と私たちの介助によって喀出できた痰の量の合計で除した数値を「自己排痰率」と定義し、目標値を70%にしました。

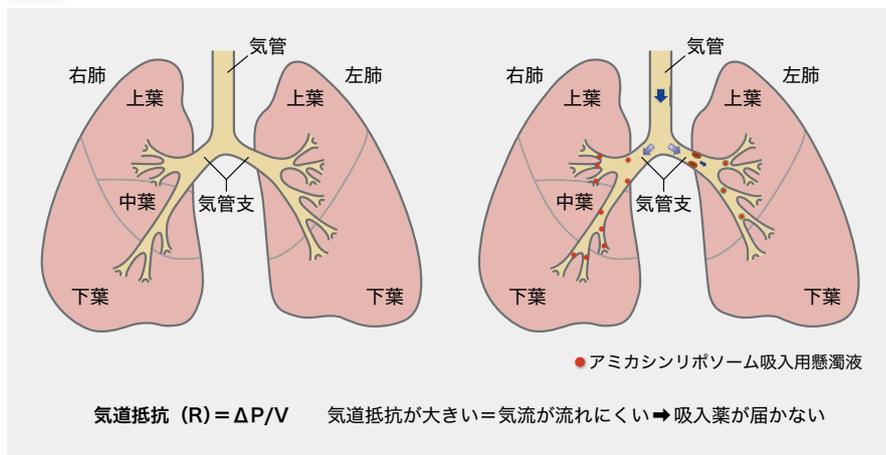
このように手順と目標を決めて指導した結果、患者は決められた時間で適切に排痰できるようになりました。

日常において、特にコロナ禍にある現在では、職場などの外出先で痰を出すために咳をすることが、はばかられます。しかし、自己排痰法を習得して排痰のタイミングをコントロールできるようになると、痰のない時間帯を作ることができ、仕事も趣味もさらに楽しめるようになります。

吸入薬の効果を十分に得るためには排痰が有効な可能性

2021年5月、肺MAC症の治療薬としてALISが薬価基準収載されました。ALISは吸入によって肺の各肺野に広がっていきませんが、気道抵抗は気管の半径の4乗です。そのため、私たちは、気道に痰が貯留すると気道抵抗が増加し、ALISの成分も必要な部位に届けられないのでは

図2 気道分泌物による気道抵抗の増加と吸入薬



千住氏による

ないかと考えています (図2)。反対に、排痰することによって、ALISの効果を十分に得られるようになる可能性があります。

私たちが診ていた肺NTM症患者の中に、化学療法を行っても高CRPが改善しないケースがありました。そこで、患者に排痰法を指導した上で化学療法を継続してみました。その結果、CRPが低下し、身体活動量 (1日の歩数) も増加しました⁴⁾。また、画像所見で空洞病変が縮小する患者も見られました。このように、排痰が肺NTM症の治療効果に良い影響をもたらすということを、私たちは実際に経験しています。

咳や痰が多い患者ほど治療効果は高い

空洞病変を認めるタイプでは、慢性の咳や痰が特に多く見られます。慢性の咳や痰は、運動能力の低下や睡眠障害、身体痛、不安などを招き、健康関連QOLの低下を来すため、このような患者では痰をターゲットに治療を行うことが重要と考えられます。

そこで私たちは肺NTM症患者を対象に、化学療法と呼吸リハビリテーションの併用効果を検討した前向き観察研究を実施しました⁵⁾。健康関連QOLを評価する

レスター咳問診票 (LCQ) と呼吸状態を評価するCOPD評価テスト (CAT) のいずれも、呼吸リハビリテーションによって有意に改善しました。また、漸増シャトルウォーキングテスト (ISWD) や大腿四頭筋筋力における運動能力も改善が見られました。さらに、咳と痰の症状がない患者と比べ、症状がある患者の方が治療介入によるLCQとCATが改善した割合が有意に高くなりました。

以上の結果から、慢性の咳や痰の症状があり、画像所見に空洞病変を認める患者では、呼吸リハビリテーションの効果がより高いと考えられます。今もなお肺NTM症や呼吸リハビリテーションの認知度が低いことから、今後もエビデンスの集積を続け、医療関係者や一般市民へさらなる啓発をしていきたいと考えています。

参考文献

- 1) Polverino E, et al. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700629.
- 2) Faverio P, et al. *ERJ Open Res.* 2021; 7(2): 00574-2020.
- 3) Griffith DE, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(4): 367-416.
- 4) 大野一樹ほか. 第232回日本呼吸器学会地方会2018.
- 5) Omatsu S, et al. *Respir Investig.* 2022; 60(5): 674-683.

本記事内に、承認外の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては電子化された添付文書をご参照ください。