

肺非結核性抗酸菌症における 排痰と喀痰の質



座長

公益財団法人結核予防会
結核研究所 抗酸菌部
部長

御手洗 聡 先生



演者

公益財団法人結核予防会
複十字病院
リハビリテーション科 科長

髻谷 満 先生



演者

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
感染症研究部

吉田 志緒美 先生

SUMMARY

サマリー

- 痰症状を有する肺非結核性抗酸菌症（pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: 肺NTM症）患者への排痰法の指導は重要である。
- 喀痰検査は肺NTM症の診断や治療方針の決定、治療効果の判定に必要な不可欠である。
- 肺NTM症の抗酸菌検査では、一般細菌検査で不適切とされる膿性度の低い喀痰でも陽性率が低いとは限らないため、唾液様や血痰を含めた全ての喀痰が検査対象になる。
- 治療前と治療中における下気道のマイクロバイオームの変化と菌生存の関連を調べることで、治療奏効性が細菌学的に評価可能になると考えられる。

講演 1

肺非結核性抗酸菌症における 呼吸リハビリテーションと排痰の実際

公益財団法人結核予防会複十字病院 リハビリテーション科 科長 髻谷 満 先生

痰症状を有する肺NTM症患者には痰を喀出する気道クリアランスの指導が重要であり、米国胸部学会（ATS）/米国感染症学会（IDSA）のステートメント¹⁾においても、気道クリアランスによる症状改善の可能性が示唆されています。

呼吸リハビリテーションによって排痰法を習得し、気道クリアランスを確保することで、肺機能の向上²⁾や咳の軽減による健康関連QOLの改善³⁾、末梢気道閉塞の軽減による運動能力の改善⁴⁾などが報告されています。呼吸リハビリテーションは全ての肺NTM症および気管支拡張症の患者に対する管理の中軸であり、提供されるべき治療といえます。

排痰法は
「咳嗽法」が基本となる

呼吸リハビリテーションは「呼吸理学療法」、「運動療法」、「セルフマネジメント支援」の3要素から成り立っています。「呼吸理学療法」は運動療法を導入しやすくするためのコンディショニングを目的として、排痰法やストレッチ法、呼吸法があります。「運動療法」は持久力や筋力の向上が目的となり、息切れを感じる動作に関連したトレーニングを行うことがポイントです。「セルフマネジメント支援」では病態や治療法、感染予防をはじめとする自己管

理法の理解を促すための患者教育が主体となります。

呼吸理学療法の排痰法には4つの方法があります（図1）。「咳嗽法」は最もスタンダードな方法です。少しでも楽に排痰してもらうために深呼吸、ハフティング、咳という一連の流れの自己排痰法を指導しています。具体的には、深呼吸によって貯留した痰を動きやすくさせ、声門を開いたまま強く息を吐くハフティングを行い、最後に咳によって痰を押し出すという方法です。

「体位排痰法」は痰が貯留した部分が上になるように体位を工夫し、重力を利用して痰を移動させる方法です。「振動」を利用した方法は排痰補助器具を用い、呼気で

生じる気道の振動を利用して痰を移動させる方法です。「徒手的咳嗽介助」は咳をする力が弱い場合に、理学療法士が胸部の動きを介助して換気量を増大させ、痰を移動させる方法です。これらの方法を用いても排痰が困難なケースでは超音波ネブライザーによる加湿の他、最終手段として吸引器による回収を行うこともあります。

排痰指導により決まった時間の効率良い排痰が可能に

当院の気管支拡張を呈したある70歳代の肺NTM症患者は、排痰法の指導により1日の痰の喀出回数が33回から17回に減少し、決まった時間にまとめて効率良く排痰できるようになりました。別の患者では薬物療法と排痰法の併用により、空洞病変の縮小が画像検査で確認できました。

排痰のタイミングは、痰が喀出されやすくなる起床時や食後、歯磨きの後が適しています。起床時は抗重力位により気道の線毛運動が活性化するためであり、食後や歯磨きの後は水分摂取により痰の粘稠度が変化するためです。また、外出などに備え、あらかじめ排痰しておくことも勧められますが、その回数は1日2～3回、費やす時間は排痰による疲労を考慮して1回当たり20分程度と指導しています。

排痰指導の際に、痰が少ない患者から

「痰が出てくる感じもなく、実際に出ているが、普段から排痰したほうがよいか」と質問を受けることがあります。これに対して私たちは、喀痰検査は定期的に行う必要があるため楽に痰を出せるように練習をしてほしいこと、自分の肺の状態を把握するためにも排痰を行い、痰の色や固さ、量、頻度の変化を観察してほしいことを伝えています。

排痰指導を含む呼吸リハビリテーションの普及が課題

肺NTM症を取り巻く課題の1つとして、現状では排痰指導が不十分な点が挙げられます。咳や痰の症状がある場合でも、鎮咳薬や去痰薬の処方にとどまっているケースが多いように思われます。痰が原因の咳であれば、薬剤処方と同時に排痰指導も必要です。

当院入院の肺NTM症患者を対象に、COPDアセスメントテスト (CAT) を用いて痰症状を評価したところ、40.8%が中等度以上、62.5%が軽度以上の自覚症状があると回答しました (図2)。私たちが行った別の検討によれば、慢性の痰症状を呈する肺NTM症患者は低BMIで、肺機能が低下し、線維空洞型病変が多く、精神面のQOL低下も目立っていました⁵⁾。このような特徴からも、慢性的な痰症状や

空洞病変がある場合は率先して排痰指導すべきと考えています。

また、呼吸リハビリテーションの存在を知らない患者も多く、診断されてから呼吸リハビリテーションにたどり着くまでかなりの時間を要しています。当院のデータでは平均で約5年、最長で31年もかかっているのが現状です。

加えて、肺NTM症は一般病院では経験することがまれな疾患であるため、呼吸リハビリテーションの経験に乏しい場合は排痰指導ができなかったり、外来診療で指導する時間や人材、教材も不足していたりします。さらに、呼吸器疾患のケアサポートには診療報酬を算定できないという問題もあります。

肺NTM症の別の課題として、喀痰検査に適切な痰の判断が難しいことが挙げられます。肺NTM症の痰は、泡状や固く塊のようなもの、色も黄色や緑、血痰など患者によって様々です。さらに、喀出するごとに色や性状が変わり、最初は濃い黄色の痰であっても、排痰を何回か続けると白色や透明な色に近づくことがあります。喀痰検査の際に病棟からリハビリテーション科に排痰の介助が要望されることがありますが、排痰の介助を行っても漿液性の分泌物しか出ないケースも多く、質の良い検体に関する情報が求められます。

痰症状を有する肺NTM症患者には排痰

図1 排痰法の実例

痰の喀出方法

- 咳嗽法：強い咳、ハフティング
- 体位排痰法：側臥位、腹臥位、胸膝位 など
- 振動：排痰器具の使用
- 徒手的咳嗽介助：換気量の増大



髭谷氏による

図2 当院の肺NTM症患者における痰症状の評価

COPDアセスメントテスト (CAT) を使用した評価

まったく痰がなかった感じがしない (0) 1 2 3 4 5 いつも痰がつまっている感じがする

痰 0 1 2 3 4 5

3点 (中等度) 以上: **40.8%**
2点 (軽度) 以上: **62.5%**

自施設データ

慢性喀痰症状がある患者は、低BMI、肺機能の低下、線維空洞型病変が多く、精神面のQOLが低下している
Yamane K, et al. *Respir Investig.* 2022; 60(2): 277-283.

慢性喀痰症状、空洞病変がある患者は排痰を実施すべき

髭谷氏による

法の指導が重要であり、喀痰検査は診断や治療方針の決定、治療効果の判定に必要不可欠といえます。痰症状を有する患者や痰の検体採取が困難な場合は、排痰法の

実施を考慮していただければと思います。

参考文献

1) Griffith DE, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (4): 367-416.

2) Basavaraj A, et al. *Int J Respir Pulm Med.* 2017; 4 (1): 065.
 3) Mandal P, et al. *Respir Med.* 2012; 106 (12): 1647-1654.
 4) Newall C, et al. *Thorax.* 2005; 60 (11): 943-948.
 5) Yamane K, et al. *Respir Investig.* 2022; 60 (2): 277-283.

講演2 抗酸菌検査への理解をもっと深めよう：

喀痰から考える肺非結核性抗酸菌症の病態

国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター感染症研究部 吉田 志緒美 先生

一般細菌検査では喀痰の膿性度が低いほど検査の陽性率も低く、喀痰品質の肉眼的評価法であるMiller & Jones 分類[※]で P1以下の検査材料は不適切とされています¹⁾。一方、抗酸菌検査では膿性度が低くても陽性率が低いとは限りません。

した場合、約7割の患者が診断に至っていないことになります。また、画像病型別でも空洞病変のない結節・気管支拡張型の8割以上の患者は喀痰がP1以下でした。

特徴の違いを後ろ向きに比較したところ、治療開始群では膿性痰の割合が高い一方、治療開始群をその後に病状が進行した群と安定した群に分けた場合では喀痰品質に有意差が見られませんでした。この他、喀痰品質に性差がないことも私たちは確認しています。

※Miller & Jones 分類 (M1：唾液様喀痰、完全な粘性痰、M2：粘性痰の中に膿性痰が少量含まれる、P1：膿性部分1/3 以下、P2：膿性部分1/3~2/3、P3：膿性部分2/3以上)

肺NTM症の抗酸菌検査では唾液様も含めた全喀痰が対象に

肺NTM症の中で最も頻度の高い肺MAC (*Mycobacterium avium* complex: *M. avium* と *M. intracellulare* の総称) 症の患者905例を対象に、喀痰品質と診断および治療判断との相関性について検討したところ²⁾、7割を超える患者の喀痰はP1以下 (P1、M2、M1) や唾液、血痰でした。MACの菌種別に見ても同様の結果となりました。膿性度の上昇に伴う塗抹陽性の増加も認められず、塗抹陰性の割合はP1からP3にかけて30%台の横ばいで推移していました。

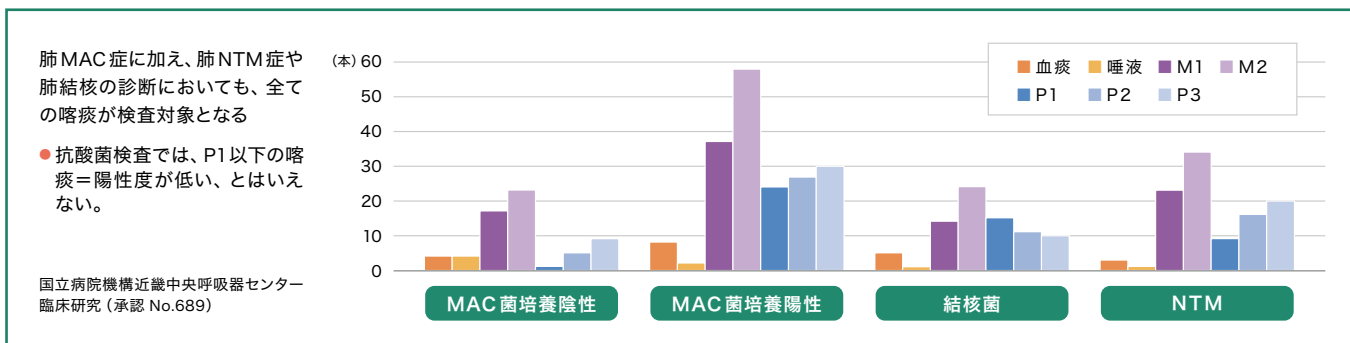
肺MAC症における喀痰の品質は、MAC菌の培養結果にかかわらず膿性痰よりもM1やM2の方が多いことが示されました。肺MAC症を含めた肺NTM症や肺結核の検討でも前述の肺MAC症と同様、多くの患者からP1以下の喀痰が採取されていました (図1)。以上より、肺NTM症の抗酸菌検査では、一般細菌検査で不適切とされるP1以下の検査材料であっても陽性率が低いとはいえ、唾液様や血痰を含めた全ての喀痰が対象になると考えられます。ただし、単に口から唾液を吐き出しただけのものは検査材料として適切ではなく、患者が痰を出そうと努力して出したものであることがポイントです。

唾液様喀痰であっても診断の遅れにはつながらない

私たちは治療前患者の喀痰品質と培養陽性までの日数 (TTP) の相関性についても検討しました。唾液様喀痰は培養速度が遅く、診断の遅れにつながる懸念されたためです。検討の結果、平均TTPは唾液様喀痰で15.8日 (標準偏差：SD=7.2)、M1で13.8日 (SD=6.2)、M2で12.5日 (SD=6.4)、P1で11.6日 (SD=6.6)、P2で11.1日 (SD=6.8)、P3で10.8日 (SD=6.0) となりました。喀痰品質による有意差は見

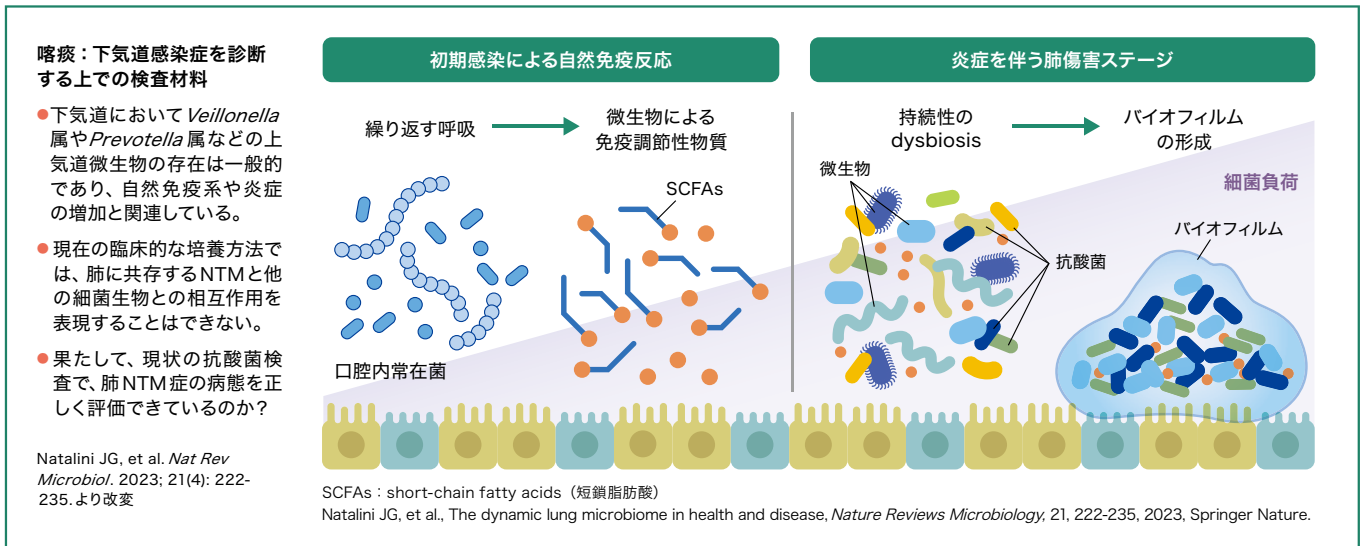
また、私たちの検討では喀痰品質が治療を決定する指標になること、一方で治療奏効の指標にはならないという結果も示されています。治療開始となった群と経過観察となった群のベースラインにおける臨床的

図1 肺抗酸菌症における喀痰品質



吉田氏による

図2 喀痰から考える肺NTM症の病態



吉田氏による

られなかったため、診断の大きな遅れにはつながらないと考えられました。

また、難治性肺MAC症患者を対象にガイドラインに基づく多剤併用療法あるいはこれに加えてアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) を投与した CONVERT 試験³⁾では、スクリーニング時から6カ月後までのTTP中央値が培養陰性化を達成しなかった治療失敗群で4.2~4.9日であったのに対し、培養陰性化を達成した患者群では10.5~22.5日と長期化していました。このことから、TTPが治療効果予測のマーカーになる可能性があると考えられました。

肺NTM症の病態理解では マイクロバイオームにも着目

下気道において *Veillonella* 属や *Prevotella* 属などの口腔常在菌の存在は一般的であり、自然免疫系や炎症との関連性が指摘されています⁴⁾。現在の臨床的な培養方法では肺に共存するNTM (nontuberculous mycobacteria) と他の細菌との相互作用を表現することはできず、喀痰は下気道感染症を診断する上で重要な検査材料ですが、それを用いた抗酸菌検査で肺NTM症の病態を正しく

評価できているのか、という疑問が残ります (図2)。

この点を考えるために、肺のマイクロバイオームの特徴を整理します⁴⁾。前述の通り、従来無菌と思われていた肺にも上気道微生物が存在し、多様性に富むことが明らかになってきました。肺は上気道微生物に曝露された後、ガス交換により速やかにそれを除去します。このとき、マイクロバイオームは頻繁に変化し、ダイナミックな生理的変動が起こります。その結果、増殖が速い病原体ではマイクロバイオームを乱す異常 (dysbiosis) によって宿主への細菌負荷 (bacterial burden) が亢進し、微生物本来の病原性によって損傷に移行する、というシナリオが考えられています。

一方、NTMは病原性がそれほど高くないため、肺などの損傷への移行後も病原性を補完する形で dysbiosis を継続させる、あるいは、他の微生物との共存に有利で組織損傷にも寄与する新しい dysbiosis に置き換わることで、生体への定着を持続させるというシナリオも示されています。

肺NTM症の気管支拡張部位には様々な微生物が感染・定着しやすいため、NTMは単一菌種だけでなく、異なる抗酸

菌や上気道に存在する他の微生物と集合体を形成して新たな dysbiosis を起こし、気道上皮細胞やマクロファージへ持続的に感染・定着するというメカニズムが考えられています。また、この菌集合体は、さらなる感染や治療介入などに対して柔軟に群集比率を変化させ、次なる dysbiosis を起こすことで炎症の助長や菌の耐性化を進めるといった悪化サイクルの重要な因子の1つとも考えられています。

以上をまとめると、肺NTM症の病態を正しく評価するにはスポット的な抗酸菌検査にとどまらず、総合的な視点による評価が求められます。具体的には、培養に依存しない次世代シーケンサー技術を用い、微生物と宿主の相互作用をさらに詳細に調べることが挙げられます。また、治療前と治療中におけるマイクロバイオームを構成する微生物群集の変化と菌生存の関連を調べることで、治療奏効性の細菌学的な評価が可能になると期待されます。

参考文献

- 1) Mikasa K, et al. *J Infect Chemother.* 2016; 22 (7 Suppl) : S1-S65.
- 2) Yoshida S, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022; 104 (3) : 115773.
- 3) Mingora CM, et al. *BMC Infect Dis.* 2022; 22 (1) : 246.
- 4) Natalini JG, et al. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21(4): 222-235.