

肺MAC症における 薬物治療継続の マネジメント

肺MAC症の薬物治療は治療開始のタイミングや副作用、薬剤耐性、再発リスクなど留意すべき点が多岐にわたる。また、患者に疾患や治療について正しく理解をしてもらうことも非常に重要である。今回は肺MAC症の治療経験が豊富な佐々木結花氏に、患者に寄り添い、コミュニケーションを深めながら治療を進めていくためのポイントについて解説していただいた。

独立行政法人国立病院機構 東京病院 呼吸器センター呼吸器内科・地域医療連携部長・副臨床研究部長

佐々木 結花 氏



01 肺MAC症の標準治療

肺MAC症の治療継続は難しい

肺非結核性抗酸菌症 (pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: 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) 症は、自然寛解や対症療法で安定する患者さんも存在することから、特に肺NTM症を専門としていない先生方にとっては、治療開始のタイミングの判断が難しいのではないかと考えられます。軽症の段階では治療を躊躇することも少なくないため、専門医への紹介時には既に標準治療の効果が乏しい状態に悪化しているケースも見られます(図1)。

また、肺MAC症の治療では多剤併用化学療法を行うため、副作用などにより治療継続が困難になる場合があります。肺MAC症の治療の現状に関する報告によると、ガイドラインを遵守した治療が行われていたのは13%¹⁾、6カ月を超えて標準治療が遂行されたのは16.9%²⁾であったことから、治療継続の難しさを窺い知ることができます。このような背景から、肺MAC症の治療では①疾患の早期発見、②治療のタイミング、③確実な治療、④服薬支援、⑤体調管理——に着目することが重要だと考えられます(図1)。

標準治療は多剤併用化学療法

治療に当たっては、ガイドラインを把握し遵守する必要があります。海外では、2020年にATS(米国胸部学会)、ERS(欧州呼吸器学会)、ESCMID(欧州臨床微生物感染症学会)およびIDSA

(米国感染症学会)により合同で、肺NTM症の現行治療のマイルストーンとなるガイドライン(以下、2020-国際ガイドライン)が示されています³⁾。本邦では、2008年に日本結核病学会と日本呼吸器学会により合同で「診断に関する指針」⁴⁾および「化学療法に関する暫定見解」⁵⁾が示され、2012年には後者が改訂されました⁶⁾。2023年6月には新たに、日本結核・非結核性抗酸菌症学会と日本呼吸器学会により合同で「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—」⁷⁾が示されています。2020-国際ガイドラインを考慮しつつ本邦における診療の見解が述べられており、実地診療上、大変有意義なものと考えます。

肺MAC症の標準治療はリファンピシン、エタンプトール、クラリスロマイシンによる3剤併用療法で、必要に応じてアミノグリコ

図1 治療開始時の問題点と治療で着目すべきポイント

病巣がある程度軽症のうちに治療をすることがためらわれる

- ① 自然寛解的な状況が報告され、治療開始の判断が難しい。
- ② 対症療法などで安定する症例も多く、標準治療が患者にとって過剰な負担になっているのではないかと感じてしまう症例がある。
- ③ 軽症から治療を開始しても改善せず難治性の肺MAC症となってしまった場合に、次の治療薬がないと思うと積極的に治療を行う方向に進めない症例がある。
- ④ 標準治療が副作用で中断する場合があります、積極的に治療を行う方向に進めない症例がある。

反面

専門医への紹介時、既に標準治療薬でも効果が乏しい病状(悪化)となっている症例がある。

- ① 疾患の早期発見
- ② 治療のタイミング
- ③ 確実な治療
- ④ 服薬支援
- ⑤ 体調管理

シド系抗菌薬を併用します⁷⁾。再発リスクを踏まえ、菌陰性化後も12カ月は治療を継続した方がよいとされています⁷⁾。国内の研究によると、菌陰性化後15カ月以上治療を継続した患者は15カ月未満の患者に比べて再発率が有意に低かったことから、推奨される継続期間よりも治療を3カ月以上延長することで、再発リスクが低下する可能性が示唆されています⁸⁾。

適応症や保険審査状況は常にアップデートを

本邦では2007年以降、リファンピシンやエタンブトール、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、アミカシンなどの肺MAC症に用いる抗菌薬について、適応症が拡大されたり、適応外使用であっても国内外でコンセンサスが得られているために保険審査が通る「審査情報提供事例」になったりしています。クラリスロマイシンは現在では800mg/日まで投与可能ですが、低用量では菌陰性化効果が低い上に耐性化を招く恐れがあるため、最新の情報を確認していただきたいと思います。

標準治療の副作用について、自験例ですが211例を対象に調査したところ、掻痒感・皮疹(18件)、肝機能障害(16件)、視神経障害(7件)、末梢神経障害(7件)、消化器症状(6件)などが認められました。治療薬の中止や変更は46例(21.8%)、63件でした。治療開始時は、各薬剤の副作用やそれによる治療変更・中断の可能性も踏まえて患者さんに説明し、治療中は適切に副作用マネジメントを実施して治療を継続していくことが大切です。

菌塗抹陽性あるいは有空洞例には注意深い経過観察(watchful waiting)よりも治療を開始することを推奨している。本見解でもこの方針を支持するが、その他に、年齢によらず忍容性、基礎疾患、画像所見の推移、菌種などを加味して治療の要否を判断する。」とあり、全身状態を把握し、患者さんと相談することが必要となります。

治療開始前には図2に示す内容を確認しておきましょう。「重症化しやすい画像所見」には空洞病変や嚢胞状の気管支拡張像、気管支周囲に沿って認められる浸潤影や多発性の粒状影などがあります。「副作用を生じやすい背景」には慢性蕁麻疹、脊椎疾患などによるしびれの症状、眼疾患、肝障害、消化器系が弱いことなどがあります。「薬剤感受性」に関しては、NTM(非結核性抗酸菌)には専用の薬剤感受性検査があるため、結核菌用の検査を行わないよう注意してください。

肺NTM症を専門としていない先生方にとっては、専門医に紹介するタイミングの見極めも難しいのではないのでしょうか。専門医に紹介すべき患者さんとそのタイミングを図3に示します。前述の通り、専門医への紹介時点で既に標準治療薬の効果が乏しくなっているケースも少なくありません。治療方針に悩む患者さんのセカンドオピニオンとしての紹介でもかまいませんので、適宜相談していただければと思います。

02 治療開始前に考えること・専門医への紹介

治療は年齢では決められない

治療開始のタイミングですが、前述の新しい「化学療法に関する見解」⁷⁾では、「本邦で多く経験する喀痰塗抹陰性や排菌量の少ない症例、無症状例、空洞を認めない結節・気管支拡張型の軽症例では、治療開始時期については注意深い観察を前提として個別に検討する。2020-国際ガイドライン³⁾では、喀痰抗酸

03 患者さんへの説明

冊子などを用いて分かりやすい言葉で説明

患者さんに対して、肺MAC症という病気や検査、治療などについて分かりやすく説明することは非常に重要です。米国のCHEST誌は患者さん向けのウェブサイトを公開しており、疾患概念や症状、リスク因子、治療法、治療のゴール、治療中における患者さんの自己管理法などを解説していますので、ぜひ参考にしてみてください⁹⁾。

当院ではオリジナルの患者さん向け冊子を作成し、約半年に1回改訂しています。実際に使用していると、患者さんへの説明

図2 治療前に確認しておくこと

患者さんは治療に同意し、望んでいることを前提として

- ① 診断基準に合致した症例か
- ② 重症化しやすい画像所見ではないか
- ③ 治療歴・薬剤感受性はどうか
- ④ 合併症の確認
 - ・副作用を生じやすい背景ではないか
 - ・相互作用のある薬剤を用いていないか
- ⑤ 手術を将来行うべきか

診断基準など

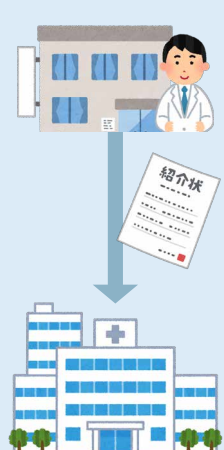
An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases.
Griffith DE et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(4): 367-416.

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. *結核.* 2023; 98(5):177-187.

患者さんの理解を前提として、
菌ごとに定められたガイドラインを用いて薬剤を処方する。

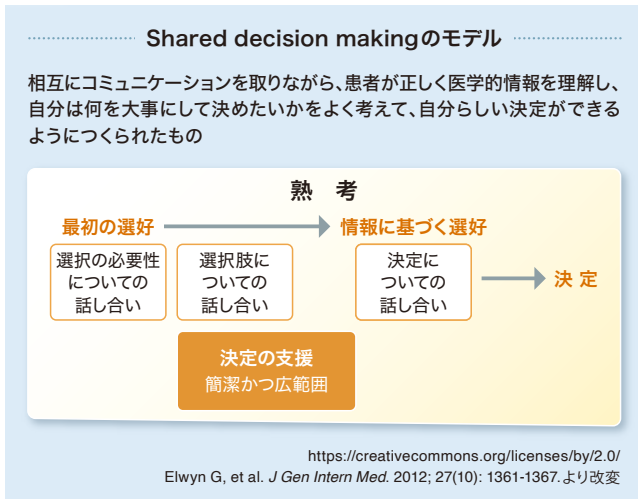
図3 専門医に紹介すべき患者さん・タイミング

- ① 重症例
- ② 有空洞例
- ③ 副作用でも治療を継続したい症例
- ④ ALIS導入
- ⑤ アスペルギルス症合併
- ⑥ 血痰・喀血例
- ⑦ 治療開始後6カ月以上菌陽性



ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

図4 Shared decision makingのモデルに基づく治療の決定



で最も求められるのは理解しやすい平易な言葉の使用であると強く感じます。

治療の説明に際して、患者さんには治療を受けるメリットとリスクを理解してもらう必要があります。治療を受けるメリットには自覚症状や長期予後の改善がありますが、一方で副作用や薬剤耐性、コスト面でのリスクもあります。「長期予後」という言葉を患者さんがうまく理解できない場合もあるため、私は「今後、新薬が登場したときにその薬を受け入れられる体力でいてほしい」と話し、治療への理解を得るようにしています。

対話を重ねて治療を決定

医療者の中には、患者さんにしっかりと治療を受けてもらうために疾患に対する恐怖感を与えるようなメッセージを投げかける方もいます。これにより「ちゃんと診てもらおう」と考えるようになる患者さんがいる一方で、「もうどうせダメなんだ」と治療への意欲を失ってしまう患者さんもいるため、言葉が与える影響をよく考えなくてはなりません。

治療の決定に際しては、「Shared decision making」のモデルに基づき相互にコミュニケーションを取りながら、患者さんが正しく医学的情報を理解し、何を大事にしたいかを考えて自分らしい決定ができるように、医療者が支援するのも1つの方法です(図4)¹⁰⁾。この意思決定モデルでは、患者さんと医療者はまず「選択の必要性」について、次に「選択肢」について話し合います。この時、医療者は患者さんが「決定」を行うのを支援していきます。そしてその「決定」について話し合いをするプロセスをたどり、最終的な決定に至ります。診断をしたからといってその日のうちに治療を開始するのではなく、この意思決定モデルのように患者さんとの対話を重ねて、治療を決定していくことが大切です。

04 患者さんからのよくある質問とその対応例

実地診療における患者さんからのよくある質問に対して答えている内容です。

Q. 菌が入りやすい人はいるのですか

免疫が低下する病気におかかりの方や、免疫を低下させる治療を受けなくてはならない方に、発病するリスクが増すとされています。

ご家族で発病される方もおいでだとお話しすることもあります。

Q. 治療したら治りますか

空洞のある患者さんへ

空洞がある方はない方と比較して、治療が難しいです。そのため、空洞のある方には手術が必要となる場合があります。

空洞のない患者さんへ

治療で菌が消える場合もありますが、再発や再感染が生じることも、まれではありません。

共通してお話しすること

菌が喀痰から消えても体に潜んでいることがありますし、環境から再び感染し、発病することもあります。また、肺には傷が残り、気管支の変形などが生じます。それは消えることはないので、菌が消えることと、胸部X線写真で影が残ること、そのために症状が残ることは、分けて考える必要があります。

Q. 悪化したら酸素ボンベを引いて歩くような生活になるのでしょうか

多くの患者さんから聞かれますが、そうなる患者さんは多くはありません。また、そうならないように治療のご相談をさせていただきます。

Q. これで死ぬこともありますか

この病気だけで亡くなる方は多くはないものの、残念ながらあります。病状はゆっくりした進み方ですが、他の菌が同時に感染したり、合併症があったりすると、治療が難しくなる場合があります。あなたが必ずそうなるとは限りません。多くの患者さんは、天寿を全うされます。

Q. 自分は重症ですか(初診の患者さんより)

本当に重症の患者さんへ

軽くはない状態ではありますが、治療について考えていく必要があって来院されたと思いますので、治療を検討しましょう。

中等症より軽い患者さんへ

重い、重いと思われると、重く感じられます。気持ちの切り替えは難しいですが、緊張せずに治療を始めましょう。

Q. 治療を少し待っても大丈夫ですか

治療の決心がなかなかつかない患者さんも少なくありません。病状から見て治療開始を急ぎたい場合、推測できる治療効果などを説明し、返事を2週間ほど待つ方針とします。治療開始を急がない場合は、1~2カ月間よく考えてもらいます。患者さんが自分の気持ちを反芻し、自分や周囲の状況を観察して、自分のやるべきことを見直す時間を取れるようにすることが重要です。

このように患者さんとのやり取りにおいては、専門的な言葉を使わなくても伝わるように工夫しています。時には、一度自宅に帰ってもらい、病気についてよく考える時間を取ることも必要です。

器具の使用方法や費用への理解が必要

肺 MAC 症の新たな治療薬として、2021年にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液(ALIS)が発売されました。現在、当院ではALISを外来指導で導入しています。ALIS導入時は、①高額療養費制度、②洗浄機の購入と毎日の洗浄、③100%ではない有効性、④副作用への対応——について患者さんの理解を得る必要があります。外来指導を2回にわたって行い、これらについて説明する他、吸入器具の分解・組み立てを実践してもらいます。洗浄機は大きな段ボール箱に入れられて届くので、そのサイズに驚かないよう事前に現物もお見せしています。

当院では、ALISを勧める上で最低限必要な要件を「治療に興味を持ち、話を聞いて対話が成立する」「身の回りのことが自分でできる」としています。その上で、6カ月の標準治療によっても菌陰性化に

至らない患者さん^{*}で、かつ巨大な空洞病変がなくALISと最低2薬剤の標準治療薬の併用が可能なケースを処方対象としています。

当院でALISの説明をしたものの投与に至らなかったケースについて調査したところ、その理由は主に費用(6例)、合併症発症・悪化(4例)、副作用(3例)、吸入指導中の理解不足(医療者側判断、3例)、説明期間中の菌陰性化(2例)、吸入方法の理解困難(2例)などでした。

ALIS継続のコツはこまめな連絡

これまでの経験から、ALISの効果判定は治療開始4~6カ月頃までの喀痰培養陰性化の有無を目安としています。治療継続のコツは、こまめに患者さんと連絡を取り合っ、副作用の対処や器具の使用方法の再確認を行っていくことに尽きます。

ALIS治療中によくある質問を図5にまとめました。「旅行のときは、1~2日なら吸入を休んでリフレッシュしましょう。あまり長く休むと効かなくなるので注意が必要です。」など、患者さんに無理をさせないことを原則にして返答するようにしています。

図5 ALIS治療中によくある質問

吸入中、咳が出たり喉がかゆくなったりします。

ALIS吸入前によくうがいしたり、喉を湿らしましょう。
ALIS吸入中、口に水分がたまったときは、途中でスイッチオフして吐き出しましょう。
途中で休む余裕も必要です。

吸入中、口の中に水分がたまったり、ハンドセット中に薬剤が残ったりします。

吸入中は湯気が出てきて口に水分がたまるので1回吐き出しましょう。
ハンドセット中に薬剤が残っている場合は、吸入器の機能が落ちている場合もあるので、アリケアサポート^{*1}に連絡するか、主治医の先生に連絡しましょう。

6カ月したらやめるんでしょうか？

6カ月でやめなくてはならないという決まりはありません。
悪化したときは早々に中止しますし、有効であれば延長もします。

**旅行に行きたいのですが？
洗浄機を持って行けません。**

数日吸入を休んで、気分転換してみるのも悪いことではありません。^{*2}

**治療に対する意欲を下げないために
状況に応じたアドバイスが大切です**

*1 アリケアサポート <https://arikayce.jp/aricaesupport/>
*2 ALISの用法・用量は電子添文をご確認ください。

肺 MAC 症の治療継続で大切なポイントは、「治療の概観をイメージとして持つ」「ガイドラインを知っておく」「薬剤の副作用を知り、勇気を持って副作用を疑う」「担当医という立場を押し出さず、患者さんから何か言われたら一度は受け入れる」だと考えています。肺 MAC 症の治療に携わる先生方には、分かりやすい言葉で患者さんとコミュニケーションを取りながら、これらのポイントを参考に治療に取り組んでいただければと思います。

※ 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)。

[参考文献]

- 1) Adjemian J, et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(1): 9-16.
- 2) van Ingen J, et al. *Eur Respir J*. 2017; 49(2): 1601855.
- 3) Daley CL, et al. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(4): e1-e36.
- 4) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. *結核*. 2008; 83(7): 525-526.
- 5) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. *結核*. 2008; 83(11): 731-733.
- 6) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. *結核*. 2012; 87(2): 83-86.
- 7) 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. *結核*. 2023; 98(5): 177-187.
- 8) Furuuchi K, et al. *Chest*. 2020; 157(6): 1442-1445.
- 9) CHEST Foundation. MAC Lung Disease, Mapping Your journey. <https://foundation.chestnet.org/wp-content/uploads/2020/12/CHEST-MAC-Lung-Disease-Patient-Infographic.pdf>
- 10) Elwyn G, et al. *J Gen Intern Med*. 2012; 27(10): 1361-1367.