

2021年5月27日(木) オンライン開催

かかりつけ医と専門医の連携で 適切な肺NTM症治療の実現を

司会

パネリスト(五十音順)



藤田 昌樹 先生
福岡大学医学部
呼吸器内科 教授



南宮 湖 先生
慶應義塾大学医学部
感染症学教室 専任講師



根本 健司 先生
根本医院(茨城県常陸太田市)
院長



吉田 志緒美 先生
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

慶應義塾大学医学部教授の長谷川直樹氏は2016年、肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)が国内で増加していると報告した(Emerg Infect Dis. 2016; 22(6): 1116-7)。肺NTM症は、結核菌やらい菌以外の抗酸菌による呼吸器疾患で、その8~9割を肺MAC症が占める。専門医以外には鑑別が容易でなく、治療も長期にわたるため、かかりつけ医と専門医の連携が欠かせない疾患だ。そこで肺NTM症診療のエキスパート4氏に、鑑別のポイントや適切な検査手法、かかりつけ医と専門医の連携のあり方などについてお話いただいた。

肺NTM症が疑われる臨床像

長引く咳では画像検査をまず行う

藤田 初めに、どのような時に肺NTM(non-tuberculosis mycobacteria)症を疑うのか、お話しいただきたいと思います。おそらく、咳や痰を訴える患者さんに最初に接するのは開業の先生がほとんどだと思いますが、根本先生いかがでしょうか。

根本 肺NTM症の症状である咳や痰などは非特異的な所見なので、問診のみで肺NTM症を推測することは難しいと思います。私の場合、咳症状が2週間以上持続していれば胸部X線検査をまず行い、必要に応じてCT検査を追加します。それで中葉舌区を中心に気管支拡張を伴う浸潤像や粒状影が認められれば、肺NTM症を疑います。

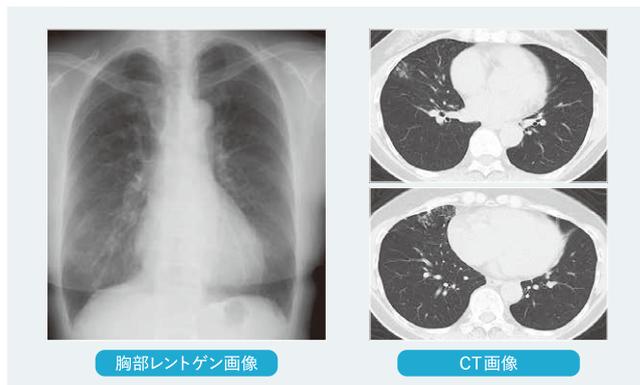
藤田 肺NTM症にあまり詳しくない先生でも鑑別は可能ですか。

根本 呼吸器専門医でなければ鑑別は難しい場合もありますが、過去に中葉舌区を中心とした小結節・気管支拡張型(NB型:nodular-bronchiectasis type)のような典型的な画像所見(図1)を見たことがある先生であれば、非専門医であっても肺NTM症を想定できると思います。もちろん空洞を伴うような症例は専門・非専門を問わず肺抗酸菌症、つまり結核を念頭に置きながら、肺NTM症を考えていく必要があります。最近では、健康診断やCT検診で胸部異常陰影を認めたために来院され、精査

したところ中葉舌区に微細な粒状影を認めたなど、肺NTM症を予期せずに疑う症例も増えている印象があります。そのため、非専門の先生方に肺NTM症の画像所見の特徴を啓発していく必要はあると考えています。

南宮 私も根本先生と同じ意見です。ただ、胸部X線画像では鑑別できないこともあるので、少しでも肺NTM症を含む抗酸菌症が疑われる場合はCT検査の閾値を下げ、間を置かずに実施することも必要だと思います。またフィルム画像でなく、デジタル画像で見られるのであれば、白黒反転させて中葉舌区とその周辺を確認するのも1つの方法です。

図1 小結節・気管支拡張型(NB型)の画像所見(根本氏による)



50代女性。無症状。健診で胸部異常陰影を指摘され来院。喀痰抗酸菌検査は陰性。比較的年齢も若く、専門病院へ紹介。気管支鏡検査を実施。M. aviumを検出し、肺非結核性抗酸菌症と診断。

画像所見に異常があれば喀痰検査を

藤田 肺NTM症の確定診断には複数回の喀痰検査が必要ですが、どのようなタイミングで喀痰検査を依頼されますか。

南宮 画像検査で疑われれば、できるだけ喀痰検査も行うようにしています。

藤田 根本先生は喀痰検査やCT検査の閾値をどのあたりに設定されていますか。

根本 私は開業医ではありますが、CT検査を簡便に行える環境にあるため、閾値は低いかと思います。たとえば、胸部X線検査で少しでも異常があれば胸部CTは撮影します。また、鎮咳剤や吸入剤などに反応がなく咳が遷延していれば、胸部X線検査で異常を認めていなくても胸部CT検査は必ず行います。喀痰検査は画像に異常がなければ行いませんが、画像所見から肺NTM症を疑えば必ず喀痰検査は実施するようにしています。

藤田 吉田先生の施設ではいかがでしょうか。

吉田 もちろん最初は画像検査で確認しますが、当センターには細菌検査室があるので、喀痰検査を積極的に行っています。

藤田 現行の肺NTM症の診断基準でも、画像所見がクライトリアの1つになっています。やはり画像検査で肺NTM症が疑われれば、そのあとに喀痰検査等を追加し、診断するという流れが基本になるということですね。

専門医への紹介のタイミング

まずは専門施設で菌種の評価を

藤田 根本先生、肺NTM症が疑われる場合、開業医の先生方はどのようなタイミングで患者さんを肺NTM症専門医へ紹介すべきだとお考えですか。

根本 肺NTM症の診断は、プライマリ・ケア医でも画像検査や喀痰検査である程度は可能だと思います。しかし治療を導入する前には、治療の適否の最終的な判断や、菌種の同定と薬剤感受性の確認が重要です。したがって、治療介入が必要と考えた時点で肺NTM症専門医へ紹介した方がよいと思います。

藤田 たとえば、NB型で比較的安定していれば、そのままかかりつけ医の先生方が治療を開始するということはあるですか。

根本 かかりつけ医が対応する患者さんは、先生がおっしゃるような症状が軽微で画像所見も軽度な異常しか認めない、比較的安定している患者さんが多いのが現状です。当院では、そうした患者さんにもできるだけ喀痰検査を行っています。喀痰検体が得られないか、喀痰抗酸菌培養検査が陰性のため、確定診断に至らない症例がほとんどです。しかしながら、塗抹検査が陽性となった患者さんは今後の疾患進行が予想されるため早めに紹介としますし、培養陽性で診断となった患者も先ほど述べた理由のため、

たとえNB型であっても専門医の先生に紹介するようにしています。

藤田 南宮先生は紹介を受ける立場として、どのようなタイミングで紹介してほしいとお考えですか。

南宮 私も根本先生の考え方と同じです。プライマリ・ケアの先生方は肺NTM症の経験の有無に違いがあると思いますが、根本先生のように経験がおありの先生でも、初回治療は専門医に紹介されるということで、それは非常に大切な心がけだと思います。現在は菌種の同定のための検査方法が増えています。施設によって導入状況は異なります。そのため、NB型のような軽微で進行が遅い症例でも、治療の方向性を検討する段階ではまず検査方法が十分に揃った専門施設に紹介し、菌種をしっかりと評価することが重要だと思います。

喀痰検査が難しい場合は抗MAC抗体検査を活用

藤田 診断のモダリティという観点では、キャピリア抗MAC (*Mycobacterium avium* complex) 抗体検査が注目されています。南宮先生、この検査について解説していただけませんか。

南宮 キャピリア抗MAC抗体検査は、GPL(Glycopeptidolipid)のコア成分(GPL-core)に対する血清IgA抗体を検出する検査で、肺MAC症の血清診断ツールとして近年確立されたものです。GPLはMAC菌の厚い糖脂質の一部を占めるNTMに特異的な細胞膜成分で、MAC菌以外の他のいくつかのNTMにも含まれています(図2)。そのため、実臨床ではそうした菌種によって検査結果が陽性になる可能性があることは念頭に置く必要があります。

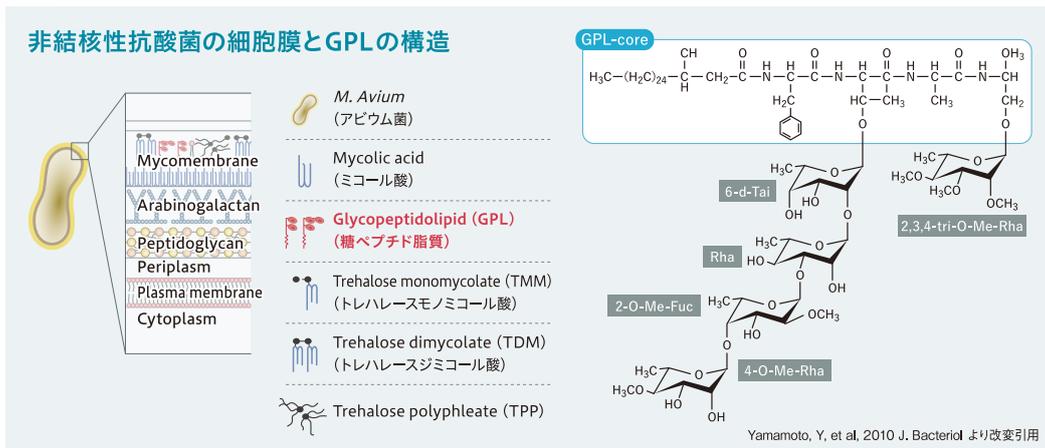
それでも、肺MAC症患者、MAC定着例、肺カンサン症例、結核症例、健常者、それぞれの血清の抗体価を測定し、同検査の精度を評価した検討では、感度92.5%、特異度95.1%と良好な結果が示されています(図3)。その他の国内外の検討でも、特異度に特に優れることが示唆されています。特異度が非常に高く、肺MAC症を疑う臨床所見や画像があり、事前確率が高い症例では、抗MAC抗体検査陽性であれば、肺MAC症の可能性は非常に高いと考えられます。

現行のガイドラインでは、喀痰検査2回陽性が診断基準になっていますが、喀痰検査1回陽性でも同検査陽性であれば、2回陽性という基準と遜色のない精度で診断できる可能性はあると考えています。また、気管支拡張所見や粒状影を認めても喀痰を喀出できない患者さんは一定数おられます。そうした患者さんでも同検査を行っておけば、その後のフォローアップの期間や画像検査の頻度などを考える上での参考にもなると思います。膠原病などで免疫を低下させる治療を行う患者さんでは、肺MAC症を合併している場合、治療経過中に、急に増悪することも多いので、抗MAC抗体の特異度が高いことを鑑みると、肺にMACを疑う所見がある時には、事前に抗MAC抗体を測定しておくことは特に有用と考えられます。

藤田 根本先生は、キャピリア抗MAC抗体検査をどのように活用されていますか。

根本 プライマリ・ケア医としてはまずは結核を否定することが非

図2 GPLはNTMに特異的な細胞膜成分である



Glycopeptidolipid (GPL)は、MAC菌を含む一部のNTMに特異的に存在する細胞膜成分である。抗MAC抗体検査は、GPL-coreに対する血清IgA抗体を検出する検査である。

常に重要なので、喀痰検査を基本的に行い、必ずしもキャピリア抗MAC抗体は測定していません。ただし、喀痰の採取が難しい患者さんではキャピリア抗MAC抗体検査を実施するようにしています。**南宮** 特にコロナ禍の現在は、誘発喀痰を避けたいという施設もあると思います。喀痰検査の代替という意味でも、この検査の有用性は高いと思います。

藤田 病勢が進行するに従って抗MAC抗体が上昇するのではないかとの意見もありますが、経過観察でも有用性を発揮する可能性はありますか。

南宮 キャピリア抗MAC抗体検査は日本で開発されたもので、診断精度に関しては多くの報告がなされてきました。一方、肺MAC症の病勢の評価に関しては、研究結果が徐々に蓄積されていますが、さらに知見を積み上げていくことで、より期待される検査になっていくと思います。このような知見を積み上げていくことで、世界的にもさらに認知度が高まっていくと思います。

藤田 吉田先生の施設では、この検査を活用されていますか。

吉田 はい、活用しています。私も菌量と抗体価の関連については興味を持っています。結核は治療によって菌量が減少しますが、肺NTM症では菌量と病勢の相関がまだはっきりしていません。

せん。長期的な経過観察では、薬剤投与によりGPL-coreの状態と抗MAC抗体価の関連性がどのように変化するか分からないため、今後の検討に私も期待しています。

肺NTM症診療における医療連携の意義

治療開始時は専門医、安定期はかかりつけ医

藤田 次に、かかりつけ医の先生が患者さんを肺NTM症専門医に紹介したあと、両者がどのように連携していくべきかについてお話ししたいと思います。根本先生は役割分担をどのようにお考えでしょうか。

根本 患者さんを専門医に紹介して治療を開始していただいたあと、治療薬の副作用が出やすい最初の1~2カ月は、そのままフォローしていただきます。その後、副作用を認めず、症状等の安定が確認できれば、患者さんを我々かかりつけ医にお戻しいただき、治療を引き継いでいくという連携ができればと思います。また、肺NTM症の治療は基本的に長期に及びますが、遠隔地の患者さんは専門医にアクセスしにくいこともあります。遠くには通院できないという高齢患者さんも増えているので、安定期における経過観察と継続治療は、かかりつけ医として可能な限り対応していきたいと考えています。

藤田 経過観察の過程で、根本先生はどの程度の頻度で画像検査を行いますか。

根本 胸部X線検査が基本になりますが、初めのうちは1カ月に1回で、その後大きな変化がなければ2~3カ月に1回にしています。

藤田 たとえば、クラリスロマイシン、エタンプトール、リファンピシンの3剤併用療法で経過観察をしている患者さんで、症状が悪化したときは専門医に再紹介するのでしょうか。

根本 副作用としての肝障害や視神経炎で薬物療法の再考が必要と考えれば、眼科も含め専門医に一度コンサルトをお願いします。

図3 診断精度が高い抗MAC抗体検査

肺MAC症患者を含む各種患者血清における検査の検証			
	n数	感度 (血清陽性数)	特異度 (血清陰性数)
肺MAC症	106	92.5(98)	7.5(8)
MAC定着	11	9.1(1)	90.9(10)
肺カンサシ症	30	10.0(3)	90.0(27)
結核	77	5.2(4)	94.8(73)
健常者	126	3.2(4)	96.8(122)

Kitada, et al. Clin Diagn Lab Immunol. 2005

肺MAC症とその他の患者(健常者も含む)の血清の抗体価を評価した。MAC定着、カンサシ症、結核患者や健常者では、血清陽性にならないことが分かる。

藤田 南宮先生は紹介を受ける立場として、医療連携をどのようにお考えでしょうか。

南宮 1つの形として、治療を開始して症状が安定し、経過観察になったあとは、プライマリ・ケアを担う施設で3カ月に1回程度フォローアップしていただき、年に1回は専門施設で菌種のチェックなど総合的な評価を行う病診連携ができればと考えています。肺NTM症の治療では、医療連携が今後ますます重要になってくると思います。根本先生のように豊富な経験をお持ちの先生方であれば、しっかり連携をとりながら安定期を診ていただきますし、薬の飲み合わせ等についても情報共有を進めていくことが重要かと思えます。一方、肺NTM症の治療経験があまりない先生方は、安定期のケアだけでも負担を感じるかもしれません。そのような場合は、生活習慣病などの基礎疾患はしっかり診ていただきながら、肺NTM症に関連する診療を私どもにお任せいただくことになるかと思えます。

抗酸菌の喀痰検査の実際と留意点

水道水によるうがいはしない

藤田 ここで、先ほどから話に出ている肺NTM症における抗酸菌の喀痰検査について、吉田先生に解説をお願いします。

吉田 抗酸菌はあらゆる環境に存在します。トイレなどの手洗い場の水道水をはじめ、飲料水供給装置やネブラライザー内などからも抗酸菌が検出されます。したがって、喀痰を採取する際は環境からの混入、汚染に細心の注意を払う必要があります。一般的に、唾液には上気道や口腔内の常在菌が多く含まれるため、一般細菌の喀痰検査では事前に歯磨きやうがいをしてから喀痰を採取します。しかし、水道水には抗酸菌が存在するので、抗酸菌検査では水道水によるうがいはしないようお願いしています。例えば、市販されているペットボトル水を用いて、うがいをするようにお勧めをしています。

また、痰は起床時に出やすいので、早朝に採痰し、そのまま外来に持ってきていただくことが推奨されます。その際、採取する痰はできるだけ多くなどといわれていますが、実際には1mL程度で十分です。さらに、長時間の室温放置は避けていただきたいのですが、痰の採取から受診までの時間が数時間程度であれば、冷蔵の必要はありません。なお、温度管理が必要になる保存や輸送の際は、冷凍では変質する危険性があるので冷蔵をお願いしています。

唾液や粘性痰も検査対象になる

吉田 一般細菌の喀痰検査では、下気道由来の喀痰をそのまま用いることが基本になります。その際、唾液や粘性痰などの膿性部分が少ない検体は、口腔内の雑菌が多い代わりに肺炎などの疾患に起因とされる細菌の菌量が少ないので不適とされ、検体の質の評価指標であるMiller & Jones分類でP2～P3に相当す

る膿性の強い痰を検体とすることが求められています。しかし、抗酸菌症は抗酸菌に対する宿主のアレルギー反応が主因ですから、抗酸菌の菌量が少なくても咳や痰などの症状が出現します。つまり検体中の菌量と病態は相関しません。抗酸菌の培養検査は、喀痰をあらかじめアルカリなどの溶液で処理して雑菌の発育を抑えます。さらに、遠心操作により喀痰中の菌を回収しますので、塗抹検査で菌体が確認されないような喀痰であっても、菌の検出が可能です。ですから、当院の抗酸菌検査では、唾液も粘性痰も検査対象にしています。

実際に、当センターで2017～2020年に検査した肺MAC症患者905例の解析でも、MAC菌が検出された検体の73.5%が、血痰や唾液、粘性痰、膿性部分が3分の1以下(Miller & Jones分類P1)の痰でした(図4)。さらに、この結果を塗抹検査の結果と照合したところ、膿性痰でなくても培養には十分な菌量が存在していることが確認されました。塗抹陰性で培養陽性だった検体が全体の36.1%を占め、唾液では半数以上が、Miller & Jones分類M1の粘性痰では4割以上が塗抹陰性、培養陽性でした。

肺抗酸菌症の空洞病変には 10^{8-9} 個程度の菌が存在するとされる一方で、NB型肺NTM症では菌量が少ないと推察されています。しかし、そのような患者さんから出される膿性部分が少ない喀痰でも、菌が存在する可能性を常に念頭に置く必要があります。塗抹検査は培養検査よりも感度が低いので、喀痰中の菌を確認するためには培養検査を併用することが重要になります。検体が膿性痰でなくても検査に値することを認識し、それらを適正に前処理して培養検査を行い、菌が発育したならば菌種の同定検査をオーダーしていただければと考えます。さらに、菌種が分かった時点で、薬剤の感受性検査を追加する心がけが重要だと思えます。

* * *

藤田 本日のディカッションでは、①肺NTM症が疑われる場合はまず画像検査で中葉舌区を中心とする病変を確認すること、②専門医への紹介は初回治療の開始時あるいは治療変更時に考慮すること、③その過程ではかかりつけ医の先生方と専門医の

図4 唾液や粘性痰でもMAC菌の検出は可能

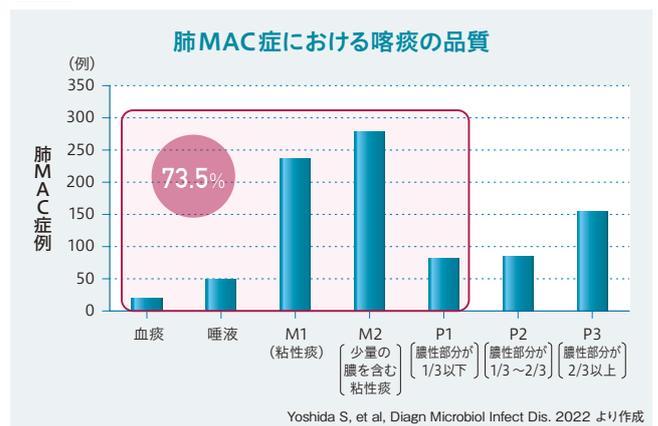
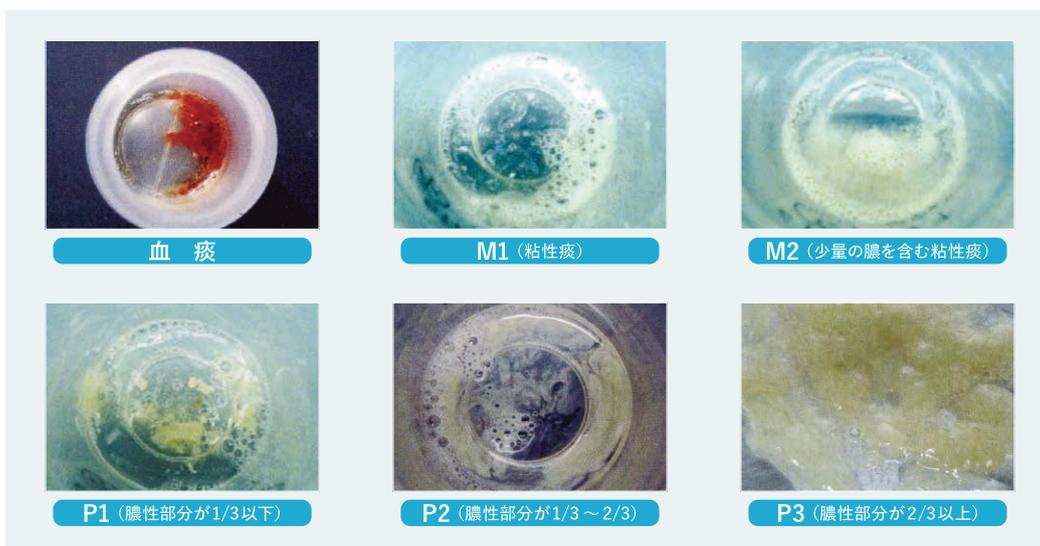


図5 Miller & Jones分類別に見た喀痰の品質 (吉田氏による)



連携が非常に重要になること——などをご提言いただきました。また吉田先生からは、抗酸菌の喀痰検査では膿性痰でなくても、唾液や粘性痰も検査対象になり、陽性率も高いため、喀痰検査に培養検査を積極的に併用する必要があることをご解説いただきました。最後に一言ずつご意見、感想などをお願いします。

根本 肺NTM症診療に携わる呼吸器内科や感染症科の先生方は現在、新型コロナウイルス感染症に対しても最前線に対応されご苦労されています。そのため、先生方のご負担を少しでも軽減するために、肺NTM症診療はわれわれかかりつけ医がしっかりサポートしていきたいと思えます。

吉田 抗酸菌症はまだわからない部分が多い疾患ですが、検査

する側の立場として、患者さんや先生方にお役立ていただけるデータを正確にお示しし、抗酸菌症の管理の一助になるよう努めていきたいと思えます。

南宮 肺NTM症の増加が確認されており、医療現場における認知度も高まっています。患者さんにより良い治療を提供できるように、かかりつけ医の先生方との連携をより拡充していきたいと考えています。

藤田 幸いにも、非結核性抗酸菌症に対する新しい薬剤も開発されています。病診連携の推進を通じて、この難しい疾患に対応していきたいと思えます。本日は、たいへん貴重なディカッションをすることができました。ありがとうございました。

肺MAC症の診断と治療の新たな糸口 ゲノムワイド関連解析で疾患感受性遺伝子変異を同定

南宮 湖 先生

日常臨床では、肺NTM症は宿主因子が病態に関与していると指摘されているが、その詳細は明らかにされていない。そこで、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により宿主因子の特定を試みた。

ヒトの遺伝子上には、数百万の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism:SNP)があることが知られている。GWASとは、ある患者集団と一般集団のSNPの変異を網羅的に比較する手法である。世界初の肺MAC症の日本人集団を対象とした本検討では、16番目の染色体上にゲノムワイド関連解析の有意水準($P < 5.0 \times 10^{-8}$)を満たすSNPが同定された(Namkoong H. et al. Eur Respir J. 2021)。その機序については解析中だが、

日本人集団だけでなく、欧米人などの他人集団でも同様の結果が得られたため、肺MAC症のリスク因子の1つである可能性が推察された。

GWASで同定される1つのSNP変異が疾患に及ぼす影響は不明な部分も多く、生活習慣への介入や生活指導にすぐに結びつくわけではない。しかし、こうした知見を積み重ね、生物学的意義やリスク因子を相乗・相加的に組み合わせることで、病態の理解と新たな診断・治療の方向性を見いだせる可能性がある。この解析結果が、肺MAC症の隠れた生物学的なパスウェイの特定やリスク因子の層別化につながることを願っている。