

Table 2 Symptoms on first visit to the medical institution

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
1. Respiratory symptoms	91 (48.7%)	25 (33.8%)	48 (31.4%)
2. Other than respiratory symptoms	32 (17.1%)	15 (20.3%)	59 (38.6%)
3. Health checkup or contacts examination	33 (17.6%) 7	10 (13.5%) 1	8 (5.2%) 0
4. Diagnosed with TB while on treatment for non-tuberculous diseases	29 (15.5%)	27 (36.5%)	35 (22.9%)

Table 3 Bacterial and radiological findings

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
Smear Positive	140 (74.9%)	56 (75.7%)	118 (77.1%)
Smear Negative	47	18	35
Culture positive (any specimen)	170	65	134
Drug resistance			
MDR	7	0	1
SM	21	5	7
INH	16	4	3
RFP	7	0	0
Extrapulmonary TB	9	2	8
Miliary TB	5	1	6
Cavitary lesion	105 (56.1%)	25 (33.8%)	46 (30.1%)

MDR: multi-drug resistance, SM: streptomycin, INH: isoniazid, RFP: rifampicin

Table 4 TB treatment and course during hospitalization

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
Initial treatment	174	66	127
Retreatment	12	8	23
Unknown	1	3	3
Standard regimen with PZA	148 (79.1%)	41 (55.4%)	30 (19.6%)
Standard regimen without PZA	26	20	93
Other regimen	9	9	25
On DOT	161	68	98
Adverse effects of antituberculous drugs	66 (35.3%)	29 (39.2%)	38 (24.8%)
Change or stop of regimen	38 (20.3%)	26 (35.1%)	42 (27.5%)
Death on discharge	8 (4.3%)	10 (13.5%)	54 (35.3%)

PZA: pyrazinamide, DOT: directly observed therapy

Table 5 Result of QFT test for active TB patients with positive culture

	Younger group ≤ 64 years (N=166)	Early elderly group 65–74 years (N=57)	Late elderly group ≥ 75 years (N=108)
Positive	130	43	70
Doubtful	17	9	18
Negative	12	2	17
Indeterminate	7	3	3
QFT positive rate	78.3%	75.4%	64.8%
QFT negative rate	7.2%	3.5%	15.7%

QFT: QuantiFERON

Table 6 P values of statistical analysis among 3 groups by χ^2 -test

Factor	Younger vs Early elderly	Younger vs Late elderly	Early elderly vs Late elderly
PS 3 and 4	0.0400*	<0.0001*	<0.0001*
Albumin <3.0 g/dl	0.0058*	<0.0001*	0.1192
Without serious underlying diseases	<0.0001*	<0.0001*	1.0000
With respiratory symptoms	0.0379*	0.0013*	0.3477
Diagnosed with TB while treated for non-tuberculous diseases	0.0004*	0.0949	0.0388*
Positive sputum smear	1.0000	0.7026	0.8675
Cavitary lesion	0.0015*	<0.0001*	0.5458
Adverse effects of antituberculous drugs	0.5705	0.0443*	0.0304*
Change or stop of regimen	0.0164*	0.1258	0.2795
Death	0.0131*	<0.0001*	0.0005*
QFT positive rate	0.7134	0.0178*	0.2472
QFT negative rate	0.5271	0.0285*	0.0205*

*5% significant

考 察

近年日本の結核罹患率は順調に低下しており、低蔓延国に向かっている。しかし2008年の統計によると70歳以上の高齢者が全結核の48.9%を占めその割合は増加傾向である。85歳以上では割合ばかりでなく新登録者数も増加している¹⁾。わが国よりも罹患率の低い先進国でも、高い東アジアでも高齢者人口の上昇に伴い高齢者結核の割合が増加している²⁾⁶⁾が、わが国ほどではない。

高齢者人口が増加していることに加え、1900~1950年頃の日本は欧米先進国に後れて結核の高蔓延状態にあり、罹患率500以上のいわゆる国民病の時代であった。これは古い過去の話ではなく、今高齢となっている世代の人々が若年期であった約60年前のことである。したがって現在において70代、80代の結核菌感染率はすこぶる高く、これに加齢による免疫低下が重なったことが高齢者結核が諸外国よりもめだつ原因である。この特殊な状況は時間経過が解決すると思われる一方で結核の状況は時代とともに変化し、日本の社会や医療の抱えている問題を反映しており、今後も高齢者の結核の問題は続くと考えられる。高齢者結核の臨床は若年層の結核と異なる経過をとることが多く、医療者、患者双方に不安が強い。

WHO（世界保健機関）の定義では、65歳以上を高齢者とし、65~74歳を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者、85歳以上を末期高齢者としている。日本の行政では同様に前期高齢者、後期高齢者に線引きしているため、今回はこれに従い65歳未満を非高齢者群、65~74歳を前期高齢者群、75歳以上を後期高齢者群とした。

先進諸国では1980年代から結核における高齢者の割合が増加し、若年者と高齢者の結核の臨床像の違いについては多くの検討がある^{7)~9)}。Pérez-Guzmánらのメタア

ナリシスでは、発熱、発汗、咯血、空洞形成、ツ反陽性を呈することが少なく、血清アルブミン値や血中リンパ球数の低下を認め、呼吸困難を高頻度に認めることを示し、これらの所見は加齢そのものでも説明できるため、鑑別診断に際してはより結核を念頭におかなければならないと結論している⁹⁾。本検討では、A)、B)、C)3群間の入院時状況すなわちPSや栄養状態、合併症の有無は明らかに年齢の交絡因子であり、すでに3群には分布の差がある。

医療機関受診時の症状では呼吸器症状の割合は高齢になるほど少なく、非呼吸器症状のみの割合が増加する。後期高齢者では呼吸器症状は31.4%、非呼吸器症状のみは38.6%で、呼吸器症状を訴えて受診した患者は3分の1のみであったことを認識すべきである。接触者健診を含む健康診断で発見されることは少なく、他疾患治療中または観察中に発見されることは前期高齢者で最も多かった。早期に発見し早期に治療開始することが、患者の予後を良くし周囲への感染を防ぐための決め手である。高齢者施設での結核対策が検討され^{10)~12)}、入所時の健診、定期健診が奨められている。高齢者結核の診断の遅れは、受診の遅れよりも診断の遅れが上回っている¹³⁾との報告や、施設での結核発見の契機で最も多いのは、咳と発熱である¹²⁾との報告がある。CT画像、結核菌核酸増幅診断、迅速培養法、Interferon-gamma release assaysなど診断技術は近年高度に進歩しており、従来の方法のみならずこれらを駆使して早期診断に努める必要がある。未治療の陈旧性結核病変は発病のリスクが大きく、潜在性結核感染(LTBI)の治療が奨められる。米国では不活動性病変や治療所見を有しているツ反陽性者は、結核に進行する危険性が高いグループのひとつとして結核感染状態をより積極的に治療している¹⁴⁾。日本でも今後の取り組みが期待される。

入院時に喀痰塗抹陽性例の割合は差がなかったが、空洞病変は高齢者群で有意に少なかった。高齢者でも80%以上に標準治療が開始されているが、後期高齢者へのPZAの投与（A法）は少なかった。抗結核薬による副作用の出現はむしろ後期高齢者群で少なかったが、治療薬の中断や変更は3群中最も多かった。高齢者では抗結核薬の副作用自体よりも全身状態の影響により中断や変更を要したものと思われた。佐々木らは高齢者の抗結核薬の肝障害の出現率がPZAの有無によらず高いこと¹⁵⁾、山本らは高齢者の肝障害出現の危険因子として、HCV抗体陽性、投与前の肝機能異常、isoniazid投与量を挙げている¹⁶⁾。今回検討した高齢者結核患者の入院時体重は低く、測定できない場合も多かった（前期高齢者：45例49.2±8.0 kg、測定不可29例、後期高齢者：80例45.3±11.5 kg、測定不可73例）。抗結核薬の投与量は、体重（INH5 mg/kg：最大量300 mg、RFP10 mg/kg：最大量600 mg、EB15 mg/kg：最大量750 mg）¹⁷⁾や全身状態に留意して、調節を考慮する必要がある。

高齢者の結核は抗結核薬だけでは改善しない場合が多い。入院治療中にADLを低下させないように、栄養療法¹⁸⁾や褥瘡¹⁹⁾、廃用症候群防止のためのリハビリテーション²⁰⁾²¹⁾を早期から併用するなど、結核治療へのバックアップが必要と思われた。死亡退院は高齢になるほど多く²²⁾、後期高齢者では35.3%で約半数が結核死であった。退院後のPSやQOLの変化は検討すべき知見であるが、今回は検討しておらず、さらなる観察と研究が必要である。

今回の対象患者の一部で治療開始前2週間以内に実施した活動性結核患者のQFTの結果を比較した。本検査は結核感染の診断の目的で実施されるが、活動性結核の補助診断として利用する場合もある²³⁾。今回のQFT結果では、後期高齢者での陽性率は非高齢者、前期高齢者よりも有意に低かった。活動性結核の補助診断としてのQFTの有用性については免疫低下や陳旧性結核などの問題がありさらなる検討を要する。

最近われわれがよく経験する高齢者結核のパターンは、患者は食欲不振やADLの低下に気づき医療機関を受診するも、非特異的な症状や画像所見のため結核の診断がつきにくく、発熱を契機に肺炎として入院し、種々の一般抗菌薬が投与されるも十分な改善が得られず、最終的には検痰によって結核菌が陽性で診断され治療が開始されるといったものである。この間の診断の遅れは1カ月以上で、PSは大きく低下する。結核治療を開始してもADLの低下は止められず、予後はさらに不良となる。高齢者の結核発病は、その診断や治療が困難である^{24)~26)}ことを認識したうえで、早期に診断し治療を開始することが最も重要である。治療にも限度はあるが、予後を見

通して治療計画を立て、ADLの改善に努める必要がある。今後も高齢者社会は避けられない。結核医療も老年医学を取り入れてゆくべきである。

本研究は平成21年度国立病院機構ネットワーク共同臨床研究「高齢者結核実態調査と治療マニュアル作成と宿主要因解析」の一環として実施した。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：「結核の統計2009」。結核予防会，東京，2009，7.
- 2) 山岸文雄：高齢者結核。結核。2004；79：481-486.
- 3) 米丸 亮：高齢者結核の現状と治療法。化学療法の領域。2009；25：1905-1911.
- 4) 布施 閔，竹田雄一郎，豊田恵美子，他：高齢者肺結核患者において治療完遂不能を予測する因子についての検討。結核。2007；82：803-808.
- 5) Davies PDO：TB in the elderly in industrialized countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2007；11：1157-1159.
- 6) Lee JH, Han DH, Song JW, et al.: Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. J Korean Med Sci. 2005；20：784-789.
- 7) Morris CDW：Pulmonary tuberculosis in the elderly. a different disease? Thorax. 1990；45：912-913.
- 8) Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, et al.: Tuberculosis in young adults and the elderly, a prospective comparison study. Chest. 1994；106：28-32.
- 9) Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. Chest. 1999；116：961-967.
- 10) 宍戸真司，星野育之，石川信克，他：高齢者施設における結核発病実態。結核。2003；78：691-697.
- 11) 大森正子，和田雅子，御手洗聡，他：老人保健施設入所者の結核対策—リスクマネージメントの視点で。結核。2006；81：71-77.
- 12) 大森正子，和田雅子，吉山 崇，他：老人保健施設における結核の早期発見に影響する要因。結核。2003；78：435-442.
- 13) Ohmori M, Ozasa K, Mori T, et al.: Trends of delays in tuberculosis case finding in Japan and associated factors. Int J Tuberc Lung Dis. 2005；9：999-1005.
- 14) ATS/CDC: Targetted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：S 221-247.
- 15) 佐々木結花，山岸文雄，八木毅典，他：高齢者肺結核症例の問題。結核。2007；82：733-739.
- 16) 山本吉章，林 誠，宮川慶子，他：高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関与する危険因子の検討。結核。2008；83：457-463.
- 17) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」，南江堂，東京，2009，71-87.
- 18) 永田忍彦，松永和子，若松謙太郎，他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究。

- 結核. 2009; 84: 611-616.
- 19) 新藤直子, 荒尾敏広, 小澤竜三, 他: 結核患者に発生する褥瘡の分析. リハビリテーション医学. 2005; 42: S300.
- 20) 後藤正樹, 幸田 剣, 田島文博: 廃用症候群を治すには; 現状と問題点. 総合リハ. 2009; 37: 295-299.
- 21) 中澤 信: 老人医療のトータルケア 医師, リハビリの視点から. 医療. 2009; 63: 39-42.
- 22) 川崎 剛, 佐々木結花, 西村大樹, 他: 死亡退院した肺結核症例52例の検討. 結核. 2009; 84: 667-673.
- 23) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 2006; 81: 393-397.
- 24) 山口泰弘, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 高齢者肺結核の臨床所見の特徴についての検討. 結核. 2001; 76: 447-454.
- 25) 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, 他: 当院における超高齢者結核の特徴. 結核. 2004; 79: 297-300.
- 26) 加治本章, 石川信克: 第78回総会シンポジウム「高齢者の結核対策」. 結核. 2004; 79: 55-58.

—————Original Article—————

CLINICAL INVESTIGATION AMONG ELDERLY PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Emiko TOYOTA, Kazuko MACHIDA, Naohiro NAGAYAMA, Akira YAMANE,
Kosaku KOMIYA, Saburo ITO, Junichi SUZUKI, Fumihiko KASHIZAKI,
Masahiro SHIMADA, Yoshinori MATSUI, Masahiro KAWASHIMA, Nobuharu OHSHIMA,
Junko SUZUKI, Haruyuki ARIGA, Kimihiko MASUDA, Hirotohi MATSUI,
Atsuhisa TAMURA, Shinji TERAMOTO, Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA,
Shunsuke SHOJI, Akira HEBISAWA, and Yutsuki NAKAJIMA

Abstract [Objectives] We discussed the factors which may confuse diagnosis and treatment of tuberculosis (TB) in elderly patients, in order to improve the situation.

[Subjects and Methods] 414 patients who were hospitalized for active tuberculosis in Tokyo National Hospital were divided into three groups according to their ages (in years): less than 65, 65 to 74, and greater than 75. The three groups were compared in terms of performance status (PS), serum albumin level (whether over 3 g/dl or not), underlying diseases, symptoms at onset, sputum smear findings for acid-fast bacilli, presence or absence of cavitory lesion, regimen of treatment, adverse reaction to medications, and treatment outcome.

[Result] The older group had significantly poorer PS (3 or 4), lower albumin level, more complications, a larger proportion of non-respiratory to respiratory symptoms, less cavity formation, less likelihood of continuing to take drugs regularly and higher mortality. It is supposed that these characteristics are mostly due to the aging itself.

[Conclusion] Diagnosing and treating active tuberculosis

among elderly people is difficult because of nonspecific and thus confusing findings due to other diseases or aging. Delay in diagnosis and start of treatment makes prognosis of their TB poorer. To improve this situation we should keep a high index to TB and make better use of novel diagnostic technologies. For satisfactory treatment that allows maintenance of a high level of activity of daily life, it is necessary to pay more attention to such aspects as nutrition and rehabilitation and to offer appropriate supports.

Key words: Elderly patients with tuberculosis, Aging, Performance status, Hypoalbuminemia, QFT positive rate

National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Emiko Toyota, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: etoyota-in@tokyo-hosp.jp)

肺 *Mycobacterium xenopi* 症の 11 例と本邦報告 18 例の検討

¹松井 芳憲 ¹田村 厚久 ¹長山 直弘 ¹赤司 俊介
¹荒木 孝介 ¹木村 裕樹 ¹島田 昌裕 ¹鈴木 純一
¹加志崎史大 ¹川島 正裕 ¹有賀 晴之 ¹鈴木 純子
¹大島 信治 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔 ¹寺本 信嗣
¹山根 章 ¹永井 英明 ¹赤川志のぶ ¹豊田恵美子
¹庄司 俊輔 ²中島 由槻

要旨：〔目的〕当院における肺 *Mycobacterium xenopi* 症の臨床的特徴について検討する。〔対象および方法〕2000年から2008年に当院で肺 *M. xenopi* 症と診断された11例について、背景因子、画像所見、薬剤感受性、治療、予後などについて後ろ向きに検討を行った。〔結果〕症例は男性10例、女性1例、平均年齢55.1歳であった。基礎疾患（重複あり）としては、肺結核後遺症6例、慢性閉塞性肺疾患4例、糖尿病2例であり、基礎疾患がないのは2例であった。画像所見では陰影いずれも上肺野優位の分布を示し、拡がりは、両肺5例、片側肺のみ6例（右5例、左1例）で、全例で空洞性病変を伴っていた。7例でLVFXの薬剤感受性検査が施行されており全例感受性であった。治療は、化学療法を施行されたのが8例でINH+RFP+EBが5例、INH+RFP+CAMが2例、RFP+EB+CAMが1例であった。化学療法の治療期間は、16.4±12.8カ月（4～36カ月）であった。治療終了時、画像上の改善4例、悪化2例、不変5例であり、菌陰性化は6例に認められた。画像所見と排菌所見を合わせた最終的な効果判定は、改善3例、悪化2例、不変6例であった。〔考察〕今回の検討では、肺 *M. xenopi* 症は本邦において稀であるが内科的治療のみでは効果が不十分な症例が多かった。LVFXは今回使用されていた症例はなかったが感受性良好なことから治療薬の1つとして考慮すべきと考えられた。

キーワード：非結核性抗酸菌症、*Mycobacterium xenopi*、肺アスペルギルス症、レボフロキサシン

緒 言

Mycobacterium xenopi（以下 *M. xenopi*）はRunyon分類Ⅲ群の遅発育型抗酸菌に分類される非結核性抗酸菌である。アフリカツメガエル的一种 *Xenopus laevis* の皮膚の傷から分離されたことから *M. xenopi* と命名され、1959年にSchwabacherにより初めて人への感染が報告された。英国やフランスなどの欧州地域やカナダにおいては、本菌種は非結核性抗酸菌症の原因菌として *M. avium* complex (MAC) 症に次いで2番目に多い菌種であるが、本邦や米国においては稀とされている。本邦では文

献的には、1984年にTsukamuraら²⁾によって報告されて以後、18症例の報告がある^{2)~12)}。今回われわれは、2000年から2008年までの期間に当院で経験した11症例の肺 *M. xenopi* 症を提示し、過去の報告例とあわせて文献的考察を加えて報告する。

研究対象と方法

2000年から2008年の9年間に当院において、2008年の日本結核病学会・日本呼吸器学会の診断基準¹³⁾を満たし、肺 *M. xenopi* 症と診断された11症例を対象とした。同定検査は、遺伝子診断によるマイクロプレート固相

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科、²同呼吸器外科

連絡先：松井芳憲，独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
 (E-mail: yoshi-matsui@nifty.com)
 (Received 1 Mar. 2010/Accepted 9 Apr. 2010)

DNA-DNA hybridizationを使用し、薬剤感受性検査は1%小川培地を用いた標準法を使用した。化学療法は、連続して少なくとも2カ月以上投与された薬剤を治療薬剤とし、1剤でも投与されていた期間は治療期間とした。効果判定は、画像の改善かつ喀痰の菌陰性化を得られたものを改善とし、画像の悪化かつ菌陰性化を得られなかったものを悪化とし、両者いずれにも合致しないものを不変とした。

成 績

自験例11例の内訳 (Table 1) は、男性10例、女性1例、平均年齢55.1歳 (25~79歳) であった。喫煙者は

10例、多量の飲酒者は4例であった (重複あり)。診断時の症状は、咳嗽・喀痰が3例、咳嗽・喀痰・発熱が4例、健診発見の無症状が4例であった。基礎疾患 (重複あり) としては、肺結核後遺症6例、慢性閉塞性肺疾患4例、糖尿病2例、担瘤状態2例であり、基礎疾患がないのは2例であった。自験例と本邦の報告 (Table 2) を合わせた29例では、年齢 58.7 ± 13.2 歳 (25~79歳)、男性26例、女性3例、症状は、呼吸器症状を有するものが21例 (72%)、発熱12例 (41%)、無症状が8例 (28%) であり症状を有するものが多くみられた。基礎疾患は、肺結核後遺症13例 (45%)、悪性新生物の既往7例 (24%)、慢性閉塞性肺疾患6例 (21%) に多くみられた。

Table 1 Clinical characteristics of our eleven cases

Case	Age	Sex	Pack-year	Symptom	Underlying diseases and complications	Aspergill- losis	Radiograph
1	25	M	0	(-)	(-)	(-)	rt upper lobe cavity and nodular pattern
2	33	F	8	(-)	(-)	(-)	rt upper lobe cavity
3	51	M	26	cough, pyrexia, sputum	PE	(+)	upper lobe cavity bilaterally
4	55	M	15	cough, sputum	TB sequelae	(+)	lt upper lobe cavity and rt upper lobe nodular pattern
5	57	M	30	cough, pyrexia, sputum	TB sequelae	(+)	lt upper lobe cavity and rt upper lobe nodular pattern
6	65	M	53	(-)	PE, DM	(+)	rt upper lobe cavity and infiltrate
7	66	M	100	cough, sputum	PE, RA, DM (PSL 7mg)	(+)	upper lobe cavities and nodular pattern bilaterally
8	67	M	47	cough, pyrexia, sputum	TB sequelae	(+)	rt upper lobe cavity
9	69	M	100	cough, pyrexia, sputum	TB sequelae, lung cancer (op)	(-)	rt upper lobe cavity and infiltrate
10	74	M	75	(-)	TB sequelae, PE, Pancreatic cancer	(+)	lt upper lobe cavity and nodular pattern
11	79	M	41	cough, sputum	TB sequelae	(+)	rt upper lobe cavity and lt upper lobe nodular pattern

PE: pulmonary emphysema, TB: tuberculosis, DM: diabetes mellitus, RA: rheumatoid arthritis, PSL: prednisolone
lt: left, rt: right

Table 2 Clinical characteristics of previous case reports in Japan

Case	Year	Age	Sex	Pack-year	Symptom	Underlying diseases and complications	Radiograph	Ref. No.
1	1984	63	M	*	cough, sptum, fever	*	lt upper lobe cavity and bilateral infiltrates	2)
2	1993	54	M	70	cough, sptum, fever	TB sequelae, rectal ca	rt upper lobe cavity and infiltrate	3)
3	1994	61	M	*	cough, sptum, fever	gastrectomy	lt upper lobe cavity and infiltrate	4)
4	1994	54	M	*	cough, fever	TB sequelae	rt upper lobe cavity and infiltrate	4)
5	1996	66	M	48	cough, sptum, fever	PE	rt upper lobe cavity and lower lobe infiltrate	5)
6	1998	42	M	40	(-)	(-)	rt upper lobe cavity	6)
7	2000	51	M	40	(-)	hypertension	rt upper lobe cavity	7)
8	2003	40	M	40	cough	(-)	rt upper lobe cavity	8)
9	2003	45	M	27	cough	pneumothorax	rt upper lobe cavity and infiltrate	8)
10	2004	69	M	63	cough, sptum	TB sequelae, PE	rt upper lobe cavity	9)
11	2004	53	M	83	cough, appetite loss	TB sequelae	bilateral upper lobe cavities and infiltrates	9)
12	2004	72	M	25	cough, sptum, fever	TB sequelae, sigmoid ca	bilateral upper lobe cavities and infiltrates	9)
13	2004	68	M	0	cough, sptum	<i>Mycobacterium kansasii</i>	rt upper lobe cavity and nodular pattern	9)
14	2005	74	M	*	cough, fever	MDS	lt upper lobe cavity and pleural effusion	10)
15	2007	74	M	*	cough, fever	TB sequelae	rt upper lobe cavity and infiltrate	11)
16	2007	47	F	*	(-)	(-)	lt upper lobe cavity	11)
17	2007	62	F	*	cough, sptum	lung cancer	cavity and infiltrate	11)
18	2008	68	M	20	(-)	TB sequelae, pneumothorax	rt upper lobe cavity and nodular pattern	12)

MDS: myelodysplastic syndrome, ca: carcinoma

職業は、本邦報告例では記載がなく自験例のみであるがデスクワーク5例、機械・空調整備関係が4例、運送業1例、建築業1例であり粉塵曝露者に比較的多くみられた。画像所見では陰影の部位は、両側5例、右側5例、左側1例であり、全例に上肺野優位な分布を認め空洞性病変 (*M. xenopi* 症由来6例、肺結核後遺症由来5例) を認めた。他の所見としては、小葉中心性の結節影が6例、浸潤影が2例に認められた。自験例を含めた本邦報告29例では、全例に上肺野に空洞性病変を認めた。他所見としては、浸潤影12例 (41%)、結節影8例 (27%) であった。また、病側部位は本邦例で右側16例、両側8例、左4例、不明1例であり右側優位な傾向が認められた。合併症として肺癌の合併が1例、肺アスペルギルス症 (菌球形) の合併が8例 [うち肺結核後遺症は5例、慢性閉塞性肺疾患4例 (重複あり)] に認められた。自験例の薬剤感受性検査 (Table 3) は、9例に施行されており、耐性はisoniazid (INH) 2例、rifampicin (RFP) 4例、ethambutol (EB) 8例、streptomycin sulfate (SM) 3例、kanamycin (KM) 4例に認められた。また7例でlevofloxacin (LVFX) の感受性検査が施行されており全例感受性であった。観察期間 (平均±標準偏差) は、44±27カ月 (12~85カ月) であった。治療としては、化学療法を施行されたのは8例でINH+RFP+EBが5例、INH+RFP+clarithromycin (CAM) が2例、RFP+EB+CAMが1例であった。またアスペルギルス合併に対してitraconazole (ITCZ) が2例、肺癌合併に対して手術1例であった。化学療法を行った8例の治療期間は16.4±12.8カ月 (4~36カ月) であった。自験例を含めた本

邦報告例 (Table 4) でみると、29例中24例に化学療法が施行されておりRFP+EBを含む治療が行われていたものが17例 (71%) であった。各種薬剤の使用頻度では、RFP 24例 (100%)、INH 23例 (96%)、EB 18例 (75%)、CAM 10例 (42%)、SM 6例 (25%) であった。一方、薬剤感受性検査は29例中18例に施行されており、感受性ありはRFP 10例 (56%)、INH 10例 (56%)、EB 1例 (5.6%)、CAM未施行、SM 12例 (67%) であった。自験例の結果としては、画像では改善4例、悪化2例、不変5例であり、菌陰性化は6例に認められた。菌陰性化を認めた4例で化学療法が施行されており、治療期間は平均10.2±4.0カ月 (6~15カ月) であった。残り2例は、手術とITCZにて菌陰性化が得られていた。最終的な効果判定は、改善3例、悪化2例、不変6例であった。過去の本邦18例では死亡1例、不変1例、改善15例と良好な結果であった。

考 察

M. xenopi は、発育に28℃以上の温度を必要とする偏性好熱性細菌で43~45℃の温度が発育に最適である。遅発育型抗酸菌のうち43~45℃で発育するのは本菌のみとされている¹⁴⁾。*M. xenopi* は温かい水道水、貯留水から分離されることがあり、米国における病院内集団発生事例では病院の温水タンク内で*M. xenopi* が発育、増殖したことが原因とされている¹⁵⁾。肺*M. xenopi* 症は、本邦ではこれまで散発的に症例報告がされているにすぎず、多数例をまとめて検討した文献は認められていない。そこで、今回当院で経験した11症例と過去に本邦で報告

Table 3 Clinical course of our eleven cases

Case	Therapy	Duration (mo) ^(A)	Drug susceptibility ^(B)						Outcome
			INH	RFP	EB	SM	KM	TH	
1	HREZ (2 mo) → HRE (16 mo)	1	(0.1)S·(1)S	(10)S·(50)S	(2.5)R·(5)R	(20)S·(200)S	(25)S·(100)S	(25)S·(50)S	Improved
2	HREZ (2 mo) → HR + CAM (9 mo)	1	(0.2)S·(1)S	(40)S	(2.5)R	(10)S	(20)R	(20)S	No change
3	HREZ (2 mo) → HR (2 mo)	(+)	*	*	*	*	*	*	No change
4	HREZ (2 mo) → HRE (34 mo)	(+)	(0.2)R·(1)S	(40)S	(2.5)R	(10)S	(20)S	(20)S	Progress
5	ITCZ 200 mg/day	(+)	(0.2)S·(1)S	(40)R	(2.5)R	(10)R	(20)R	(20)S	No change
6	ITCZ 200 mg/day	24	*	*	*	*	*	*	No change
7	RE + CAM (12 mo)	(+)	(0.2)S·(1)S	(40)S	(2.5)R	(10)R	(20)R	(20)S	No change
8	HR + CAM (6 mo) → EM (6 mo)	(+)	(0.1)R·(1)S	(10)R·(50)S	(2.5)R·(5)R	(20)S·(200)S	(25)S·(100)S	(25)S·(50)S	Progress
9	Operation	1	(0.2)S·(1)S	(40)R	(2.5)R	(10)R	(20)R	(20)S	Improved
10	HRE (36 mo)	62	(0.2)S·(1)S	(40)S	(2.5)S	(10)S	(20)S	(20)S	Improved
11	HRE (8 mo)	7	(0.2)S·(1)S	(40)R	(2.5)R	(10)S	(20)S	(20)S	No change

*: not described, mo: month

H: INH (isoniazid) R: RFP (rifampicin) E: EB (ethambutol) Z: PZA (pyrazinamide)

CAM: clarithromycin ITCZ: itraconazole EM: erythromycin

(A) Duration until culture conversion (B) Ogawa method (S: susceptible, I: intermediate, R: resistant)

Table 4 Clinical courses of previously reported cases in Japan

Case	Therapy	Duration ^(A)	Drug susceptibility ^(B)						Outcome
			INH	RFP	EB	SM	KM	TH	
1	No treatment	(-)	0.1R 10S	25R	5R	20S	100S	40S	Died
2	HR + SM + OFLX (*)	*	S	S	R	S	S	S	Improved
3	HRE (6mo) → HR + CS + KM + CAM (*)	3 mo	0.1R · 1S	10R · 50S	2.5R · 5S	20R	25R	50S	Improved
4	HR + SM (*)	3 mo	0.1S	10S	5R	20R	25R	25R	Improved
5	HR + SM (*)	1 mo	*	*	*	*	*	*	Improved
6	HRE (120 mo) → Ope → RE + CS + CAM (24 mo)	120 mo	0.1R · 10S	5I	2.5R	S	S	S	Improved
7	Ope → HRE + SM (3 mo) → HRE (3 mo)	(-)	*	*	*	*	*	*	Improved
8	Ope → HRE (3 mo)	(-)	I	S	I	S	S	S	Improved
9	HRE (10 mo) → Ope → RE + TH (6 mo)	10 mo	R	S	I	S	S	S	Improved
10	HREZ (2 mo) → HRE (*)	2 mo	*	*	*	*	*	*	Improved
11	HRE (16 mo)	1 mo	*	*	*	*	*	*	Improved
12	HRE (3 mo) → RE + CAM (22 mo)	21 mo	*	*	*	*	*	*	Improved
13	HRE (10 mo) → RE + CAM (15 mo)	(+)	*	*	*	*	*	*	No change
14	HREZ (1 mo) → HR + SM (*)	4 mo	0.2S	40S	2.5R	R	20S	S	Improved
15	HRE + CAM (*)	*	*	*	*	*	*	*	Improved
16	*	*	*	*	*	*	*	*	*
17	HRE + CAM (*)	*	*	*	*	*	*	*	Improved
18	RE + CAM + SM (6 mo) → Ope → HR + CAM + SM (12 mo)	6 mo	R	R	R	S	S	S	Improved

*: not described, Ope: operation

SM: streptomycin OFLX: ofloxacin CS: cycloserine KM: kanamycin TH: ethionamide

(A) Periods until culture conversion (B) Ogawa method (S: susceptible, I: intermediate, R: resistant)

された18例の詳細を呈示し、海外の報告と背景因子、画像所見、薬剤感受性、治療、予後などについて比較検討を行った。

肺 *M. xenopi* 症の臨床的特徴としては、Varadiらの総説(48報告1255例)¹⁶⁾によれば、年齢は59歳、性別は男性(80%)に多くみられ、肺の基礎疾患は肺結核後遺症24%が最も多く、慢性閉塞性肺疾患20%、肺癌3%であり、自覚症状は咳嗽69%、体重減少37%、発熱23%であった。これらに関しては、本邦例においてもほぼ同様の結果であった。また、当院で経験した11例ではアスペルギルスの合併が8例(肺結核後遺症5例)に認められた。原因としては、空洞病変を呈することにより局所の破壊による感染防御能の低下や気流の停滞によりアスペルギルスの増殖に好都合の環境であったことによるものと推測される。職業に着目すると機械・空調整備関係が4例、建築業1例、運送業1例で11例中6例に粉塵吸入の関与があり、感染において粉塵も関与している可能性が推測された。

画像上の特徴としてVaradiら¹⁶⁾の報告では、空洞性病変が68%、結節影16%、浸潤影13%であり、分布は上葉が74%と多く、中葉・舌区1%、下葉1%であった。また、海外の文献において病側の頻度の報告はみられず原因は明らかではないが、本邦例では右側優位な傾向が認められた。上肺野に空洞性病変を呈する点では、本邦・海外例において同一であったが、本邦例において浸潤影

や結節影の頻度が高かった。

肺 *M. xenopi* 症の治療に関しては国によって異なる見解が示されており、標準的の化学療法が未だ確立されていないのが現状である。British Thoracic Society (BTS) は、RFP+EBの2年間投与を推奨し¹⁷⁾、ATS/IDSAはRFP+EB+マクロライド系の菌陰性化後12カ月の治療を推奨している¹⁸⁾。日本結核病学会では、RFP、EB、ethionamide (TH) およびSM、KM、enviomycin (EVM) に感受性を示すものが多いことから、RFP+EBにSMまたはTHを追加する治療を推奨している¹⁹⁾。治療に関してHIV陰性のMAC、*M. malmoense*、*M. xenopi* 症223人におけるBTSの無作為比較試験では、INH+RFP+EBとRFP+EBを比較し、全体ではINH+RFP+EBで治療失敗や再発は少なかったものの死亡率が高い結果であったが、*M. xenopi* 42例に限ると両者で再発率、死亡率で有意差が認められずRFP+EBを推奨するとの結果であった²⁰⁾。また、Jenkinsらの肺 *M. xenopi* 症42例の報告²¹⁾においてもINH+RFP+EBとRFP+EBとで治療失敗、再発率、死亡率に有意差は認めていない。これらの報告からINHの有効性については否定的な見解が多く、基本的にはRFP+EBを主軸とした治療が推奨されている。CAMに関しては、マウスの実験でINH+RFP+EBよりもCAM単剤もしくはCAMを含んだ化学療法のほうが *M. xenopi* の殺菌作用が強かったと報告されている²²⁾。Jenkinsらは²³⁾臨床的にみてINH+RFP+EBよりもRFP+EBにCAMやciprofloxacin

(CPFX)を併用したほうが有効であり、総合的にみて同等に有効であると報告している。自験例を含めた本邦報告例では、RFP+EBを含む治療が約7割を占めており比較的良好な結果であった。Varadiらは¹⁶⁾、各種薬剤ごとの使用の有無での成功率を比較し、ニューキノロン系薬剤を使用した群が有意に成功率が高く、INH、アミノグリコシド系薬剤を使用しなかった群が成功率が高かったと報告している。非結核性抗酸菌症の薬剤感受性試験に関しては、ATS/IDSAではMAC症に対するCAMおよび*M. kansasii*症に対するRFP以外は臨床的意義が疑問視されているが、患者が治療に反応しない場合や再発した場合には有用とされている¹⁸⁾。自験例を含めた本邦報告例では、29例中18例に薬剤感受性試験が施行されており、RFPは多くが感受性であったが、EBに関しては耐性を多く認め、単独では有効性に問題があると考えられた。しかしEBの作用発現機序として抗酸菌の細胞壁構成を阻害することが知られており²⁴⁾、EBの有効例においては薬物透過性に抵抗を示す細胞壁を阻害することにより、他薬剤の細胞壁透過性を増強させる効果があった可能性が示唆される。また、薬剤感受性試験を行った中でRFP・INHともに感受性が7例、RFP・INHともに耐性が5例認められ、*M. xenopi*における薬剤耐性は大きく2群に分かれることが推測された。なお、自験例7例においてLVFXの感受性検査で全例感受性を認められたが投与例はなかった。本邦のニューキノロン系薬剤ではofloxacinの1例のみであったが有効であった³⁾。また、自験例ではITCZのみで1例に菌陰性化を認めた。理由として詳細は不明であるが、菌量が少ないという菌側の要因やITCZのCYP 51阻害作用により*M. xenopi*の発育が抑えられた可能性が考えられる。

予後に関してAndrejakらは²⁵⁾、136例(56例は無治療、80例は化学療法施行)の肺*M. xenopi*症において36カ月の追跡調査で80例の患者(58.8%)は死亡し、生存期間の中央値は16カ月(10~22)であったと報告しており、非結核性抗酸菌症のなかでも肺*M. xenopi*症は比較的前後不良であると考えられている。自験例では、改善3例、不変~悪化8例と芳しい結果ではなかったが、過去の本邦18例では死亡1例、不変1例、改善15例と良好であった。本邦例では、観察期間が短く治療中の症例が多いことを反映しているためと考えられる。

外科治療は、Langらは²⁶⁾、肺*M. xenopi*症は再発が多く、治療遷延例や再発例などでは外科治療も考慮すべきと述べている。自験例を含めた本邦29例中6例で手術が行われ全例予後は良好であった。これは、MAC症同様に化学療法のみでの根絶は難しく外科治療と内科治療の集学的治療が有用であるという考えに基づいているものと思われる。

なお、最近*M. xenopi*と同様に遅発型抗酸菌であり発育温度(42℃)やコロニーの肉眼的性状など非常に類似している菌である*Mycobacterium heckeshornense*(以下*M. heckeshornense*)と*M. xenopi*の鑑別が問題となっている。両者の鑑別にはミコール酸パターンの解析や16S rDNA遺伝子解析が必要とされている²⁷⁾。また、*M. heckeshornense*の標準株(DSMZ 44428)では、低濃度(0.1 µg/ml)INHでは耐性、RFP・SM・EBで感受性であるが、*M. xenopi*の標準株(ATCC 19250)では、低濃度(0.1 µg/ml)INHとEBでは耐性、RFP・SMで感受性であることも鑑別に有用という報告もある²⁸⁾。自験例の11例はすべて遺伝子解析を行っておらず、*M. heckeshornense*が混在していた可能性がある。ただし薬剤感受性試験を行った9例中8例がEB耐性であったことから、*M. xenopi*が多くを占めているものと思われる。

以上、当院で経験した11例に国内・外の文献的考察を加えて肺*M. xenopi*症の臨床像を検討した。治療については一定の見解はなく、慢性の経過をとり予後は芳しくないが、現段階における推奨化学療法としては、RFP+EB+マクロライド系薬またはニューキノロン系薬であり約2年間もしくは菌陰性化後12カ月のうち長い治療期間を選択することが現時点では望ましいものと考えられる。また、外科治療と内科治療の集学的治療が可能であればより望ましいと考えられる。

文 献

- 1) Schwabacher H: A strain of mycobacterium isolated from skin lesions of a cold-blooded animal, *Xenopus laevis*, and its relation to atypical acid-fast bacilli. *J Hyg (Lond)*. 1959; 57: 57-67.
- 2) Tsukamura M, Sekine K, Yokota A, et al.: Lung infection due to *Mycobacterium xenopi*. Report of first case in Japan. *Mycrobiol Immunol*. 1984; 28: 123-7.
- 3) 寺嶋 毅, 梅田 啓, 坂巻文雄, 他: *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の1例. *結核*. 1993; 68: 653-6.
- 4) Terashima T, Sakamaki F, Hasegawa M, et al.: Pulmonary infection due to *Mycobacterium xenopi*. *Intern Med*. 1994; 33: 536-9.
- 5) 白山玲朗, 濱田 薫, 成田 亘, 他: 初期悪化をきたした非結核性抗酸菌症(*Mycobacterium xenopi*症)の1例. *日胸疾会誌*. 1996; 34: 1035-9.
- 6) 川村光夫, 草彌芳明, 下出久雄, 他: 希な非結核性抗酸菌症(*Mycobacterium xenopi*)の1切除例. *日呼吸会誌*. 1998; 36: 86-9.
- 7) 佐藤雅昭, 池 修, 和田洋己, 他: 切除標本のDNA-DNA hybridizationで*Mycobacterium xenopi*感染症と診断された一症例. *日呼外会誌*. 2000; 14: 703-7.
- 8) 山崎泰宏, 藤内 智, 西垣 裕, 他: *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の2例. *日呼吸会誌*. 2003; 41: 556-60.
- 9) 南 誠剛, 鈴木克洋, 坂谷光則, 他: *Mycobacterium xenopi*

- 肺感染症の4症例. 結核. 2004 ; 79 : 313-20.
- 10) 小畑 司, 千葉朝彦, 末永厚久, 他: *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の1例. 医学検査. 2005 ; 54 : 273-8.
 - 11) 阿部桂子, 山里将也, 大谷すみれ, 他: 液体培地 (MGIT) で特異ないが粟状の培養形態像を認めた肺 *Mycobacterium xenopi* 症の3例. 臨床病理. 2007 ; 55 : 1080-3.
 - 12) 大坂喜彦, 渡邊幹夫, 菊地 健, 他: *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の1切除例. 日胸疾会誌. 2008 ; 67 : 671-7.
 - 13) 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: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 525-6.
 - 14) 山崎泰宏: *Mycobacterium xenopi*. 日本胸部臨床. 2004 ; 63 : 188-90.
 - 15) Costrini AM, Mahler DA, Gross WM, et al.: Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi*. Am Rev Respir Dis. 1981 ; 123 : 104-9.
 - 16) Varadi RG, Marras TK: Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 ; 13 : 1210-8.
 - 17) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines. 1999. Thorax. 2000 ; 55 : 210-8.
 - 18) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
 - 19) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核. 1998 ; 73 : 599-605.
 - 20) Research Committee of the British Thoracic Society: First randomized trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001 ; 56 : 167-72.
 - 21) Jenkins PA, Campbell IA, Research Committee of the British Thoracic Society: Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardized treatment. Respiratory Medicine. 2003 ; 97 : 439-44.
 - 22) Lounis N, Truffot-Pernot C, Bentoucha A, et al.: Efficacies of clarithromycin regimens against *Mycobacterium xenopi* in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 3229-30.
 - 23) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al.: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. Tuberculosis. 2008 ; 63 : 627-34.
 - 24) Belanger AE, Besra GS, Ford M, et al.: The *emb* AB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. Proc Natl Acad Sci. 1996 ; 93 : 11919-24.
 - 25) Andrejak C, Lescure FX, Pukenyte E, et al.: *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: A multicentric retrospective study of 136 cases in North East France. Clinical and radiological features, treatment and outcome. Thorax. 2009 ; 64 : 291-6.
 - 26) Lang LL, Offred C, Pimpec BF, et al.: Pulmonary resection for *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. Ann Thoracic Surg. 2001 ; 72 : 1877-82.
 - 27) Roth A, Mausch H, Schonfeld N, et al.: Description of *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov. J Clin Microbiol. 2001 ; 39 : 3023-4.
 - 28) 鹿住裕子, 菅原 勇, 和田雅子, 他: 2症例から細菌学的に同定された *Mycobacterium heckeshornense* について. 結核. 2006 ; 81 : 603-7.

Original Article

REVIEW OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM XENOPI* INFECTION CASES:
11 CASES OF OUR OWN AND 18 OTHER CASES REPORTED IN JAPAN

¹Yoshinori MATSUI, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Shunsuke AKASHI,
¹Kousuke ARAKI, ¹Hiroki KIMURA, ¹Masahiro SHIMADA, ¹Junichi SUZUKI,
¹Fumihiko KASHIZAKI, ¹Masahiro KAWASHIMA, ¹Haruyuki ARIGA, ¹Junko SUZUKI,
¹Nobuharu OHSHIMA, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hirotohi MATSUI, ¹Shinji TERAMOTO,
¹Akira YAMANE, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Emiko TOYOTA
¹Shunsuke SHOUJI, and ²Yutsuki NAKAJIMA

Abstract [Objective] To investigate clinical features of patients with pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection treated at our hospital.

[Subjects and Methods] We diagnosed 11 cases of *M. xenopi* infection at Tokyo National Hospital between 2000 and 2008 and recorded the drug susceptibility, patient characteristics, radiographic findings, treatments given and clinical courses. Eighteen other Japanese cases from the literature were discussed along with our findings.

[Results] The cases of *M. xenopi* infection at our hospital consisted of 10 men and 1 woman with a mean age (\pm SD) of 55.1 ± 19.4 years. Among the patients, 10 were smokers, 4 were heavy drinkers, and 6 had sequelae of pulmonary tuberculosis as an underlying disorder. Four patients had chronic obstructive pulmonary disease and 2 had diabetes mellitus, while there were 2 patients who had no underlying disease. All cases had radiographic opacities, predominantly found in the upper lung region, and cavernous lesions. These findings were demonstrated in both lungs in 5 patients, in the right lung only in 5 patients and in the left lung only in 1 patient. Concurrent aspergillosis was observed in 8 patients. The bacterial isolates from 7 cases were tested for drug sensitivity to levofloxacin (LVFX) and were found to be susceptible. *M. xenopi* disease was treated in 5 cases with INH+RFP+EB, in 2 cases with INH+RFP+Clarithromycin (CAM), and in 1 case with RFP+EB+CAM. Concurrent aspergillosis was

treated with itraconazole in 2 cases. One patient underwent surgery for lung cancer. The duration of treatment was 16.4 ± 12.8 months (range, 4–36 months). The radiographic findings were improved in 4 cases, deteriorated in 2 and unchanged in 5. *M. xenopi* was eradicated bacteriologically in 6 cases. The combination of radiographic and bacteriological findings indicated improvement in 3 cases, no change in 6 and deterioration in 2.

[Discussion] The review of our cases disclosed that medical treatment alone was not sufficient in most cases for the control of clinical *M. xenopi* infection as reported overseas. Although we did not use LVFX for treatment, LVFX might be recommended for the treatment since all isolates tested proved to be susceptible to LVFX.

Key words: Non-tuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium xenopi*, Pulmonary aspergillosis, Levofloxacin

Departments of ¹Respiratory Medicine, and ²Chest Surgery, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Yoshinori Matsui, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.

(E-mail: yoshi-matsui@nifty.com)

肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か？

— 2回接種の認可で十分かを検証する

Are 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine required?



大石和徳(写真) 永井英明

Kazunori Oishi¹ and Hideaki Nagai²

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター¹, 国立病院機構東京病院呼吸器科²

◎23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV23)の再接種が、わが国においても2009年10月に承認された。本ワクチンの効果が5年間程度とされることから、高齢化社会を迎えたわが国においても今後のPPV23複数回接種についての議論の余地がある。

Key word : 23価肺炎球菌ワクチン, 複数回接種, 安全性, 免疫原性

23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV23)は、わが国において1988年に薬事承認された。この際に、再接種・追加接種をしてはならない旨が添付文書に記載された。本ワクチンが承認販売されている38カ国中、再接種が承認されていないのは日本だけであったが、この問題が2009年10月18日にやっと解決された。本稿ではPPV23の再接種承認に至った経緯、今後の複数回接種の必要性について検証する。

わが国におけるPPV23の位置づけ

肺炎球菌はもっとも重要な呼吸器病原性菌である。本菌はグラム陽性双球菌で多糖体(ポリサッカライド)からなる莢膜に覆われており、この莢膜ポリサッカライド(CPS)には、すくなくとも93の莢膜血清型が存在する。肺炎球菌感染症の病型の主体は、菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症(invasive pneumococcal diseases: IPD)と菌血症を伴わない肺炎(non-bacteremic pneumonia)であり、成人における肺炎球菌感染症の大半は後者である。この肺炎球菌感染症に対する感染防御において、その中心的役割を果たして

いるのが血清型特異的な抗CPS IgGによる補体依存性のオプソニン活性である。PPV23は成人において血清型特異的液性免疫を誘導し、肺炎球菌感染症を予防する。

65歳以上の高齢者に対するPPV23の定期接種化を実現しているアメリカではその接種率が58%に達しているのに対し(Dr. Nourti 私信, 米国CDC)、わが国における同年齢層の接種率はいまだ7.8%と低い。本ワクチンがこれまでにわが国で普及しなかった理由として、①わが国における肺炎球菌感染症の疫学情報が不十分であること、②本感染症の主体を占める菌血症を伴わない肺炎に対する臨床効果のエビデンスがなかったこと、③本ワクチンに対する公費補助がなく、任意接種であったこと、などがあげられる。

再接種承認の経緯

2002年以降、わが国においてPPV23の高齢者に対する接種率が徐々に増加するにつれて、臨床現場では本ワクチンの再接種承認を求める声が高まってきた。すなわち、本ワクチンの初回接種による臨床効果の持続期間が約5年間とされている

表 1 肺炎球菌ワクチン再接種に関するアンケート調査

質問事項		人数(%)
所属施設における肺炎球菌ワクチンの接種	総対象者数：385	
	はいと回答した数	290(75.3)
	いいえ、あるいは無回答の数	95(24.7)
再接種禁忌が理由で初回接種を差し控えたか	対象者数：290	
	はいと回答した数	144(49.7)
	いいえ、あるいは無回答の数	146(50.3)
再接種を実施したか	対象者数：290	
	はいと回答した数	46(15.9)
	いいえ、あるいは無回答の数	244(84.1)
再接種承認が必要と思うか	対象者数：290	
	はいと回答した数	252(86.9)
	いいえ、あるいは無回答の数	38(13.1)

ことから、再接種を希望する高齢者(とくに慢性呼吸器疾患患者)が増加したのであった。

このような背景から PPV23 再接種の問題を解決すべく、2008 年から厚生労働省班会議“ワクチンの有効性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究”(班長：神谷 齊)による、わが国における、①肺炎球菌ワクチン再接種アンケート調査の実施¹⁾、②再接種の安全性・免疫原性に関する医師主導の臨床研究が開始された。2009 年 8 月には「日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会」名で“肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン”を日本感染症学会ホームページ上で公表した²⁾。2009 年 9 月には、このガイドラインと③肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会からの国内 3 学会の連名による厚生労働大臣への要望書を提出した。

これらの一連の問題解決に向けたアプローチから、厚生労働省は 2009 年 10 月 18 日に本ワクチンの再接種の承認を決定した。改訂された添付文書には、本剤の再接種を行う場合には再接種の必要性を慎重に考慮したうえで、前回接種から十分な間隔を確保して行うこととされている。

わが国における再接種のエビデンス

1. 再接種の実態と安全性

著者らは 2008 年度に日本呼吸器学会、日本感染症学会の評議員(代議員)以上に対し、肺炎球菌ワクチン再接種アンケート調査を実施した(表 1)¹⁾。その結果、調査対象者の医師 290 名のうち 86.9%

が再接種は必要と認識しており、その 15.9%が再接種を実施した経験があった¹⁾。また、再接種が禁忌であるという理由から、初回接種を控える経験をした医師が約半数に及んでいたことも判明した。この事実は、前述したわが国における PPV23 ワクチンの普及に影響していたと考えられる。

一方、再接種を実施した調査対象者 46 名のうち 4 名から再接種に伴う副反応の報告があった。その内訳は、注射部位の局所的腫脹が 2 例、発疹、筋肉痛、倦怠感は各 1 例であった。1 例では 10 cm 以上の腫脹も経験されていたが、アナフィラキシーなど重篤な副反応の報告はなかった。

さらに、前述の国立病院機構東京病院で PPV23 の初回接種後 5~6 年が経過した慢性肺疾患患者 50 症例(平均 76.4 歳)を対象として実施した“再接種の安全性・免疫原性に関する医師主導の臨床研究”(2009 年 8~11 月実施)において、12%に接種後 1 週間以内の一過性の発熱、8~65%に局所の腫脹・発赤が認められた³⁾。しかし、すべての症状・所見は無治療で、再接種 6 日以内にすべて消失した。また、アナフィラキシーショックを含む重篤な副反応は認められなかった。

2. 再接種の免疫原性

前述の臨床研究における慢性肺疾患患者 40 例の血清中の主要 4 血清型に対する特異 IgG 抗体濃度(再接種前、1 カ月後)は、血清型 6B では(1.41, 2.57 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 14 では(4.22, 7.32 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 19F は(2.94, 5.67 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 23F は(1.45, 2.95 $\mu\text{g/ml}$)であった³⁾。PPV23 の

再接種 1 カ月後には、接種前に比較して有意に上昇していた。また、初回接種時と再接種時の接種前後の抗体濃度の増加比を比較したところ、再接種時の特異 IgG 抗体応答の低下は初回接種時の 3~36%にとどまることが示された。PPV23 に含まれる CPS は T 細胞非依存性抗原であることから、再接種時のブースター効果が期待できない。しかし、今回の慢性肺疾患を対象とした臨床研究から、PPV23 の再接種により初回接種にほぼ匹敵する特異 IgG 抗体産生が期待できることが判明した⁴⁾。

PPV23の複数回接種

わが国においても、PPV23 再接種による海外の成績と同等の安全性と免疫原性に関する成績が得られた。しかし、国内外を通して PPV23 の再接種による臨床効果のエビデンスは、いまだないのが現状である。このためアメリカ ACIP は、65 歳以上の免疫能が正常で肺炎球菌ワクチン接種後 5 年以上経過し、かつ前回接種が 65 歳未満であった場合には再接種を推奨しているものの、それ以後の複数回接種については言及していない⁵⁾。

一方、肺炎球菌感染症が高頻度なアラスカ原住民においては、55 歳以上の成人に対し 6 年ごとの PPV23 の接種が推奨されており⁶⁾、イギリスでも無脾症あるいは脾機能不全、慢性腎疾患患者では 5 年ごとの再接種が推奨されている⁷⁾。また、ドイツ、フランス、オーストリア、スイスなども、ハイリスクの成人に対する複数回接種が承認されている。これらの国々では複数回接種の安全性と免疫原性より推定されるワクチン効果から、ハイリスク者の複数回接種を決定したと考えられる。わが国における平均寿命は 2007 年時点で、男性 79.00 歳、女性 85.81 歳であり、65 歳の時点からは男性で 14 年、女性で 20 年の免疫原性の維持が必要となる。初回接種による血清特異抗体の維持期間は 5 年間程度とされるが、血清型や宿主によっては 3 年未満の場合もある⁸⁾。さらに、再接種による血清特異抗体の維持期間の検討はいまだなく、わが国の高齢者において一体何回の PPV23 接種が必要かを算定することは困難である。しかし理論的には、わが国の 65 歳以上の高齢者におい

ても PPV23 の複数回接種は必要である。また、その安全性、免疫原性が確認されれば、複数回接種の承認も可能と考えられる。

わが国におけるPPV23の肺炎予防効果のエビデンス

これまでに蓄積された多くの肺炎球菌ワクチンの臨床試験において、免疫不全のない高齢者における菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症に対する予防効果が報告されているものの、すべての原因による肺炎の予防効果は明らかになっていない⁹⁾。しかし、これまでに肺炎球菌ワクチンが成人肺炎の重症度、死亡リスクを低下させる効果が報告されており、成人の肺炎に対しては発症予防より重症化阻止ワクチンとしての意義があると考えられる¹⁰⁻¹¹⁾。

最近になって Maruyama らは、わが国における 1,006 名の高齢者介護施設入居者(ほぼ 100%がインフルエンザワクチン接種を受け、平均年齢約 85 歳)を対象とした PPV23 の臨床効果に関する二重盲検無作為コントロール試験を実施し、世界ではじめてとなる肺炎球菌性肺炎に対する発症予防効果、肺炎球菌性肺炎による死亡数の減少効果を明らかにした¹²⁾。PPV23 接種により、すべての肺炎および肺炎球菌肺炎の頻度がそれぞれ 44.8%、63.8%減少した。また、肺炎球菌性肺炎による死亡はプラセボ群で 35.1% (13/37)、PPV23 接種群で 0% (0/14)であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0105$)。一方、すべての肺炎による死亡には、両群間での有意差を認めなかった。

一方、著者らはこれまでに厚生労働省班会議(班長:岡部信彦)事業として、インフルエンザワクチン定期接種下の 65 歳以上の 786 名の高齢者に対する、PPV23 接種の臨床効果および肺炎医療費効果に関するオープンラベル無作為比較試験を実施した¹³⁾。この臨床研究においても、75 歳以上の高齢者、自立歩行困難な高齢者においてすべての肺炎の発症頻度、入院頻度の有意な減少を認めた。また、全研究参加者において、接種後 1 年間のワクチン費用を含むすべての肺炎の有意な医療費削減効果が明らかになった。

おわりに

わが国における PPV23 の接種率は 7.8% と低迷しているものの 2010 年 4 月までに、公費負担を行う地方自治体は 224 カ所の市区町村(全国の 12% を占める)となり、着実に増加していることも事実である。今後、わが国で明らかになった高齢者における PPV23 接種による肺炎予防効果、肺炎医療費の削減効果のエビデンスから、高齢者における PPV23 の定期接種化(公費補助)の実現が急務である。また、今後の複数回接種の承認のために、安全性・免疫原性のエビデンスを蓄積する必要がある。

文献/URL

- 1) 大石和徳・他：肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究。日本呼吸器学会雑誌, **48** : 5-9, 2010.
- 2) 日本感染症学会(肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会)：肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン。2009. http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/pneumococcus_vaccine.pdf
- 3) 永井英明, 大石和徳：23 価肺炎球菌ワクチン再接種の安全性と免疫原性に関する研究。平成 21 年度予防接種に関する医師研修会研究発表資料。2010. pp.119-121.
- 4) Torling, J. et al. : Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated with pneumonia. *Vaccine*, **22** : 96-103, 2003.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Prevention of pneumococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, **46**(RR-8) : 1-24, 1997. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4608.pdf>
- 6) Walker, F.J. et al. : Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin. Infect. Dis.*, **40** : 1730-1735, 2005.
- 7) Department of Health, NHS : Chapter 25 : Pneumococcal (updated 6 April 2010). In : Immunisation against infectious disease—'The Green Book'. 2010. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_115268.pdf
- 8) Chen, M. et al. : Comparative immune responses of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.*, **14** : 139-145, 2007.
- 9) Jackson, L. A. and Janoff, E. N. : Pneumococcal vaccination of elderly adults : new paradigms for protection. *Clin. Infect. Dis.*, **47** : 1328-1338, 2008.
- 10) Fisman, D. N. et al. : Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complication, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, **42** : 1093-1101, 2006.
- 11) Johnstone, J. et al. : Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, **167** : 1938-1943, 2007.
- 12) Maruyama, T. et al. : Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*, **340** : c1004, 2010.
- 13) 大石和徳・他：65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果に関する検討。厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症事業)「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書。2009. pp.85-90.

* * *

II型呼吸不全の診断と治療(神経筋疾患, 結核後遺症を含む)のすすめかた

松井芳憲・永井英明

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科/まつい・よしのり ながい・ひであき

はじめに●

呼吸不全とは, 呼吸機能障害のための動脈血ガス(特に O_2 と CO_2)が異常値を示し, そのために正常な機能を営むことができない状態である. 動脈血ガスの異常とは室内気吸入で $PaO_2 \leq 60$ Torr である. また, 室内気吸入で $60 \text{ Torr} < PaO_2 \leq 70 \text{ Torr}$ を準呼吸不全と定義している. 呼吸不全の病態としては, 拡散障害・換気血流不均等・肺胞低換気・シャントの4つの機序が単独および複雑に関連し発生している. 呼吸不全の期間により, 呼吸不全状態が1ヵ月未満持続する急性呼吸不全と1ヵ月以上持続する慢性呼吸不全に分けられており, $PaCO_2$ が 45 Torr 未満のI型呼吸不全と $PaCO_2$ が 45 Torr 以上のII型呼吸不全に群別されている. 本稿では, この中で肺胞低換気によるII型呼吸不全の代表である肺結核後遺症および神経筋疾患(筋力低下が遠位筋に著明な神経原性疾患の代表である筋萎縮性側索硬化症, 体幹や四肢近位筋に著明な筋原性疾患の代表である筋ジストロフィ)についてそれぞれの病態に基づいた診断と治療のすすめかたについて概説する. また, 同様にII型呼吸不全を呈する慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)については, 他項に譲ることとする.

肺結核後遺症 pulmonary tuberculosis sequelae (PTBs)●

PTBsとは, 結核の治療後に, 呼吸機能障害, 肺循環障害, 肺感染症(肺真菌症, 非結核性抗酸菌症)といった合併症を生じたものであり, 抗結核薬が登場する以前(1950年前後)の人工気胸術や胸郭成形術, 肺切除術といった外科手術後がPTBsの慢性呼吸不全の約25%を占めるとされている.

1. 病態

a. 肺機能について

PTBsは, 広汎な肺実質病変や肺手術による肺容積の減少, 胸膜の癒着や胸郭の変形による肺・胸郭コンプライアンスの低下によりまず肺活量が低下し拘束性障害をきたす. また閉塞性障害は, 気道感染の反復による気管支拡張症, 太い気管支の狭窄(気管支結核病変や脊柱などによる外部からの圧排)や変形, 喫煙の影響, 肺気腫の合併, 残存肺の過膨張などにより生じる.

b. II型慢性呼吸不全(換気不全)について

PTBsおよびCOPDも肺機能障害が進行するとII型慢性呼吸不全に陥る. 在宅酸素療法 home oxygen therapy (HOT)の基礎疾患としてPTBsはCOPDに次いで多く, HOT患者の約20%弱を占める. COPDと比べると, PTBsによる呼吸不全はその多くが肺結核発症から呼吸不全の発症までの期間が長く(約20年以上), 高二酸化炭素血症を合併する率が高い. 特に胸膜肥厚および癒着は, 高度の高二酸化炭素血症の原因となる¹⁾. また, 2004年の日本呼吸器学会が行った全国調査では, 在宅非侵襲的陽圧換気療法 noninvasive positive pressure ventilation (NPPV)は42%の施設で行われており, その内訳は, PTBs 31%, COPD 31%, 神経筋疾患15%, 睡眠時無呼吸症候群7%であった²⁾.

c. 肺高血圧症・肺性心(循環不全)および睡眠呼吸障害について

肺胞低換気により O_2 分圧が低下すると, 換気・血流ミスマッチを是正するための代償機転として低酸素性攣縮が生じ右心不全(肺性心), 肺血管床減少に伴い肺高血圧症を合併する. PTBsでは, COPDよりも肺高血圧症の比率は高く, 同程度の低酸素血症ではより著しい肺高血圧を示す. また睡眠時の SaO_2 最低値と平均肺動脈圧は相関し,

- 肺結核後遺症による呼吸不全は慢性閉塞性肺疾患に比べてその多くが、肺結核発症から呼吸不全の発症までの期間が長く(約20年以上)、高二酸化炭素血症を合併する率が高い。
- 肺結核後遺症は、慢性閉塞性肺疾患よりも肺高血圧症の比率は高い。

表1 肺結核後遺症における呼吸不全の診断

a) 問診
1) 病歴：発病時期，手術，治療歴，社会復帰など
2) 息切れの程度と進行状況
3) 咳，痰の頻度，色，量，粘稠度
4) 体重の変化，やせ
5) 急性増悪の症状：頭痛，不眠，いらいら，頻脈，乏尿，浮腫，傾眠傾向，チアノーゼ
b) 理学所見
1) 呼吸異常：多呼吸，起座呼吸，努力呼吸
2) 浮腫，チアノーゼ
3) 聴診：ラ音(連続性，不連続性)，呼気延長
c) 検査所見
1) 呼吸不全の疑いがあれば，直ちに動脈血ガスを測定 PaO ₂ 60 Torr 以下なら呼吸不全 今までのレベルより PaO ₂ が低下ないし PaCO ₂ が上昇→急性増悪
2) 胸部X線：既存の肺病変，肺炎，自然気胸，心拡大(心不全)
3) 肺機能：拘束性障害，閉塞性障害の合併
4) 心電図：不整脈，肺性心，虚血性変化
5) 血算：多血症，貧血，白血球増多，左方移動
6) 血液生化学検査：GOT，GPT，LDH は右心不全で上昇，尿素窒素およびクレアチニンで脱水，腎不全の鑑別 低Na，低K，低Cl血症に注意 総蛋白やアルブミン→栄養状態

覚醒時 PaO₂ が同じレベルでも，COPD より睡眠時の低酸素血症は高度である。睡眠時の低酸素血症は，覚醒時の高炭酸ガス血症と相関する¹⁾。

2. 診断(表1)

問診や理学所見は，表1に示したことを中心にすすめていく。検査は，心電図では肺性P，肺性心，不整脈，虚血性変化を確認する。心エコーでは肺高血圧の有無をみる。動悸を訴える患者では，ホルター心電図で不整脈の有無と頻度をみる。胸部CTは，肺気腫や気管支の狭窄，肺動脈の状態，なかでも胸膜肥厚のため判別しにくい肺

病変の存在をとらえるのに有力な手段である。夜間や早朝の頭痛を訴える人は夜間の低換気による低酸素血症と高二酸化炭素血症をきたしている可能性が高いので，パルスオキシメーターを夜間睡眠時に装着して，睡眠時の酸素化の状況をモニターする。PTBsでは，COPDより夜間の低酸素血症は高度だが，その存在は昼間覚醒時の動脈血酸素分圧(PaO₂)よりむしろ覚醒時の動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂)から推測できる。すなわち，覚醒時の高二酸化炭素血症は夜間の低換気の意味する。

労作時の息切れがある場合は，運動時の低酸素血症の有無を6分間歩行試験などの運動負荷試験で調べる。COPDと比べると，結核後遺症では安静時の室内気吸入下のPaO₂が60mmHg台でも運動後に容易に55mmHg以下に低下する例が多い。したがって，肺性心を合併し呼吸不全の急性増悪で入院を繰り返す患者では，運動時や睡眠時のSpO₂モニターが欠かせない。

3. 治療(表2)

急性増悪期と慢性安定期において，治療戦略を立てていく。急性増悪時の治療戦略は，気道の清浄化を図りつつ急性増悪の原因に対する治療を行っていく。急性増悪の原因としては，気道感染，気道攣縮，心不全が多くみられる。それぞれに抗菌薬，ステロイド，利尿薬が有効である。これらの保存的な治療にもかかわらず血液ガスが，緊急気管内挿管を要しない呼吸性アシドーシス(7.25 < pH < 7.35)もしくはPaO₂ < 60mmHgのときにNPPVの適応となる。また，NPPVが無効の場合には侵襲的人工呼吸に移行する。最終的には，本人・家族の意向や急性イベントの回復の見込みを考慮して適応を決定していくこととなる。慢性安定期には，薬物療法，栄養管理，感染予防，呼吸リハビリテーションを行いながら在宅酸素療

- 急性増悪の原因として、気道感染、気道攣縮、心不全が多くみられ、それぞれに抗菌薬、ステロイド、利尿薬が有効である。

表2 肺結核後遺症における呼吸不全の治療

<p>急性期の呼吸管理</p> <ol style="list-style-type: none"> 呼吸と循環を良好に保つための治療 <ol style="list-style-type: none"> 適切な酸素療法 調節(低流量)酸素療法 気道の清浄化 <ul style="list-style-type: none"> 加湿(超音波ネブライザー, 輸液など) 薬物療法(吸入療法, 気管支拡張薬, 去痰薬, ステロイドなど) 理学療法(呼吸介助法および排痰介助法, 有効な咳, 体位ドレナージなど) 集中的な看護 保存的な治療のみで効果がなければ, 非侵襲的陽圧呼吸(NPPV) 侵襲的人工呼吸: 気管挿管, 気管切開 急性増悪の原因に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> 感染(抗菌薬) 気道攣縮(テオフィリン, 気管支拡張薬, ステロイド) うっ血性心不全(利尿薬, 強心薬) 合併症対策 <ul style="list-style-type: none"> 電解質異常, 消化管出血, 脱水, ショック, 不整脈, イレウスなど <p>慢性期の呼吸管理</p> <ol style="list-style-type: none"> 患者の病状の把握 <ul style="list-style-type: none"> 病歴, 家族構成(キーパーソンは誰か), 住居環境(階段, 坂) 日常生活動作時の呼吸困難度(歩行, 入浴, 着脱衣, 排泄) 安定期の肺機能, 動脈血ガス(安静時, 労作時) 日常生活の管理(患者および家族の教育) <ul style="list-style-type: none"> 薬物療法(内服薬, 吸入療法, 貼付薬, ときにはDOT必要) 気道浄化: 禁煙, 加湿, 去痰(吸入療法, 体位排痰) 栄養管理(補助食品の利用) 気道感染の予防と早期治療: ワクチンの予防接種 口すばめ呼吸, 腹式呼吸, エネルギー節約法, リラクゼーション, 器具を用いる呼吸訓練 運動療法(酸素下で, 万歩計の活用): 歩行, 体操 自己評価の指標(パルスオキシメーター, ピークフローなど) 急性増悪時の症状と増悪時の連絡先の確認 <ul style="list-style-type: none"> 痰の増加, 膿性化, 息切れの増加, 不眠, 頭痛, 浮腫, 乏尿, 不穏, 傾眠など 在宅酸素療法 <ul style="list-style-type: none"> 酸素療法の必要性, 酸素流量と吸入時間(安静時, 労作時) 酸素吸入器具の取り扱い(ボンベや加湿器の水の交換, 液体酸素の充填など) 在宅日誌の記入指導 在宅人工呼吸 経済面, 日常生活面のバックアップ, 介護保険の活用 地域医療連携, 地域の医療機関, 訪問看護ステーションの活用
--

法およびNPPVの適応を検討していく。いずれにおいても導入により臨床症状、生活の質、生存率の改善が得られている。HOTの適応としては、

PaO₂が55 mmHg以下およびPaO₂が60 mmHg以下で睡眠時または運動負荷時に著しい低酸素をきたすものであるが、安定期の酸素化がよくても

- 肺結核後遺症での非侵襲的陽圧換気療法の設定は、S/TモードよりもTモードのほうが、導入率、同調性、継続率が高い。
- 神経筋疾患では、吸気筋の筋力低下により肺活量・全肺気量が減少し、呼気筋の筋力低下に伴い残気量が増大する。

表3 慢性呼吸不全をきたす神経筋疾患

① 中枢神経疾患
・脳・脊髄腫瘍
・脳幹部・脊髄損傷
・多発性硬化症
・脊髄小脳変性症
② 神経原性疾患
・筋萎縮性側索硬化症
・脊髄性筋萎縮症
・ポリオ
③ 末梢神経障害疾患
・Guillain-Barré 症候群
・Charcot-Marie-Tooth 病
④ 神経筋接合部疾患
・重症筋無力症
・Eaton-Lambert 症候群
⑤ 筋原性疾患
・筋ジストロフィ
・先天性ミオパチー
・炎症性ミオパチー
・代謝性ミオパチー

右心不全で入退院を繰り返す例でも適応となる。また、NPPVの適応は、睡眠障害や肺性心の症状があり高二酸化炭素血症(PaCO_2 45 mmHg以上)、もしくは症状がなくても PaCO_2 60 mmHg以上であればよい適応となる。モードに関しては、S/TモードよりもTモードのほうが、導入率、同調性、継続率が高かったと報告されている³⁾。

神経筋疾患(筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィ)●

1. 病態

a. 肺機能について

神経筋疾患は、肺そのものに異常がないが(肺に病変がない、気道抵抗や肺コンプライアンスに

異常がない)換気障害をきたしやすい。呼吸筋が障害され、呼吸筋力が低下して拘束性障害をきたす。すなわち吸気筋の筋力低下により肺活量・全肺気量が減少し、呼気筋の筋力低下に伴い残気量が増大する。小さくなった換気量のために二次的に酸素化の障害や呼吸仕事量の増加を生じる。

b. 慢性呼吸不全について

拘束性障害のため肺胞に到達する酸素量が減少し、血液から肺胞に排出される CO_2 も減少するため PaO_2 の低下および PaCO_2 の上昇をきたす。すると末梢化学受容体がこれらを是正するため呼吸回数を増加させる方向に呼吸筋を刺激するが、神経筋疾患では十分な応答をすることができない。また、肺胞気動脈酸素分圧較差(AaDO_2)値は原則として正常範囲内である。

c. 睡眠呼吸障害について

ほとんどの場合に睡眠呼吸障害が認められる。初期には肋間筋や他の補助呼吸筋の活動抑制が最も強くなるREM睡眠の肺胞低換気のみであるが、次第に全睡眠段階の肺胞低換気状態に進行する。さらに上気道開大筋の障害や呼吸中枢の異常も関与し、多彩な睡眠呼吸障害を呈する⁴⁾。

2. 診断

呼吸障害のアセスメントとしては、普段から慢性肺胞低換気症状に注意し、定期および必要時に非侵襲的な呼吸機能評価を行う。呼吸機能評価としては、1)肺活量、2)覚醒時および睡眠時の動脈血酸素飽和度(SpO_2)、呼気終末炭酸ガス濃度(EtCO_2)や経皮的動脈血炭酸ガス分圧(TcPaco_2)、3)最大強制吸気量(MIC)、4)自力咳または介助咳の最大呼気流速(PCF)が簡便で有用である。

表3に呼吸不全に陥りやすい神経筋疾患を示す。神経原性疾患、神経筋接合部疾患、筋原性疾患のいずれにおいても最終的に呼吸筋障害を呈す

● 神経筋疾患において非侵襲的陽圧換気療法の使用は、QOL や生命予後が明らかに改善する。

● 最近では、陽・陰圧体外式人工呼吸器 (RTX レスピレーター、biphasic cuirass ventilation) も注目されている

る。有病率が高く日常診療で遭遇する機会の多い疾患は神経原性疾患の筋萎縮性側索硬化症と筋原性疾患の Duchenne 型筋ジストロフィ、筋強直性ジストロフィの3疾患である。筋萎縮性側索硬化症は主に中高年に好発し筋力低下、筋萎縮で初発する。発症から数年後に呼吸筋とくに横隔膜が侵されて胸郭の動きが悪くなり、吸気不十分となり、微小無気肺が生じて肺のコンプライアンスが低下し横隔膜が疲労する。するとさらに吸気量が低下するという悪循環に陥る。筋ジストロフィの中で最も多い Duchenne 型筋ジストロフィは、3～6歳に好発し転びやすい、走れないなどの異常が病初期よりみられる。以前は、20歳前後で約80%は呼吸不全で死亡するとされていたが、人工呼吸器の普及により平均寿命は著明に延長している。筋強直性ジストロフィは、成人の筋ジストロフィの中で最も多い疾患であり、筋硬直、筋萎縮、四肢の脱力が病初期よりみられる。他疾患と同様に呼吸不全での死亡が多い。

3. 治療

根本的な治療法はなく基本的には対症療法が主体であり、予後を左右する進行性の呼吸不全に対しての治療が中心となる。以前は人工呼吸器からの離脱困難が問題となり、適応に慎重であったが、1980年代によりNPPVが導入されてからはさまざまな場面で早期に使用されるようになった。神経筋疾患の場合は、基本的に呼吸機能検査での再現性が乏しいため動脈血液ガス分析が用いられ PaCO_2 45 mmHg 以上あるいは睡眠時に $\text{SpO}_2 < 90\%$ が5分以上続くか全モニター時間の10%以上で $\text{SpO}_2 < 90\%$ を認めれば夜間NPPVを開始する。また、病状、病態に応じて昼間にもNPPVを追加していく。現在、神経筋疾患の質の高いエビデンスがあるのは、筋ジストロフィと筋萎縮性側索硬化症を対象にしたものが大半であ

る。これらにおいては、QOL や生命予後が明らかに改善するとされている^{5,6)}。また筋強直性ジストロフィでは、高率に睡眠時無呼吸症候群類似の睡眠時呼吸障害を合併することが特徴でありこれらにおいてもNPPVは有効であるとされる。最近では、陽・陰圧体外式人工呼吸器 (RTX レスピレーター、biphasic cuirass ventilation) も注目されている。利点としては、気道分泌物のモビライゼーション、無気肺の予防と改善、胸郭の形状改善と変形予防である。原疾患の診断後早期からの使用が望ましく、気道の虚脱を起こしやすく上気道閉塞に注意が必要である。

おわりに●

拘束性障害を呈する代表的疾患のII型呼吸不全の診断と治療について概説した。疾患の特徴・経過を踏まえ、適切な治療に結びつけていくことが重要である。

文献

- 1) 町田和子：結核後遺症。臨床検査 52(10)：1119-1121, 2008
- 2) 日本呼吸器学会在宅呼吸ケア白書作成委員会編：在宅呼吸ケア白書。日本呼吸器学会、文光堂、2005
- 3) 日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会：拘束性換気障害。NPPV(非侵襲的換気療法)ガイドライン。南江堂、2006
- 4) 北 英夫：神経筋疾患における睡眠時呼吸障害の診断と治療。THE LUNG perspectives 14(2)：1644-1648, 2006
- 5) Vianello, A. et al. : Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. Chest 105 : 100-105, 1994
- 6) Pinto, A.C. et al. : Respiratory assistance with a noninvasive ventilator : BiPAP in MND/ALS patients : survival rates in controlled trial. J Neurol Sci 129 : 19-26, 1995