

非結核性抗酸菌症の診断と治療はどうなっているか？ — 生物学的製剤への対応を含めて —

渡辺 彰¹⁾, 菊地利明²⁾

【要旨】

結核の減少を補うように非結核性抗酸菌症の患者数が増えている。非結核性抗酸菌は環境寄生菌であり、吸入曝露により慢性の呼吸器感染症を発症する。わが国の肺非結核性抗酸菌症の8割以上は肺MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症であり、線維空洞型と小結節・気管支拡張型の二つの病型があるが、後者が最近増えている。肺MAC症の薬物療法は、クラリスロマイシンをキードラッグとする多剤併用療法であるが、治癒は確実ではなく、排菌が停止しない若年例では、排菌源の主病巣の外科的切除も考慮される。近年進歩している生物学的製剤は、リウマチその他の免疫性炎症性疾患患者において劇的な改善を示す反面、抗酸菌症を含む感染症を併発させやすい。これまで、非結核性抗酸菌症患者への同製剤投与は禁忌とする考え方が強かったが、日本呼吸器学会の「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」では、一定の条件下での肺MAC症患者への同製剤投与には適応があるとした。

[日サ会誌 2015; 35: 39-45]

キーワード：非結核性抗酸菌，肺MAC症，生物学的製剤，関節リウマチ

What is Non-tuberculous Mycobacterial Infection Diagnosis and Treatment ? — Dealing with Biologics, Including —

Akira Watanabe¹⁾, Toshiaki Kikuchi²⁾

Keywords: NTM: nontuberculous mycobacteria, pulmonary M.avium complex infection, biologics, rheumatoid arthritis

はじめに

1950年代前半、結核菌とライ菌以外の抗酸菌が一括して「非定型抗酸菌 (atypical acid-fast bacteria)」と命名され、かつ病原性を示す菌種があるとされた。結核蔓延時代の「結核菌こそが定型」という認識である。しかしその後の遺伝子解析で、ヒト体内の環境に最大限に適応してヒトを唯一の寄生宿主 (リザーバー) とするヒト型結核菌が自然界の抗酸菌の中から出現したのは3-4万年前と見なされている¹⁻⁴⁾。結核菌こそが特異的存在なのであり、「非定型抗酸菌」から「非結核性抗酸菌 (NTM: nontuberculous mycobacteria)」に代わった所以でもある。本稿では、NTM症の診療のポイント、および増加している生物学的製剤使用時のNTM症への対応を解説する。

I. NTM症診療のポイント

1) NTM症には様々な問題がある

1950-60年代には症例報告が必要なほど少なかったNTM症は、現在結核患者の減少とは逆に増加している (Figure 1)。しかし、届出が必要な結核症とは異なり、NTM症の正確な疫学統計はない。人口動態統計を基に森本⁵⁾は、2007年のNTM症による死亡者数を912人と算出したが、Hayashi⁶⁾が計算した非HIV患者のNTM症の年間死亡頻度の1.57%と合わせると、2007年のわが国における人口10万対の年次有病率は46人と推計できる。これは、同年末の全結核患者の登録数 (同49.9人) に極めて近い数字であるが、結核患者はその後も順調に減少しており、わが国の2つの疾患の患者数は2010年までには逆転したと推定できる。

同様の年次有病率や有病率の数値および増加は、米国の保健提供システムのデータ^{7,8)}でも確認できる。しかし、米国のデータはNTM症の好発する高齢者が主な対象なので、わが国の方がNTM症の発生が高率で、かつ増加していると思われる。

1) 東北大学加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門
2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学分野

著者連絡先：渡辺 彰 (わたなべ あきら)
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4番1号
東北大学加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門
E-mail: akiwa@idac.tohoku.ac.jp

1) Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
2) Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

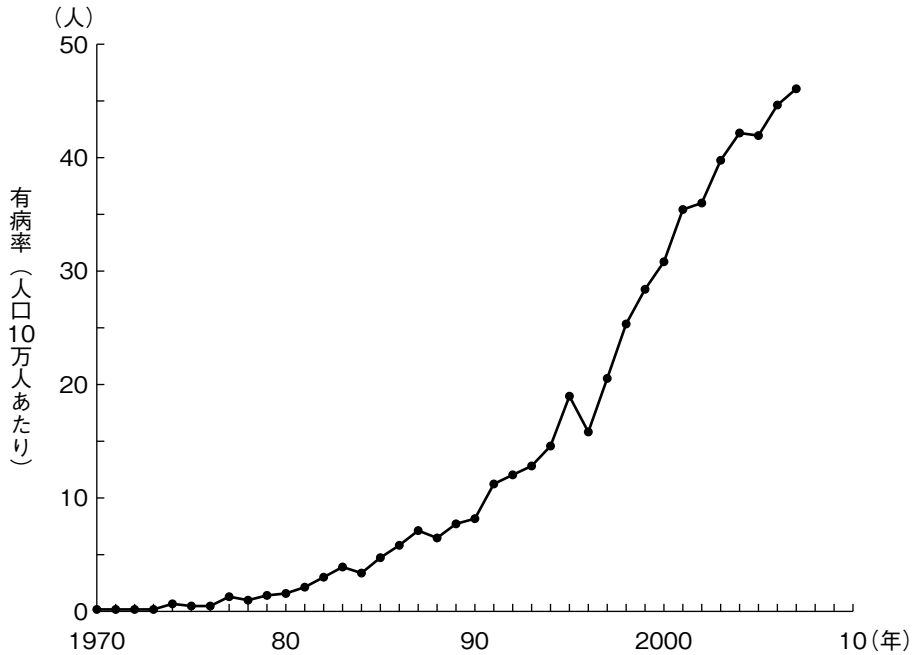


Figure 1. 本邦におけるNTM症の推定有病率
文献成績から1年間にNTM症患者の1.57%が死亡すると仮定し⁶⁾、NTM症による推定年次死亡数912人⁵⁾から、人口10万人当たりの年次有病率を推計した。(本文参照のこと)

NTM症、特にわが国で多い肺MAC症の最大の問題点は、症例ごとに病勢の進展や治療反応性、予後が様々で、対応に苦慮する点である。診断基準を満たしても、その後自然軽快してしまう例がある一方、軽症と思われた例が1-2年で進行性病変を示したりする。治療開始後の経過も様々であり、治癒したと思われても1-数年後に増悪する例も稀ではない。

2) NTM症の疫学は今、どうなっているか？

NTMは、自然界の水系や土壤に広く生息する環境寄生菌であり、現在150菌種以上が登録されている。わが国では、そのうち30以上の菌種でヒトへの感染の報告がある⁹⁾。NTMは、培養コロニーの性状と発育速度から「光発色菌群」、「暗発色菌群」、「光不発色菌群」、「迅速発育菌群」の4群に分けられる。ヒト-ヒト間の感染はなく、環境からの吸入曝露で慢性の呼吸器感染症を発症する。

NTMの各菌種の分離頻度は大きく異なり、わが国の2001年の全国調査では、NTM症例のうち、*Mycobacterium avium*が58%、*M.intracellulare*が25%、*M.kansasii*が8%、*M.abscessus*と*M.gordonae*が各々2%であった¹⁰⁾。*M.avium*と*M.intracellulare*でNTM症の8割以上を占めており、この2菌種は生化学的性状が酷似して臨床像や治療法も同じなので、一括してMAC (*M.avium complex*)と呼んでいる。

NTMの菌種別分布頻度は国ごとに異なり、たとえば米国でTNF阻害薬投与時に発症したNTM症の中で、MACの占める頻度はほぼ50%とわが国より少なく、逆に*M.abscessus*と*M.fortuitum*、*M.chelonae*などの迅速発育菌はわが国より多く、計20%を占める¹¹⁾。

3) NTM症の診断とその問題点

現在、日米のNTM症診断基準はほぼ同様である^{9, 12)}。NTMは環境寄生菌なので、臨床検体からの検出時には環境汚染(コンタミネーション)を除外する必要がある。そのため、以前の日米の診断基準^{13, 14)}は、コンタミネーションやコロニゼーションを厳密に除外しようとするあまり、診断のハードルが高かった。反面、軽症例や早期の例は見落とされ易く、治療開始時期を逸する例も散見された。その反省もあって、日米ともに診断基準は緩やかになってきている。最新の診断基準^{9, 12)}では、喀痰では2回以上同一菌種が培養され、かつNTM症に矛盾しない胸部画像所見を呈していることが必要である (Table 1)¹²⁾。しかし、日米とも臨床症状への言及がなくなったため、診断が確定しても、いつ治療を開始するのかの判断が以前より困難になったという問題が発生している。

4) 肺MAC症には2つの病型がある

わが国で最も多い肺MAC症は、胸部画像所見から線維空洞型 (FC型: fibro-cavitary type) と小結節・気管支拡張型 (NB型: nodular-bronchiectasis type) の2つの病型に分けられ (Figure 2)、かつ、病勢の進展と予後は大きく異なる。FC型では、上肺野を中心に大小の空洞が多発し、その周囲を埋めるように均等性陰影や索状陰影が広がり、陈旧性肺結核や慢性閉塞性肺疾患、塵肺症などを持つ高齢の男性に好発する。

一方、NB型は、中葉舌区を中心に気管支拡張所見とその周囲の散布性粒状・分枝状陰影が見られ、基礎疾患のない中高齢の女性に好発する。NB型の病勢は症例によって様々であるが、FC型の病勢は比較的早く進行すること

Table 1. 肺非結核性抗酸菌症の診断基準⁹⁾

A. 臨床的基準（以下の2項目を満たす）

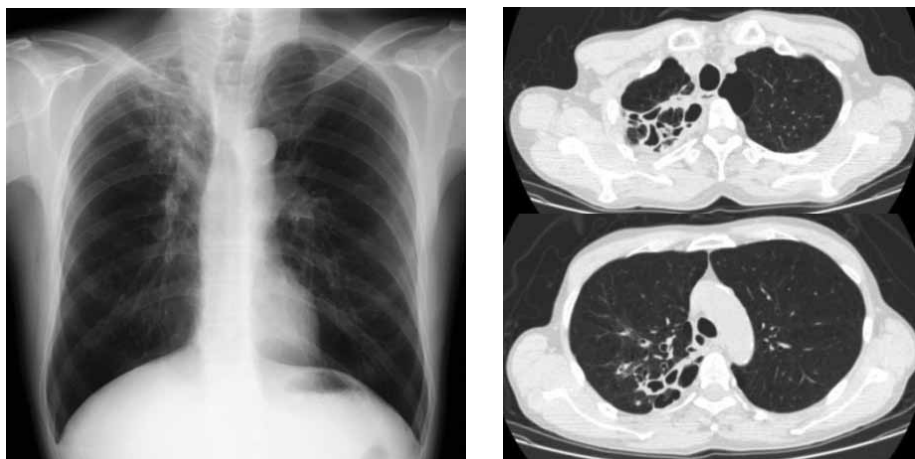
1. 胸部画像所見（HRCTを含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す
ただし、先行肺疾患による陰影がある場合は、この限りではない
2. 他の疾患を除外できる

B. 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす）

1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性
2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性
4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする

以上のA、Bを満たす。

a) 線維空洞型



b) 小結節・気管支拡張型



Figure 2. 肺MAC症の2つの病型

a) 線維空洞型は、上肺野を中心に大小の空洞が多発し、その周囲を埋めるように均等性陰影や索状陰影が広がり、陳旧性肺結核や慢性閉塞性肺疾患、塵肺症などを持つ高齢の男性に好発する。b) 小結節・気管支拡張型は、中葉舌区を中心に気管支拡張所見とその周囲の散布性粒状・分枝状陰影が見られ、基礎疾患のない中高齢の女性に好発する。小結節・気管支拡張型の病勢は症例によって様々であるが、線維空洞型の病勢は比較的早く進行することが多く、予後不良のことが多い。NTM症患者の近年の増加は小結節・気管支拡張型が殆どであり、線維空洞型は減少しつつある。

が多く、予後不良のことが多い。NTM症患者の近年の増加は肺MAC症のNB型がほとんどであり、FC型は減少しつつある。

5) 肺MAC症の治療はどうするのか？

Table 2aはわが国で最も多い肺MAC症の薬物療法の基準¹⁵⁾である。治療期間の確実な基準はまだないが、2年間を目安とすることが多い。Kobashi¹⁶⁾によれば、この薬物療法により71%の患者で排菌は停止するが、治療終了後1年間の間に半数近くで再排菌が見られ、残念ながら確実な治療方式はまだない。また、キードラッグのクラリスロマイシンをリファンピシンが不活化させてその血中濃度を低下させる問題点がある¹⁷⁾。しかし最近、リファンピシンを除いたクラリスロマイシンとエタンブトールの2剤投与が、リファンピシンを含む3剤投与と同等か、それ以上の臨床効果を挙げる事が報告された (Figure 3)¹⁸⁾。リファンピシンを除く2剤療法が標準治療になり得る可能性が高い。

最近我々¹⁹⁾は、肺*M. avium*症に限った検討ではあるが、薬物療法への反応性が個々の症例の起因菌株自体の性状にある程度依存することを報告した (Figure 4)。治療反応予測が可能であることを示すと考えている。

6) 肺MAC症以外の肺NTM症の治療はどうするのか？

肺*M. kansasii*症は、NTM症の中で薬物療法が最も有効であり、わが国では症例が比較的多いこともあり、標準療法も確立している (Table 2b)¹⁵⁾。*M. kansasii*は自然環境から分離される頻度が低く、一方で病原性が強く、ヒト型結核菌と最もよく似ているNTMでもある。しかし、ピラジナミドは無効で、薬物療法の効果は結核症ほどではない。そのため、菌陰性化後も1年間は薬物療法を続けることが推奨されている。

肺*M. abscessus*症は、NTM症の中で最も難治であり、標準的な抗結核薬はすべて無効である。クラリスロマイシン・シプロフロキサシン・ドキシサイクリンの経口薬3剤に、最初の4週間セフォキシチン (もしくはイミペネ

ム) とアミカシンの注射薬2剤を併用して治療しても、喀痰の菌陰性化率は42% (10例/24例) にとどまるとの報告²⁰⁾がある。ただし、DDH (DNA-DNAハイブリダイゼーション) 法で「*M. abscessus*」と判定されるNTMの中には、予後が比較的良好な*M. massiliense*も含まれるので、確実な同定にはさらなる遺伝子検査が必要である。上記と同じ5剤による肺*M. massiliense*症33例の治療では、97% (32例/33例) で喀痰の菌陰性化が得られている²⁰⁾。

7) 肺NTM症の外科手術適応は？

肺*M. kansasii*症を除けば、肺MAC症や肺*M. abscessus*症などの肺NTM症は、薬物療法のみで完全治癒を得ることは往々にして困難であり、外科治療が考慮される。その適応は提示されている²¹⁾ものの、適合する症例は多くはない。肺切除の実際的な目的は、主要な排菌源を取り除いて薬物療法の効果を最大限に上げることにある。主病巣の切除後に残る対側肺や同側他肺葉の小結節病巣に対しては、術後1年以上の薬物療法を加えつつ、集学的な治療を進めることとなる。

II. NTM症における生物学的製剤使用の考え方

1) 生物学的製剤 (バイオ製剤) とは？

生物学的製剤とは、化学合成された化合物に対する対語であり、ヒトなどの生物由来の材料 (多くは免疫グロブリンまたはその遺伝子) を用いて生物工学の手法により作られる製剤である。関節リウマチなどの免疫性炎症性疾患の病態解明が進み、炎症の成立や維持に重要な役割を果たすサイトカインや分子が同定されて以降、それらを標的にその作用を阻害する薬剤が多数実用化されている。適応疾患は、リウマチ以外にも、乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、他に広がっており、患者に多大な福音をもたらしている。

Table 2. 肺非結核性抗酸菌症化学療法の用法と用量¹⁵⁾

| | | | |
|-------------------------------------|--|------------------------|--|
| a) 肺MAC症化学療法の用法と用量 | | | |
| RFP | 10 mg/kg (600 mgまで)/日 | 分1 | |
| EB | 15 mg/kg (750 mgまで)/日 | 分1 | |
| CAM | 600-800 mg/日 (15-20 mg/kgは分2とする) | 分1または分2 (800 mgは分2とする) | |
| SMまたはKM | の各々 15mg/kg以下 (1,000 mgまで) を週2回または3回筋注 | | |
| b) 肺 <i>M. kansasii</i> 症化学療法の用法と用量 | | | |
| INH | 5 mg/kg (300 mgまで) /日 | 分1 | |
| RFP | 10 mg/kg (600 mgまで) /日 | 分1 | |
| EB | 15 mg/kg (750 mgまで) /日 | 分1 | |

RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin, SM: streptomycin, KM: kanamycin, INH: isoniazid

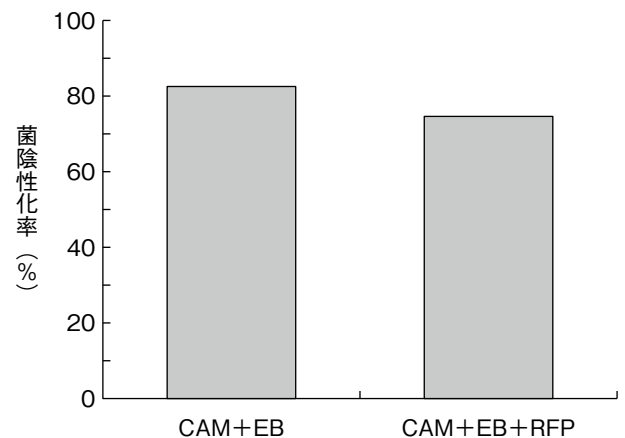


Figure 3. 肺MAC症化学療法におけるリファンピシン併用の有無別の菌陰性化率¹⁸⁾。肺MAC症に対し、クラリスロマイシン+エタンブトールの2剤併用療法と、リファンピシンも併用した3剤併用療法の喀痰中菌陰性化率を比較したところ、リファンピシンの有無に関わらず同等の効果が見られた。人口10万人当たりの年次有病率を推計した。(本文参照のこと)

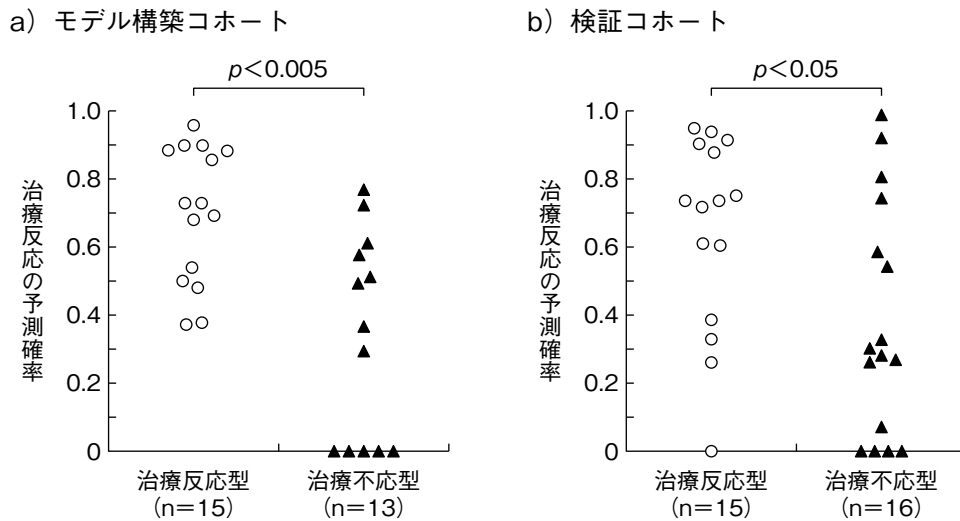


Figure 4. *M. avium* の遺伝子型に基づく肺 *M. avium* 症の治療反応性予測¹⁹⁾
 a) クラリスロマイシンを含む薬物療法に反応した15例と不応の13例から、ロジスティック回帰分析にて、治療反応性を予測するモデルを構築した。
 b) 他の患者コホートをを用いてこのモデルを検証したところ、有意に反応性を予測することが出来た。

欧米では、難治性サルコイドーシスに対する臨床検討で一定の効果がみられる一方、TNF阻害薬療法自体の有害事象としてサルコイドーシスの併発があるなど、サルコイドーシス発症のメカニズムにも関わる複雑な問題が起こっている²²⁾。

2) 生物学的製剤の分類と適応症、合併症としての結核への対応

Table 3には、わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤の分類を示し、Table 4には、それらの薬剤の適応症を示した。Table 3の中で、結核免疫の根幹でもあるTNF- α を阻害する製剤は結核を併発させ易いことが予想される。事実、わが国で抗リウマチ薬として承認されたインフリキシマブの市販後全例調査では、当初の2000例から11例(人口10万対550)の活動性結核が発症したが、同薬投与開始前の結核スクリーニングと予防投与策を提示して介入した後の3000例からの発症は3例(人口10万対100)にとどまった²³⁾。予防目的なら単独投与でも有効な薬剤が存在する結核の場合には、対応が比較的容易とも言える。

3) NTM症に対する日本リウマチ学会と日本呼吸器学会の見解

リウマチ患者へのTNF阻害薬投与中の肺NTM症の併発頻度は結核の1/3程度と目されるが、前節で述べたようにその治療薬剤が乏しいと共に予後予測が困難であることもあり、日本リウマチ学会はNTMを検出したリウマチ患者へのTNF阻害薬の投与を原則禁忌としていた。このため、NTMを排菌している多くのリウマチ患者が生物学的製剤の恩恵に浴することが出来なかった。

2014年に発行された日本呼吸器学会の「生物学的製剤

と呼吸器疾患・診療の手引き」は、一定の条件下での肺MAC症患者への同製剤投与には適応があるとした²⁴⁾。その具体的な内容は次項に述べるが、これは国内外で肺NTM症を併発したリウマチ患者の病態や予後を見た研究^{11, 25)}等を基に策定したものである。

日本呼吸器学会の「手引書」発行を受けて日本リウマチ学会は、「非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、リウマチの活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き(日本呼吸器学会編集)等を参照のこと。」とする改訂版を発表した²⁶⁾。

4) NTM排菌時の生物学的製剤投与の考え方

NTM排菌時の生物学的製剤投与については、日本呼吸器学会の「手引書」が、「NTM症と確認されている場合、原則禁忌であるが、菌種がMACで、X線病型が結節・気管支拡張型であり、肺の既存病変が軽度、全身状態が良好、抗TNF治療が長期にわたって継続でき、治療反応性が良好であることが確認され、またリウマチの疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。その場合呼吸器専門医の併診が望ましい。線維空洞型では禁忌である。疑い例については、より柔軟な対応でよい。」としている²⁴⁾。さらなる症例の集積と解析が必要であろう。

Table 3. わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤の分類

(2015年4月現在)

| 分類 | | | 一般名(製品名) |
|------------------------|-------------|------------------------|--------------------------------|
| サイトカインまたはその受容体を標的とする製剤 | TNF阻害薬 | キメラ型抗TNF抗体 | インフリキシマブ(レミケード®) |
| | | ヒト型抗TNF抗体 | アダリムマブ(ヒュミラ®) ゴリムマブ(シンボニー®) |
| | IL-6受容体阻害薬 | PEG化ヒト化抗TNF抗体 | セルトリズマブベゴル(シムジア®) |
| | | TNF受容体-Fc融合蛋白 | エタネルセプト(エンブレル®) |
| 細胞表面機能分子を標的とする製剤 | IL-12/23阻害薬 | ヒト化抗IL-6受容体抗体 | トシリズマブ(アクテムラ®) |
| | IL-17A阻害薬 | ヒト型抗ヒトIL-12/IL-23p40抗体 | ウステクヌマブ(ステララ®) |
| | T細胞共刺激分子阻害薬 | ヒト型抗ヒトIL-17A抗体 | セクキヌマブ(コセンティクス®) |
| | B細胞阻害薬 | CTLA4-Fc融合蛋白 | アバタセプト(オレンシア®) |
| | | キメラ型抗ヒトCD20抗体 | リツキシマブ(リツキサン®) |

TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

Table 4. わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤の適応症

(2015年4月現在、○は保険適用取得済み)

| 疾患名 | 薬剤名* | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| | IFX | ETN | TCZ | ADA | UST | SKM | GLM | CZP | RTX | ABA | |
| 関節リウマチ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | ○ | |
| 若年性特発性関節炎 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| 尋常性乾癬 | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| 関節症性乾癬 | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| 強直性脊椎炎 | ○ | | | ○ | | | | | | | |
| クローン病 | ○ | | | ○ | | | | | | | |
| 潰瘍性大腸炎 | ○ | | | ○ | | | | | | | |
| ベーチェット病 | ○ (眼) | | | ○ (腸管) | | | | | | | |
| キャッスルマン病 | | | ○ | | | | | | | | |
| 顕微鏡的多発血管炎, ウエゲナー肉芽腫症** | | | | | | | | ○ | | | |

* : IFX : インフリキシマブ(レミケード®), ETN : エタネルセプト(エンブレル®), TCZ : トシリズマブ(アクテムラ®), ADA : アダリムマブ(ヒュミラ®), UTK : ウステキヌマブ(ステララ®), SKM : セクキヌマブ(コセンティクス®), GLM : ゴリムマブ(シンボニー®), CZP : セルトリズマブベゴル(シムジア®), RTX : リツキシマブ(リツキサン®), ABA : アバタセプト(オレンシア®)

** : 現在は多発血管炎性肉芽腫症(Granulomatosis with polyangiitis)と呼ばれている

おわりに

診療ガイドラインがあるにもかかわらず、NTM症、特に肺MAC症の診療では困惑が大きい。病状の経過が患者ごとに異なり、予測も十分にできないからである。治療開始後の経過も様々であり、リウマチ患者等に大きな福音をもたらした生物学的製剤の投与適応についてはさらに悩ましいが、最近出された一定の見解を基にした検討・解析を期待したい。

本報告の要旨は、第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(2014年11月2日、新潟市)で講演した。

引用文献

1) Hughes AL, Friedman R, Murray M. Genomewide pattern of synonymous nucleotide substitution in two complete genomes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 1342-6.
2) Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al. A new evolutionary

scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 3684-9.

3) Wirth T1, Hildebrand F, Allix-Béguec C, et al. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *PLoS Pathog*. 2008; 4(9): e1000160.
4) 岩井和郎, 前田伸司, 村瀬良朗. 結核菌と結核症の考古学 - その発生から世界流行まで -. *Kekkaku* 2010; 85: 465-75.
5) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他. 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. *Kekkaku*. 2011; 86: 547-52.
6) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 575-83.
7) Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 970-6.
8) Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al. Prevalence of nontu-

- berculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 881-6.
- 9) 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. *Kekkaku.* 2008; 83: 525-6.
- 10) 坂谷光則. 非定型抗酸菌症. *Kekkaku* 2005; 80: 25-30.
- 11) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1556-61.
- 12) 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.
- 13) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班. 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班1983年度報告). *Kekkaku.* 2008; 60: 299-308.
- 14) Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-25.
- 15) 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化学療法に関する見解 - 2012年改訂. *Kekkaku.* 2012; 87: 83-6.
- 16) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130-8.
- 17) van Ingen J, Egelund EF, Levin A, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 559-65.
- 18) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 23-9.
- 19) Kikuchi T, Kobashi Y, Hirano T, et al. *Mycobacterium avium* genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 256-62.
- 20) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 405-10.
- 21) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *Kekkaku.* 2008; 83: 527-8.
- 22) 徳田 均. サルコイドーシスへのTNF阻害薬の使用, 有害事象とそのsafety management. *日サ会誌.* 2014; 34: 19-24.
- 23) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 189-94.
- 24) 徳田 均. 各論2, 抗酸菌感染症, b, 非結核性抗酸菌症. 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編. 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 一般社団法人日本呼吸器学会. 2014; 59-70.
- 25) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 727-37.
- 26) 日本リウマチ学会調査研究委員会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2014年6月29日改訂版). (www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf)

