

肺非結核性抗酸菌症と肺アスペルギルス感染症

藤内 智 山崎泰宏 藤田結花

要旨 非結核性抗酸菌症は年々増加傾向にあるが、感染・発病のメカニズムは未解明の点が多く残されている。「わが国の肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年」で示された新しい診断指針では、アメリカ胸部学会の基準と同様に気管支洗浄によって得られた検体の培養でも本症と診断するとしている。気管支鏡検査で診断された症例は治療効果が良好な例が多いが、喀痰による治療効果判定が困難であることが問題点として残されている。他方陳旧性肺結核の後期合併症として発病することが多いとされてきた肺アスペルギルス感染症は従来静的疾患と捉えられていたが、しばしば肺の破壊が進行し致死的となることが明らかになってきた。肺アスペルギルス感染症は喀痰による診断とともに血清学的検査が参考にされることが多いが、いずれも感度は良好ではないため、早期診断のための新たな診断法の開発が望まれている。

(キーワード：非結核性抗酸菌症，肺 MAC 症，肺アスペルギルス感染症)

PULMONARY INFECTION WITH NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA
AND ASPERGILLUS SPECIES

Satoru FUJIUCHI, Yasuhiro YAMAZAKI and Yuka FUJITA

Abstract Although the prevalence of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease has been increasing, the mechanism of the development of the disease remains unclear. Current diagnostic criteria for NTM lung disease in Japan which are the same as that of the American Thoracic Society, propose that a diagnosis can be made using a specimen taken by bronchial lavage. The cases diagnosed by bronchoscopy tends to have a better clinical outcome, however, there is an issue of how treatment response should be assessed.

Chronic infection with aspergillus species has been thought to be a static disease, however, several reports have revealed that some of these deteriorate lung function in a short period. In order to detect the disease at an earlier stage, novel diagnostic tools are required.

(Key Words : nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, pulmonary aspergillus infection)

非結核性抗酸菌症の疫学は平成10年度から新規症例数が別登録されるようになったことでその背景が明らかになりつつある。2002年の統計によれば年間の非結核性抗酸菌症の有病率は人口10万対で6.7であり症例数は年々増加している¹⁾。このように日常診療で遭遇することが稀ではない呼吸器疾患でありながら、本症の感染、発病のメカニズム、治療法、予後因子などは依然として解明されていない点が多い。一方肺結核治療後の遺残空洞に腐生増殖性に菌球を形成し、比較的緩徐に経過する疾患

と考えられてきた肺アスペルギルス感染症は、肺結核症治療後のみならず非結核性抗酸菌症、肺気腫、肺のう胞、間質性肺炎の合併症としてしばしば感染病巣が進行性に拡大することが知られてきた²⁾。その背景には高喫煙率にともなう慢性閉塞性肺疾患の増加、高齢化や癌化学療法による免疫低下症例の増加が推測されている。本稿では今後も増加が予想されるこれらの慢性呼吸器感染症の中でとくに肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex (MAC) 症と肺アスペルギルス症に焦点をあ

国立療養所道北病院 National Dohoku Hospital (現：独立行政法人国立病院機構道北病院) 臨床研究部

Address for reprints : Satoru Fujiuchi, Department of Clinical Research, National Hospital Organization Dohoku National Hospital, 7, Hanasaki cho, Asahikawa 070-8644 JAPAN

Received December 12, 2003

Accepted February 20, 2004

てて概説する。

I 肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症

疫学・病因

非結核性抗酸菌群は結核菌を除く抗酸菌の総称で土壌あるいは水中に広く存在する環境常在菌であり非定型抗酸菌群と呼ぶこともある。現在までに確認されている約70種のうち15種が呼吸器に病巣を形成することが報告されているが³⁾、わが国では *M. avium* 菌と *M. intracellulare* 菌の2菌種によるものが大半を占めており⁴⁾、肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症と称されている。肺 MAC 症の疫学的特徴として東日本では *M. avium*、西日本では *M. intracellulare* が起因菌として多いことが知られているがこの分布差の理由は不明である^{5) 6)}。本症はかつて陳旧性肺結核、慢性閉塞性肺疾患、塵肺などを基礎肺疾患として有する高齢男性の合併症として発症する例が多数を占めていたが^{7) 8)}、1980年代になり基礎肺疾患を持たない中高年女性の中葉・舌区を主体とした粒状影・気管支拡張像を呈する症例の報告が多数なされるようになった^{9) 10)}。その理由としてシャワー浴の習慣、園芸の散水などをあげている研究者もいる¹¹⁾。また同時期の米国における HIV 感染患者の増加にともない AIDS 末期の感染症としても注目を浴びるようになった^{12) 13)}。このような社会的背景による肺 MAC 症に対する認識の高まりに加えて CT 解像度の向上による微細病変描出能の改善が今日の症例増加に寄与していると思われる。

一部の HIV 患者を除いて肺 MAC 症は結核症と同様に飛沫核の吸入によって感染が成立すると考えられている¹⁴⁾。同一環境内での多発例の報告はあるが¹⁵⁾、基本的にはヒトからヒトへの伝播はないとされている¹⁶⁾。本症の感染・発病には宿主因子すなわち免疫能の関与が推測されており、日和見感染症としての側面を有している。発病リスクとして環境、宿主免疫、遺伝学的因子が推察されるが現在のところ詳細は不明である。従来は緩除に進行し比較的予後は良好と考えられていたが、病巣が比較的短期間に拡大し数年間で呼吸不全に至る症例も少なからず経験する。このような個体差が生じる原因についても現時点では不明である。

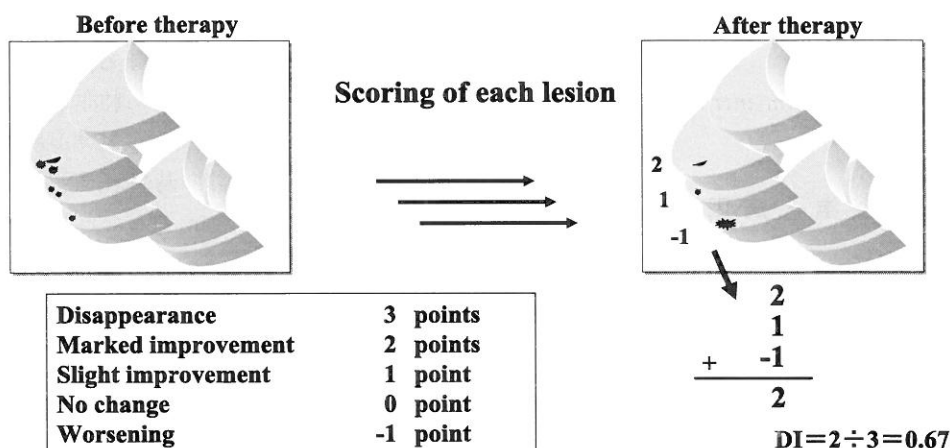
診 断

現時点では感染・発病のハイリスクグループや進行性病変をきたす症例の予測が困難であるため早期診断が重

要であると考えられる。本症の診断には従来国立療養所非定型抗酸菌共同研究班による診断基準が用いられてきたが¹⁷⁾、昨年結核病学会から肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解として新たな診断基準が示された(結核病学会基準)¹⁸⁾。新しい診断基準は国際的な比較の点から米国胸部学会(American Thoracic Society, ATS)の診断基準¹⁹⁾を基本的に踏襲したものとなっている。日米いずれにおいても、①咳嗽、倦怠感などの自他覚症状、②画像所見、③1年以内の3回以上の喀痰検査で塗抹1回培養2回あるいは培養3回以上が陽性の、①②③すべて満たした場合、肺 MAC 症と診断しうる。結核病学会基準では従来わが国の基準にはなかった気管支洗浄液の培養検査の項が加わり、100コロニー以上の菌が認められた場合には本症と診断する。当院で1997年から2000年の3年間に画像所見上本症が疑われ、気管支鏡による気管支洗浄を行った157症例の検討では、68例(43.3%)が培養の結果 MAC 菌が陽性となり、これら菌陽性68例中49例が結核病学会、ATSの基準を満たしていた。すなわち肺 MAC 症を疑い気管支洗浄を行った症例の約30%が本症と診断されたことになる。このように喀痰検査で抗酸菌が塗抹・培養がともに陰性であっても、気管支洗浄を行うことによって診断が可能となる症例が少なくならず認められる。われわれの検討では気管支洗浄によって診断された患者群と喀痰検査によって診断された患者群を比較すると病変の範囲は前者で有意に小さく、かつ治療による菌陰性化例が有意に多かった²⁰⁾。以上の結果から気管支洗浄による早期診断が治療成績を改善する可能性が示唆され、本症の診断に対する気管支鏡検査の積極的な導入が望まれる。

治 療

本症の化学療法は結核症同様多剤併用が基本となる。肺結核症と比較すると治療による菌の消失率が低いため大量排菌例、進行例では排菌が持続し治療が年余にわたることもまれではない。選択薬剤は抗結核薬が中心であり、ATSのガイドラインでは HIV 陰性の肺 MAC 症に対してはリファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)、クラリスロマイシン(CAM)の内服に加えストレプトマイシン(SM)またはカナマイシン(KM)の筋注を初期治療として8-12週間行うことを推奨している。この結果排菌陰性化が10-12ヵ月維持できれば治療を終了する¹⁹⁾。しかし当院において過去に肺 MAC 症として治療をうけた患者を背景因子別に検討し、菌陰性化、再排菌、死亡などを予後不良因子として解析したところ、SM投与は有意な予後因子とはならなかった²¹⁾。これらの薬剤



$$\text{Degree of improvement (DI)} = \frac{\text{sum of scores from each slice}}{\text{number of slices showing MAC lesions before therapy}}$$

Fig. 1 Formula for degree of improvement (DI)

- 1) Count number of slices that show MAC lesions before therapy
 - 2) Score change of CT appearance on each slice during therapy as follows ; worsening ; -1, no change ; 0, slight improvement ; +1, marked improvement ; +2, disappearance of lesion ; +3
 - 3) Total the sum of scores from each slice
 - 4) Calculate degree of improvement (DI)
- DI = sum of score from each slice / number of slice showing MAC lesions before therapy

は HIV 患者における播種性 MAC 症に対する有効薬剤の組み合わせであることから HIV 感染のない肺 MAC 症に対する有効な薬剤の組み合わせ、投与方法、投与量は科学的に証明されているものではなく、真に有効な治療法を明らかにするための無作為比較試験が必要である。内科的治療によっても排菌が持続する例では、手術が選択されることもあるが外科療法の適応基準に関しては一定の見解は得られておらずこの点も今後解明すべき課題といえる。

治療効果判定上の問題点

治療効果判定は肺結核症と同様に喀痰中の排菌に基づいて行われ、ATS のガイドラインでも 12 ヶ月以上にわたって排菌が認められない場合有効と判断し治療を終了するとされている。しかし肺 MAC 症、特に気管支洗浄で診断された中葉・舌区型では排菌量が少ないことが多いため、このような症例では喀痰中の排菌のみで治療効果を判定することに矛盾を感じることも少なくない。われわれは画像所見上、粒状影が主体であって比較的病初期と考えられる中葉・舌区型肺 MAC 症 30 例の化学療法前後の胸部 CT 像を比較検討し、画像所見の改善を半定

量的に解析した (Fig. 1)。その結果胸膜直下の小粒状影は治療後に改善することが多く、病変範囲が狭い症例ほど画像上の改善が明らかであった (Fig. 2)²²⁾。この

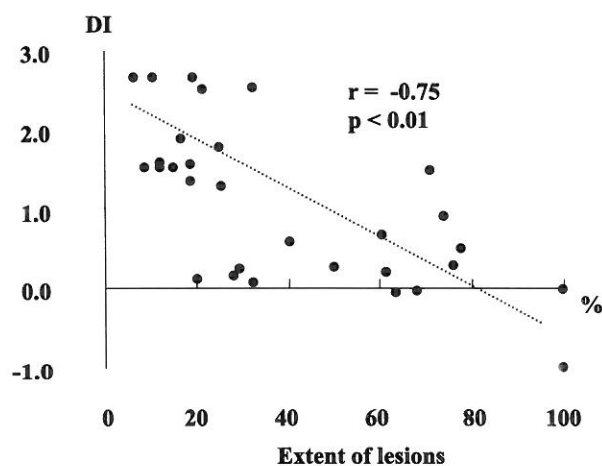


Fig. 2 The extent of lesions is expressed as the number of slices that have MAC lesions divided by the total number of slices. There was a significant negative correlation between the DI and the extent of lesions ($r = -0.75$, $p < 0.01$).

ような理由から気管支洗浄によって診断された中葉・舌区型肺 MAC 症の治療効果判定は喀痰からの排菌所見のみならず、画像所見も考慮すべきである。しかしながら、これら画像所見の改善の程度と予後との関連は明らかではなく、この点を明らかにするための前向き研究が必要であろう。

II 肺アスペルギルス症

肺アスペルギルス症の病型

アスペルギルス属真菌による呼吸器感染症は *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* によるものが大半を占めている。宿主の免疫状態によって発病様式はさまざまであり、代表的なものに血液疾患、がん化学療法、免疫抑制剤の投与等で全身免疫不全状態にある患者に発病する侵襲性肺アスペルギルス症、アスペルギルス真菌属に対する I 型アレルギー反応により発病するアレルギー性気管支肺アスペルギルス症などがある。一方、アスペルギローマに代表される腐生性肺感染症は通常陳旧性肺結核、非結核性抗酸菌症などによる空洞に病巣を形成し、比較的緩徐に進行する静的疾患として捉えられていたが、長期的に観察すると徐々に病変は進行し、しばしば致死の経過を取ることが知られるようになってきた²⁾。このようなアスペルギローマ症例は semi-invasive pulmonary aspergillosis (SIPA)²³⁾, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA)²⁴⁾ などと臨床的に区別することは困難であることも多く、倉島らはこれらの疾患は本質的には同一の病態であると述べている²⁾。本総説では侵襲性アスペルギルス症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の詳細については他の成書に譲り、肺アスペルギローマ、SIPA、CNPA の 3 病型を便宜的に慢性肺アスペルギルス症と総称して概説したい。

血清学的検査法

感染症である以上原因菌であるアスペルギルス属の気道からの証明が診断上重要である。しかしながら剖検、手術などでアスペルギルス属真菌が組織学的に認められた例でさえ喀痰培養でアスペルギルス属が証明されないこともしばしばであり、血清学的検査法が参考にされることが多い。このうちアスペルギルス菌体成分であるガラクトマンナン抗原検出法にはラテックス凝集法と ELISA 法があり、いずれも保険適応となっているが後者が感度の面で優れている。真菌細胞壁成分である (1,3)- β -D glucan はアスペルギルス属以外でも増加

するため特異性に欠けるという難点がある。一方アスペルギルス抗体の検出には凝集法、沈降抗体法が可能であり、特異性は良好であるものの感度が低いため早期診断には不向きである。2000年1月から2002年12月の3年間に当院において喀痰、気管支洗浄液の培養、あるいは細胞診、生検などからアスペルギルス真菌が認められ、慢性肺アスペルギルス症が疑われた79症例のアスペルギルス抗原、抗体検査の感度はそれぞれ41.1%, 57.7%にとどまっており、現状の血清学的検査の感度は不十分であるといわざるを得ない。最近血清中のアスペルギルス DNA を PCR 法によって検出する方法が報告され、新たな診断法として期待されている。TaqMan PCR 法を用いた血清中アスペルギルス DNA 定量の結果を示す。ガラクトマンナン陽性患者では陰性患者に比較して有意に血清中アスペルギルス DNA コピー数が多く、両者には有意な正の相関が認められている (Fig. 3)²⁵⁾。今後感度および特異性の検討を行っていく必要があろう。

診断上の問題点

慢性肺アスペルギルス症の中で肺アスペルギローマは結核治癒後あるいは非結核性抗酸菌による空洞内部の菌球形成があり、沈降抗体が陽性となることが多いため診断は比較的容易である。菌球は既存の気腔性病変中で腐生性に増殖したアスペルギルス真菌が菌塊となって球状になったものでレントゲン写真上は体位によって移動する腫瘍影として認められるが、このような典型的な画像所見を有する症例は必ずしも多くはない。当院で臨床的

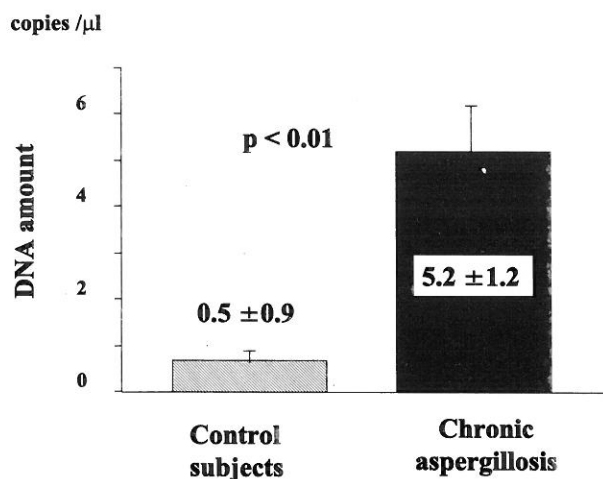


Fig. 3 Amount of *aspergillus* DNA copies in serum and in patients with chronic pulmonary aspergillosis is significantly higher ($5.2 \pm 1.2 / \mu$ l) than in control subjects ($0.5 \pm 0.9 / \mu$ l). ($p < 0.01$).

に慢性肺アスペルギルス症が疑われ、血清学的にアスペルギルス抗原または抗体が陽性であった197例中、胸部X線写真上菌球を認める症例は25.4%に過ぎず、大半の症例は胸膜肥厚(83.7%),浸潤影(77.6%)を呈していた。これら菌球を認めない症例には上述のSIPA, CNPA症例が多く含まれていると考えられるが、いずれの疾患も病理学的検討から命名された診断名であり臨床的に確定診断することは困難である。画像所見も肺気腫、肺のう胞、肺線維症などの既存肺疾患を有することから抗生物質に不応性の胸膜肥厚、浸潤影等の多彩な画像所見を呈することが多くSIPA, CNPAに特徴的なものはない。このようなことからアスペルギローマ, SIPA, CNPAなどの慢性肺アスペルギルス症を対象とした臨床診断基準の作成に向けた取り組みが望まれる。

治 療

治療の基本は手術療法であるが、既存肺病変による呼吸機能低下を認めることが多いため手術不能例が少なくない。一般にアスペルギルス真菌感染によると考えられる咳、血痰、発熱、体重減少などの自覚症状があり、病変の拡大、白血球増多、CRP上昇などによって活動性炎症の存在が考えられる症例に対しては抗真菌薬による内科的治療を行う。現在肺アスペルギルス感染症に適応のある抗真菌剤はアムホテリシンB(ファンゴゾン)、トリアゾール系抗菌剤(ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール)、DNA合成阻害剤(5-FC)である。アムホテリシンBは直接細胞膜に作用し殺真菌的に働くが、発熱、腎障害などの副作用がしばしば出現するためコンプライアンスの面でやや問題がある。その他の薬剤の効果はアムホテリシンBよりもやや劣るが高齢者、合併症を有する患者でも投与しやすくフルコナゾール、イトラコナゾール、5-FC、では経口的に外来で投与を継続することが可能である。最近真菌の細胞壁の構成成分である(1,3)- β -D glucan合成阻害剤という新たな作用機序を持つ薬剤であるミカファンギンが上市されその効果が期待されている。

本症の予後に関する報告はほとんどない。その最大の理由は診断基準が統一されておらず、異なる施設間での比較が困難であることにある。当院で慢性肺アスペルギルス症と考えられた197症例の他病死を除いた平均生存期間、5年生存率はそれぞれ1,878日、55%であった。なかでも病変が下葉に存在している症例では有意に予後が不良であり、診断の遅れによる病変の下葉への拡大が生存期間に影響していることがうかがわれる。

お わ り に

以上肺MAC症および慢性肺アスペルギルス症について自施設のデータをもとに私見を交えて概説した。これらの感染症は早期診断が困難である上に、治療に抵抗性を示すことからしばしば致死的な経過をたどる難治性感染症である。読者の中には本総説の内容に異論を持たれる諸兄も多いと思われるが、それはとりもなおさずこれらの呼吸器感染症に解決すべき問題が山積しているご理解頂きご容赦願いたい。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課：結核の統計2002. 財団法人結核予防会，東京，2002
- 2) 倉島篤行：非侵襲性アスペルギローシスの病態. 日医真菌会誌 38：167-174, 1997
- 3) 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—1998年. 結核 73：599-605, 1998
- 4) 坂谷光則：日本における非定型(非結核性)抗酸菌症. 資料と展望 17：15-26, 1997
- 5) 豊田丈夫，青柳昭雄，斎藤肇：Mycobacterium avium complex 症の現況と将来—M. avium 症と M. intracellulare 症—. 結核 68：63-69, 1993
- 6) 水谷清二：DNA Probe で同定されたわが国の Mycobacterium avium 肺感染症と Mycobacterium intracellulare 肺感染症の病像の比較. 結核 66：19-38, 1991
- 7) Davidson PT, Khanijo V, Goble M et al：Treatment of disease due to Mycobacterium intracellulare. Rev Infec Dis 3：1052-1059, 1981
- 8) Rosenzweig DY：Pulmonary mycobacterial infections due to Mycobacterium intracellulare-avium complex, clinical features and course in 100 consecutive cases. Chest 75：115-119, 1979
- 9) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al：Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 321：896-898, 1989
- 10) Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T et al：Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. Lung 176：381-391, 1998
- 11) Iseman MD：Mycobacterium avium complex and the normal host. N Engl J Med 321：896-897,

- 1989
- 12) Horsburgh CR Jr, Mason UG III, Farhi DC et al : Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*-a report of 13cases and a review of the literature. *Medicine* 64 : 36-48, 1985
- 13) Horsburgh CR Jr, Selik RM : The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 139 : 4-7, 1989
- 14) Iseman MD : Pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex. In : Korvick JA, Benson CA, editors. *Mycobacterium avium* complex infection : Progress in research and treatment. New York : Marcel Dekker, Inc, pp.45-77, 1995
- 15) 佐藤和恵, 松本博之, 小笠壽之ほか : 同一職場で発生した *Mycobacterium Avium* の 3 症例. *日呼吸会誌* 38 : 697-701, 2000
- 16) Arbeit RD, Slutsky A, Barber TW et al : Genetic diversity among strains of *Mycobacterium avium* causing monoclonal and polyclonal bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis* 167 : 1384-90, 1993.
- 17) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班 : 非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準. *結核* 60 : 51, 1985
- 18) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解-2003年. *結核* 78 : 569-572, 2003
- 19) ATS American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria *Am J Resp Crit Care Med* 156 : S1-S25, 1997
- 20) 藤内 智, 山崎泰宏, 松本博之ほか : 気管支洗浄で診断された肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症例の臨床的検討. *気管支学* 24 : 500-504, 2002
- 21) 藤兼俊明 未発表データ
- 22) Fujiuchi S, Matsumoto H, Yamazaki Y et al : Analysis of chest CT in patients with *Mycobacterium avium*-Complex (MAC) pulmonary disease. *Respiration* 70 : 76-81, 2003
- 23) Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM et al : "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis *Radiology* 140 : 313-321, 1981
- 24) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD et al : Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Medicine* 61 : 109-124, 1982
- 25) 藤内 智 未発表データ
(平成16年2月9日受付)
(平成16年3月19日受理)