

Mycobacterium avium complex (MAC) 症 における難治化要因の検討

杉崎 勝教[†] 瀧川 修一 河野 宏 大津 達也 菊池 博

IRYO Vol. 65 No. 6 (321-325) 2011

要 旨

肺 MAC 症の難治化症例について検討した。喀痰中からの排菌が持続し、画像所見が経時的に増悪する症例を難治化症例として、九州地区 6 病院の症例を含め 35 症例を集積した。またその症例を排菌が陰性化し画像所見の増悪のない予後良好な症例 17 例と比較検討した。その結果難治化症例では結核類似空洞形成が多く、初診時喀痰中に塗抹陽性となる症例が多かった。また本症の中核的な治療薬であるクラリスロマイシンに耐性となる症例が 42% と高頻度に認められた。初診時空洞形成のある症例や排菌塗抹陽性となる症例、またクラリスロマイシン耐性化症例については将来難治化が予想されることから慎重な管理が必要と考えられた。

キーワード 肺 MAC 症、難治化要因

はじめに

最近肺非結核性抗酸菌症の症例が増加してきており、とくにそのうちの多くの部分を占める *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の重要性が増してきている¹⁾²⁾。しかしながら、MAC 症は種々の病型を含む多様な疾患であり画一的な取り扱いの難しい疾患である。すなわち従来から知られていた陳旧性肺結核や気管支拡張症に感染をおこしてくる二次性の症例や肺結核類似空洞型に加え、まったく免疫力の低下をとまなわれない主として中高年女性に発生する結節性気管支拡張型の症例がかなりの割合で存在しており、これらの病型は臨床的な経過や病態にお

いて重要な相違点があることが指摘されている³⁾⁴⁾⁵⁾。一方治療についてはクラリスロマイシン（以下 CAM と略す）やアジスロマイシンを中心とした多剤併用療法が導入されてから格段に治療効果が向上してきたが、治療に対する反応も症例ごとに大きく異なっており、無治療でもほとんど進行しない症例から、十分に治療を行っても次第に進行し肺の構造破壊に至る症例まで存在する。このように治療に対する反応が症例ごとに大きく異なっているということから、初診の段階からどの程度どれくらいの期間十分な治療を行うべきかについての統一的な治療指針は確立していない。しかし放置した場合進行、重症化する難治症例については当初より十分な治療と

国立病院機構西別府病院 内科 [†]医師

別刷請求先：杉崎勝教 国立病院機構西別府病院 内科 〒874-0840 大分県別府市大字鶴見4548番地
(平成22年10月12日受付，平成23年6月10日受理)

Study on the Factor Relating to a Deteriorated Clinical Course in Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease
Katsunori Sugisaki, Shuichi Takikawa, Hiroshi Kawano, Tatsuya Ohtsu and Hiroshi Kikuchi, National Nishibepu Hospital

Key Words: *mycobacterium avium* complex, refractory case, cavitary type, clarithromycin resistant

表1 持続排菌増悪群（A群）の特徴と菌陰性化改善群（B群）との比較

	A 群	B 群	有意差
症例数	35	17	
性別（男/女）	7/28	6/11	NS
年齢	70±11	74±12	NS
BMI	18±3	20±3	NS
菌株（ <i>Avium</i> / <i>Intracellulare</i> ）	15/21	11/6	NS
初診時喀痰検査 塗沫/培養 (or PCR) 陽性*	27/4	5/12	p<0.001
初診時 CRP (mg/dl)*	2.7±2.9	1.2±2.1	NS
初診時 ESR (mm/hr)*	56±42	45±32	NS
一次性/二次性	25/10	14/3	NS
画像所見 結核類似空洞形成型/小結節気管支拡張型	28/7	4/13	P<0.001
クラリスロマイシン 耐性率(%)	55	0	P<0.01
合併症（糖尿病，関節リウマチ等）	17%	17%	NS

*できるだけ初診時に近いデータを採用した。

管理を行う必要があり，その意味でこうした症例を抽出しその特徴を見極めておくことが重要となる．その場合一つの重要な指標となるのは持続排菌の問題であると考えられる．すなわち十分に治療を行ってもなお排菌が持続する症例が存在し，こうした症例は経気道的な散布を繰り返して病巣が次第に拡大していく可能性が高い．今回持続排菌が続き胸部画像所見が次第に増悪する肺 MAC 症例を九州地区の国立病院機構 6 病院の協力を得て集積しその臨床的な特徴を明らかにした．また早期に排菌が陰性化し胸部画像所見も改善傾向にある症例と比較検討を行った．

方 法

日本結核病学会の診断基準⁶⁾に従い肺 MAC 症と診断された52症例を対象とした．このうち最近2年間可及的な治療を行っているにもかかわらず持続的に喀痰中に排菌を認めかつ胸部画像所見が増悪した症例を持続排菌増悪群（A群），観察開始時点ではMACの排菌があったが治療を加えることもしくは自然経過により排菌は陰性化し最近1年以上排菌がない症例で胸部画像所見も増悪を認めないもしくは改善傾向にある症例を菌陰性化改善群（B群）とした．

A群についてはアンケート用紙を使用して九州地区国立病院機構 6 病院から症例を集積した．B群は西別府病院の症例から該当する症例を選んだ．アン

ケート項目は年齢，性別，BMI，現時点での胸部画像所見，合併症の有無，初診時血液検査所見，菌のタイプ，BrothMic NTM（極東）を用いたCAM感受性の有無，治療内容，治療効果等である．これらの各項目についてA群の特徴について検討した．またB群との比較検討を行った．各項目のうち画像所見については現時点の画像所見とし，検査所見についてはなるべく初診時の所見を採用したが病歴が長い初診時が不明確な症例もあり可能な範囲でデータを収集した．薬剤感受性検査についても必ずしも初診時ではないことがあり当該病院に受診していた期間内に行われたデータを採用し，BrothMic NTM（極東）法でMICが4μg/ml以上を耐性とした．

有意差の検定は Student's t-test および χ^2 -検定を使用した．

結 果

持続排菌増悪群（A群）35例の特徴と菌陰性化改善群（B群）とを比較した結果をまとめて表1に示した．A群35症例の性別では女性が多く，平均年齢は70歳と高齢者が多かった．菌のタイプについては *M. avium* が15例，*M. intracellulare* が21例と *M. intracellulare* がやや多かった（1例が *M. avium* と *M. intracellulare* の両方に陽性となった）．また画像上肺結核類似空洞型が28例，結節性気管支拡張型 7 例と肺結核類似空洞型が多かった．BrothMic NTM（極

東)を用いてCAMに対する薬剤感受性検査を行った20症例中11例55%にMIC32 μ g/ml以上のCAM耐性が認められた。治療はすべての症例について行われていたが多くはCAM, リファンピシン, エサンブトールの3剤を中心としてこれにレボフロキサシン, ガチフロキサシン, シプロフロキサシン等のニューキノロン系薬剤, アミノグリコシド系薬剤, ジスロマックなどが併用されたケースがあった。糖尿病やアスペルギルス症等の抗酸菌症の進行に影響する合併症のある症例や抗リウマチ剤等の細胞性免疫の低下に影響すると考えられる薬剤の内服中の症例が35例中7例20%に認められた。初診時検査所見としてはCRP 2.7 ± 2.9 , ESR 56 ± 42 mm/hrと軽度の炎症所見を認めた。BMIは 18 ± 3 で全体的に低いことが認められた。初診時の喀痰の細菌学的検査ではキニヨン法または蛍光法による塗抹陽性患者の割合は87%であった。画像所見においては全例で増悪を認めた。次にこれら持続排菌増悪群(A群)を菌陰性化改善群(B群)と比較検討した。B群では一般に*M. intracellulare*に比べ*M. avium*症例が多い傾向にあったが両群間で有意差を認めなかった。初診時に塗抹陽性症例がA群で有意に多かった($p < 0.001$)。またA群では肺結核類似空洞型が有意に多かった($p < 0.01$)。

A群ではCAM耐性症例が11名、55%に認められたが、B群では耐性症例はなかった。そのほか性別、年齢、BMI、初診時検査所見(CRP, ESR)については両群間に有意差を認めなかった。

CAM耐性11症例について検討した。性別では男性2名、女性9名と女性が多かった。また菌種は*M. avium*が7名、*M. intracellulare*が4名と*M. avium*が多かった。胸部画像所見では結核類似空洞形成型が9名、結節性気管支拡張型が2名と空洞形成型が多かった。また治療内容では1名のみにCAM単独使用歴があった。

考 案

今回持続排菌増悪症例(A群)を暫定的に難治化症例と位置付け、そうした症例の特徴を検討した。一病院の症例にかたよることを避けるため九州沖縄地区の5病院から症例を集積した。その検討結果として明らかになった点としてはやはり画像上肺結核類似空洞型の症例で難治化する頻度が高いということであった。この点についてはすでに過去に多くの

報告がある。原田らは10年以上経過を観察しえたMAC症22例の検討を行い、中等度から高度進展例に肺結核類似空洞型が多く含まれているのに対し、軽度進展例のほとんどは結節性気管支拡張型であったと報告している⁷⁾。また原田らは肺MAC症の死亡症例75症例を検討し二次感染型、空洞形成型、広範囲な病変を持つ症例に死亡例が多く、一次感染型の結節性気管支拡張型には死亡例は一例もなかったことを報告している⁸⁾。一般に結節性気管支拡張型から経過中に空洞形成型に移行することはまれと考えられていることから⁹⁾、初診時空洞が形成された症例については将来持続排菌となり難治化する可能性を考え十分な治療と管理を行う必要がある。また初診時排菌量の多い場合、とくに塗抹陽性の症例では難治例に移行しやすいことが今回明らかとなったのでこうした症例についても十分な注意が必要と思われる。

現在肺MAC症の最も重要な治療薬はCAMと考えられており、これに耐性となった場合は治療が困難となり難治化することが考えられる。今回の持続排菌増悪群においてもかなり高率にCAM耐性症例が含まれており、こうした予測が裏付けられた。現在CAM耐性化がどのような機序でおこるかは詳しくはわかっていないが、桑原らによれば1)結節性気管支拡張型ではCAM耐性化症例が非常に少なく、2)CAM単剤600mg/日投与群で耐性化症例が多かったとしている⁵⁾。今回のわれわれの耐性化症例でのCAM単剤使用は1例のみであり必ずしも単剤使用が原因となったとはいえないが、耐性化症例の多くは肺結核類似空洞型であり結節性気管支拡張型ではCAM耐性化症例はきわめて少なかった点は共通していた。結果的にはCAM耐性化が難治化の重要な因子となることは十分に考えられたし、また難治化したために治療期間が長期化しその過程でCAM耐性が誘導されてしまったとも考えられる。

以上から肺結核類似空洞型であること、CAM耐性であること、および初診時排菌量の多いことが本症の重要な難治化要因と考えられる。すなわち空洞形成しやすい症例は病初期から排菌量が多く、一旦空洞を形成すれば難治化しやすい。また治療が長期化するとともにCAMに耐性化する症例が増加する。また当初よりCAMに耐性化した症例は治療抵抗性となり病状が遷延化する可能性が高い。BMIで示される栄養状態や初診時の炎症所見などは臨床的な経過とは直接関連していないと考えられた。

M. avium と *M. intracellulare* については現在 MAC として一括して扱われているが実際は生化学的あるいは遺伝学的にかなり異なった性質をもっている¹⁰⁾¹¹⁾。しかしこの両者の臨床的な違いについてはまとまった報告が少なく、薬剤に対する反応性や臨床的な予後については不明な点が多い。津田らは52症例のMAC症について *M. avium* と *M. intracellulare* による感染症を分けてそれぞれの臨床的な特徴を比較した¹²⁾。その結果 *M. intracellulare* 症では二次感染型の症例の比率が高く、菌の陰性化が *M. avium* に比べ悪い傾向があった。一方 BrothMic NTM を用いた薬剤感受性についての検討ではCAM, リファンピシン, アミノグリコシド系薬剤において、*M. avium* に比べ *M. intracellulare* の方が感受性が高い傾向が認められ¹³⁾、先の結果とは相反するような結果が得られている。すでによく知られているようにこれら2種類の菌種は地域によって分布がかなり異なっておりとくに中部以北では明らかに *M. avium* が優位となっているのに比べ九州沖縄地区ではこの両者がほぼ均等に存在している¹⁴⁾。今回のわれわれの九州沖縄地区での検討では持続排菌増悪群の症例ではやや *M. intracellulare* の比率が高く、菌陰性化改善群では *M. avium* の比率が高かった。この結果を解釈すると菌陰性化改善群には結節性気管支拡張型が多く含まれており、このタイプの病型で *M. avium* が多いとも考えられた。今後症例数を増やして検討すべき課題と考えられる。

以上排菌状態と画像所見の経過を指標として肺MAC症の臨床的な特徴を検討した。今日肺MAC症の多くは慎重な治療と管理を行えばかなりの程度自他覚所見の改善が得られるようになってきており全体に予後の悪い疾患とはいえなくなってきた。しかしその中で一部の症例は排菌が持続し、管理が不十分な場合かなり重篤な機能障害に至ることも確かである。症例ごとの特徴を十分に把握したうえで、各症例に見合った治療と管理を考慮してゆく必要があると考えられた。

謝辞

症例のご提供をいただきました下記施設に深謝いたします。

国立病院機構福岡病院、同東佐賀病院、同再春荘病院、同宮崎東病院、同沖縄病院

【文献】

- 1) 坂谷光則. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核 1999 ; 74 : 377-84.
- 2) 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.
- 3) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989 ; 321 : 863-8.
- 4) Okumura M, Iwai K, Ogata H et al. Clinical factors on cavitary and nodular bronchiectatic types in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Intern Med 2008 ; 47 : 1465-72.
- 5) 桑原克弘, 渡辺 清, 和田光一ほか. IS1245を用いた肺 *Mycobacterium avium* 症の臨床病型と多クローン性感染の関連についての分子疫学的検討. 結核 2004 ; 79 : 39-46.
- 6) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非定型抗酸菌症診断に関する見解—2003年. 結核 2003 ; 78 : 569-72.
- 7) 原田 進, 原田素子, 落合早苗ほか. 10年以上経過観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003 ; 78 : 517-23.
- 8) 原田 進, 原田素子, 落合早苗ほか. 肺MAC症の死亡例の臨床的検討. 結核 2002 ; 77 : 709-16.
- 9) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄ほか. 肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の肺結核類似空洞型と結節性気管支拡張型における発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 3-11.
- 10) Maslow JN, Dawson D, Calin EA et al. Hemolysin as a virulence factor for systemic infection with isolates of *Mycobacterium avium* complex. J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 445-6.
- 11) Guerrero C, Bernasconi C, Burki D et al: A novel insertion element from *Mycobacterium avium*, IS 1245, is a specific target for analysis of strain relatedness. J Clin Microbiol 1995 ; 33 : 304-7.
- 12) 津田美奈子, 大石尚志, 佐伯 篤ほか. *M. avium*

- 感染症と *M. intracellulare* 感染症の臨床象. 結核 1995 ; 70 : 369-76.
- 13) 河田典子, 河原 伸, 多田 敦彦ほか. Brothmic NTM を用いた非結核性抗酸菌の薬剤感受性についての検討. 結核 2006 ; 81 : 329-35.
- 14) 坂谷光則 : 非定型抗酸菌症. 結核 2005 ; 80 : 25-30.

Study on the Factor Relating to a Deteriorated Clinical Course in Pulmonary *Mycobacterium avium* complex Disease

Katsunori Sugisaki, Shuichi Takikawa, Hiroshi Kawano,
Tatsuya Ohtsu and Hiroshi Kikuchi

Summary

We examined cases of refractory pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease. The study comprised 35 refractory cases from 6 hospitals in Kyushu. These refractory cases showed continuous discharge of bacilli in sputum and exacerbation of chest radiological findings. Moreover, we also compared those refractory cases to 17 cases comprising of good-prognosis patients, who showed sputum negative conversion after treatment or in natural course and no exacerbation of chest radiological findings. The result showed that in the refractory cases there were more cavitory type and many sputum smear positive cases at initial visit. Also, we found 42% of the refractory cases are resistant to clarithromycin, which is seldom found in the good-prognosis patients. Careful management is required for refractory cases which include cavitory type, sputum smear positive at initial visit, and clarithromycin resistant as a case that may decline into a deteriorated clinical course.