

---

シンポジウム

---

## 結核・抗酸菌症の基礎研究と臨床

Research and Medical Practice about Tuberculosis and  
other Mycobacterial Diseases

第 714 回新潟医学会

日 時 平成 28 年 4 月 16 日 (土) 午後 1 時から  
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 松本壮吉教授 (細菌学)

特別講演

難治性肺 MAC (*Mycobacterium avium - intracellulare complex*) 症の問題点と今後の対策

前倉亮治先生 (刀根山病院 副院長)

非結核性抗酸菌症 (特に肺 MAC 症) の診断と治療  
(*Mycobacterium avium - intracellulare complex lung disease*)  
～難治性肺 MAC 症の問題点と今後の対策～

前倉 亮治  
国立病院機構刀根山病院

Diagnosis and Management for Refractory  
*Mycobacterium avium - intracellulare Complex Lung Disease*

Ryoji MAEKURA

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization  
Toneyama Hospital

要 旨

MAC 菌は、環境常在菌であり喀痰から一度検出されても、肺 MAC 感染症とは診断しない。2

Reprint requests to: Ryoji MAEKURA  
Graduate School of Health Care Science,  
Jikei Institute,  
1-2-8 Miyahara Yodogawa-ku,  
Osaka 532-0003, Japan.

別刷請求先：〒532-0003 大阪市淀川区宮原 1-2-8  
学校法人大阪慈慶学園 慈慶医療科学大学院大学

前倉亮治

回以上 MAC 菌が検出され、かつ自覚症状と胸部レントゲン (High-resolution CT を含む) にて特徴的な所見が認められた時に肺 MAC 症と診断する。診断基準を満たしたことが、すぐに治療開始には繋がらない。肺 MAC 症患者の 1/4 は、排菌は続いているが肺病変が安定している例がある。高齢者も多く、化学療法の成功 (菌陰性化) 率も低く、副作用の頻度も高く、さらに医療費のことを考えると、経過観察を選択する例も多い。しかし、現在までに肺 MAC 症増悪による死亡例を 60 例以上経験していることから、重症化する可能性がある例は、より早期に CAM を含めた多剤併用化学療法を行い、可能であれば外科治療も選択する。さらに個々の感染源 (浴室等) を特定し、再感染予防も重要である。MAC 症の発病、進展については、宿主の免疫力や菌の毒力も含めていまだ解明されるべき点が多数残っている。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺 MAC 症、血清診断法、多剤併用化学療法

## はじめに

国際的には非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous Mycobacterial disease) が一般的な名称であるが、本邦では長く非定型抗酸菌症 (Atypical mycobacteriosis) と表現されてきた。抗酸菌は、Actinomycetale 目に属する細菌であり、酸性処理をしても脱色されない特徴的な染色性から分類されている。抗酸菌には、結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex)、非結核性抗酸菌 (*Nontuberculous Mycobacterium*; NTM) 及びらい菌 (*Mycobacterium leprae*) がある。抗酸菌症とはこれらの菌による感染が原因となり、特異的な慢性炎症を起こす感染症である。結核菌が自然環境では増殖できないのに反し、NTM は土壌や水中で増殖する環境寄生菌であって、感染は自然環境からがほとんどであり、人から人への感染は日常臨床で無視出来ると考えられている。

## 喀痰から抗酸菌の検出・同定

抗酸菌の喀痰検査は、集菌法で検体を調製し、蛍光染色にて塗抹鏡検検査を行い、チール・ネルゼン法で確認する。塗抹陽性検体は、核酸増幅法 (TRC 法又は PCR 法) を用いて 95 % が 1 又は 2 日で結核菌との鑑別同定が可能である。培養検査では、液体培地 (MGIT 法) を用いると、塗抹陽性検体では 2 週間以内にほぼ培養が陽性となり、キャピリア TB 法を用いて 30 分間で結核菌と

MAC 菌との鑑別も可能である。このあと、ブロスマック法を用いて薬剤感受性検査を行い、結果は 2 週間で得られる。特に Clarithromycin (CAM) の感受性結果は、治療をはじめの上で重要である。培養陽性検体からの NTM 菌同定は、通常 DNA-DNA Hybridization 法 (DDH) を用いて行われる。

## MAC 特異的血清診断法

MAC 菌特異的血清診断法 (キャピリア® MAC 抗体 ELISA) はマイクロプレートを用いて用いる ELISA 法で、抗原として Glycopeptidolipid (GPL)-core を用いて、血清中抗 GPL-core IgA 抗体を測定する。約 3 時間で測定可能である。GPL は MAC 菌細胞壁を構成する主要糖脂質抗原である。結核菌や *M. kansasii* 菌の細胞壁には存在しないが、*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* などの迅速発育菌に GPL を有する菌種がある。GPL-core は、*M. avium*, *M. intracellulare* の菌種に関わらず高い抗原性を持つことが確認され、これを血清診断の抗原とした。診断基準を満たす肺 MAC 症患者、MAC 菌の単なる気道への混入と考えられるもの (MAC colonization)、肺結核患者、他の呼吸器疾患患者、健常人を対象に血中 GPL-core 抗体を測定した<sup>1)</sup>、血清中抗体価は肺 MAC 症群で有意に上昇しており、カットオフ値を 0.7 U/mL とすると肺 MAC 症の診断的有用性は感度：84 %、特異度：100 %であった (図 1)<sup>2)</sup>。

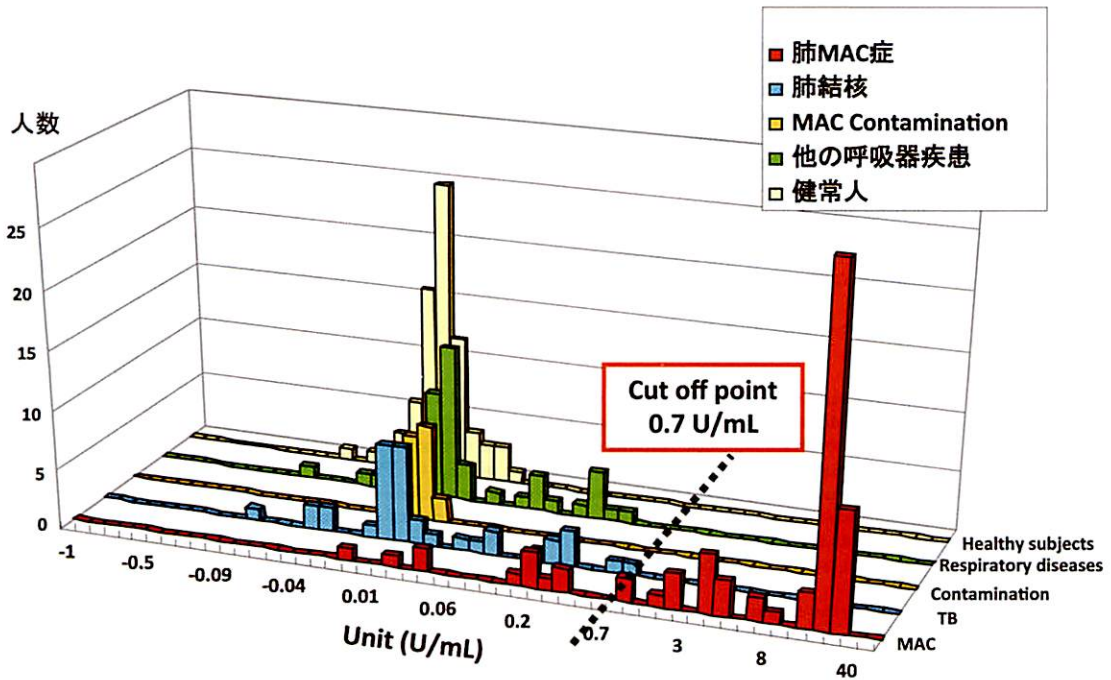


図1 血清中の抗 glycopeptidolipid core (GPL core)-IgA 抗体価

### 肺 MAC 症の診断から治療

肺 MAC 症の診断基準は、呼吸器症状と特徴的な胸部画像所見に加え細菌学的基準を満たす必要がある。細菌学的基準では、複数回の喀痰からの MAC 菌培養陽性、もしくは気管洗浄液による MAC 菌培養陽性、または 1 回の培養陽性に加えて抗酸菌に特徴的な組織所見を満たすことが要求される (表 1)<sup>3)</sup>。胸部画像所見では、中年以上の女性に多く右中葉や左舌区に散在性小粒状影を伴う気管支拡張像を認める症例と、上葉を中心に薄壁空洞病変で発病し画像上肺結核と鑑別が必要な症例に大別できるが、病状の進行により両方の所見が混在する例もある。診断には長期間を要することや、侵襲的 (気管支鏡) 検査を必要とする例もある。

肺 MAC 症の診断基準を満たしても、すぐに治療開始とはならないが、肺病変が徐々に増悪して呼吸不全 (Ⅱ型が多い) に陥り死亡する例もあ

る。一方、排菌が続いているにもかかわらず、長年にわたり肺病変が安定している例もある。当院で 1989 年から 2006 年に肺 MAC 症と診断された 399 例 (平均年齢 63.6 才) の長期予後 (7.6 ± 5.4 年) を観察した。94 例 (23.6 %) が死亡し、このうち肺 MAC 症による死亡が 60 例 (15.0 %) で、他病死が 34 例であった。肺病変の進行は、1) 巨大空洞型と、初期の病変が 2) 空洞型、3) 気管支拡張型であっても、進行にともない両側に空洞を形成し、気管支拡張像と浸潤影が拡がり、限局性の気腫化も伴う肺病変となっていた (図 2)<sup>5)6)</sup>。しかし、109 例 (27.3 %) は、肺病変の悪化を認めず未治療にて、外来でほぼ 3 ヶ月毎に経過観察されており全例が生存中であった。

### Clarithromycin (CAM) を含む多剤併用化学療法の治療成績 (表 2)

当院の化学療法開始基準は「診断基準を満たし、

表1 肺MAC症の診断基準

## Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules (A, I)

and

2. Appropriate exclusion of other diagnoses (A, I)  
(TB, LC or BE)

## Microbiologic

1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples (A, II). If the results from (1) are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures (C, III).

or

2. Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage (C, III)

or

3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM (A, II)

4. Expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination (C, III)

5. Patients who are suspected of having NTM lung disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded (C, III)

6. Making the diagnosis of NTM lung disease does not, *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients (C, III)

## 1) 巨大空洞型(増悪死亡例)

A) 51才時、右上肺野に空洞

B) 55才時、空洞が拡大

C) 60歳時、両側に空洞、右肺空洞は膿胸様に巨大化

A)



B)



C)



## 2) 空洞型(増悪死亡例)

A) 53才時、右上肺野に小空洞

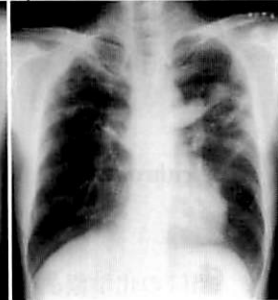
B) 58才時、両側に空洞

C) 65才時、両側に多発性空洞、部分的な気腫化と気管支拡張像

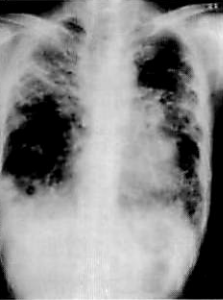
A)



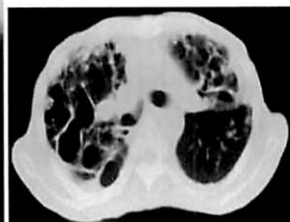
B)



C)



不整形薄壁空洞



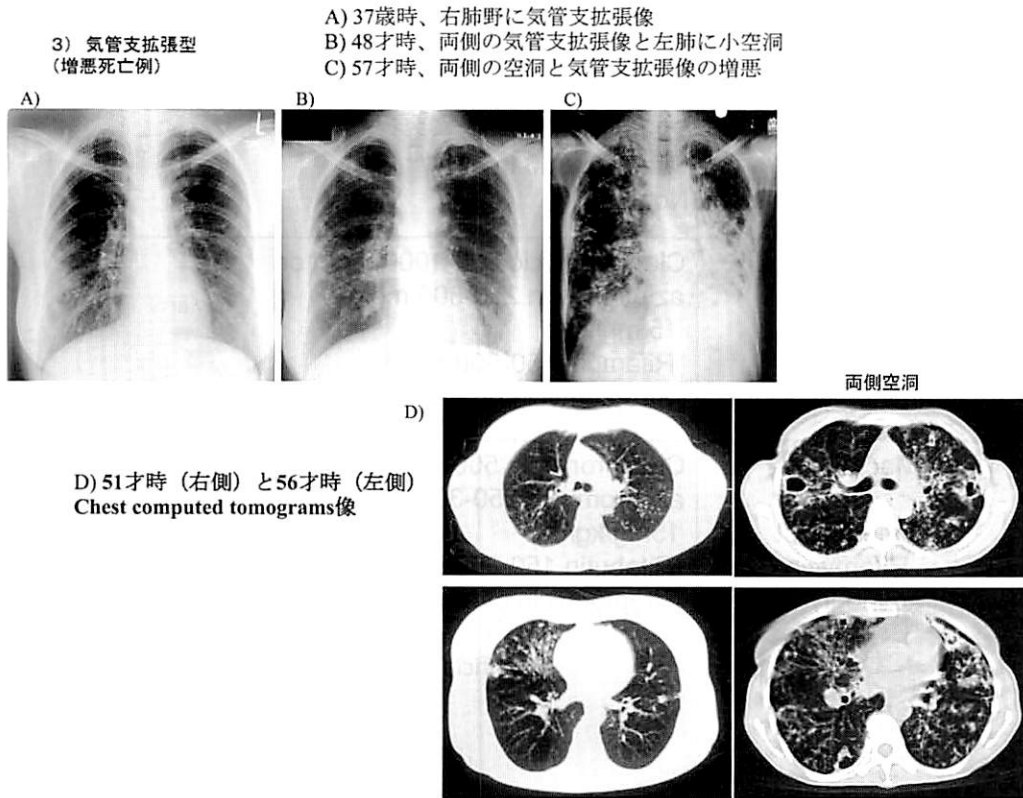


図2 肺 MAC 症：肺病変の進展様式

かつ胸部画像所見が悪化していること」としており、CAM を含む多剤併用化学療法の成績は、6 ヶ月間 6 回連続の菌陰性化が得られたのは 122 例中 69 例 (57 %) であった。本邦での菌の陰性化率は 60 % 前後であり、海外の成績より低値であるのは、CAM の投与用量が低いためである可能性はあるが、その詳細は不明である<sup>7)8)</sup>。菌陰性化に影響を及ぼす要因としては、1) 病巣の掘りが小さく、空洞病変のない例ほど菌陰性化率は高く、2) Streptomycin を使用した例も菌陰性化率は有意に高い。M.intracellulare の方が M.avium に比して、菌陰性化する傾向があった。副作用は、CAM + Rifampicin (RFP) + Ethambutol (EB) の現在推奨される標準治療では、消化器症状、皮疹、肝機能障害、めまい、視力障害などで 39 % の例は、薬剤の変更が必要であった。また、肺 MAC

症は、菌が陰性化して 12 ヶ月間は化学療法をするが、すぐに再排菌する例 (1.4 年で 25 %, 3.7 年で 50 %) も多い。この原因としては、気管支拡張病変は消失しないこと、空洞病変も残存する例が多く再発する例や、環境 (浴室など) からの再感染する例があると考えている<sup>9)</sup>。

治療効果と予後には明らかな関係があり、化学療法開始から一度も塗抹検査が陰性化しない例はもっとも予後が悪い。逆に、菌が陰性化し再排菌のない治癒例では、死亡例がない。もちろん、広範囲に肺病変が進行した例は、化学療法を行ったとしても予後は明らかに悪い<sup>5)</sup>。

#### 肺 MAC 症の手術適応

肺 MAC 症の手術適応については、明らかな基

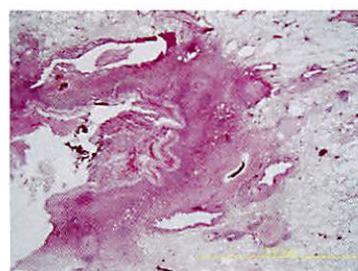
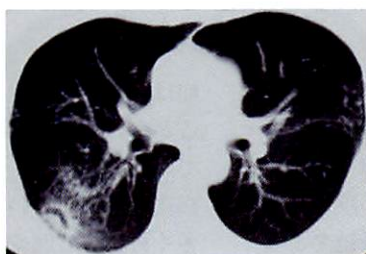


表2 CAMを含む多剤化学療法

1) Macrolide Ethambutol Rifamycin aminoglycoside	Clarithromycin 1,000mg TIW or azithromycin 500-600 mg TIW 25 mg/kg TIW Rifampin 600 mg TIW None	BE
2) Macrolide Ethambutol Rifamycin aminoglycoside	Clarithromycin 500-1000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d 15 mg/kg/d Rifampin 450-600 mg/d Streptomycin or amikacin or none	Caviarty
3) Macrolide Ethambutol Rifamycin aminoglycoside	Clarithromycin 500-1,000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d 15mg/kg/d Rifabutin 150-300 mg/d or rifampin 450-600mg/d Streptomycin or amikacin	Advanced

An Official ATS/IDSA Statement, (2007)

1) 62才 F 発病 59y



2) 61才 F 発病 58y、血痰と発熱 Smear 2~3+, CAM&gt;32μg/ml

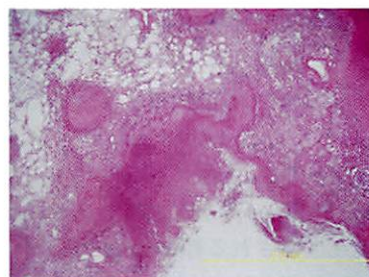
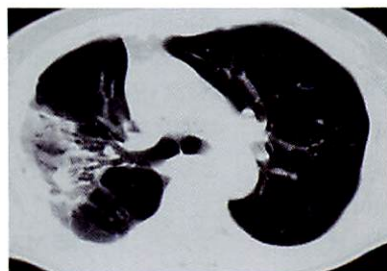


図3 肺 MAC 症手術例の X 線所見と切除標本 (HE 染色)

準はないが、1) 限局した病巣（例：空洞）を持ち、多剤併用化学療法を受けても排菌が持続する例、2) 多剤併用化学療法を受けても全く反応せず塗抹陽性が続き、明らかに胸部レントゲン所見が悪化する例が対象になると考えている。図3に代表的2例を示す。1) 62歳女性で、左肺野に小結節影が認められるも右肺空洞病変の切除術を行った。2) 61歳女性で、化学療法に抵抗し、塗抹は一度も陰性化せずCAM耐性菌であり、血痰と熱発を訴えるため、右肺全摘術を選択した。この患者から分離された菌は、実験的にも強毒力株であることが証明され、肺MAC症の増悪には、菌側にも要因があることを示した<sup>10)</sup>。

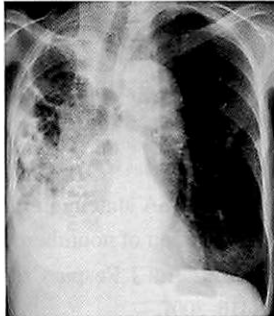
#### 持続排菌例に対する治療

最も難渋する症例は、CAMを含む多剤化学療法

法に反応せず持続排菌（CAM耐性MAC菌）が続き、胸部レントゲン所見も混合感染をくり返し増悪する例である。これらの患者を治療する場合に重要となる薬剤は、1) アミノ配糖体系：アミカシン（AMK）、トブラシン（TOB）、ストレプトマイシン（SM）、カナマイシン（KM）、2) リファンピシン（RFP）、リファブチン（Rifabutin）、3) ニューキノロン剤：モキシフロキサシ（MFLX）（GFLX, SPFX：発売中止）、4) アジスロマイシン（AZM）と5) 抗生剤であり、どの薬剤を選択し組み合わせ、長期間どのように化学療法を行うか、個々の症例ごとに決定せざるを得ない。多剤併用化学療法が成功した2例を図4に示す。参考に難治性MAC菌48株の薬剤感受性（MIC<sub>50</sub>：μg/ml）を表3示す<sup>11)</sup>。肺MAC症の経過中に注意すべきことは、1) 緑膿菌をはじめとする一般細菌の混合感染、2) 真菌症（特に肺アスペルギル

1) 81y F  
Onset 78y  
High fever+DOE  
Smear +  
MIC:  
CAM>32μg/ml  
LVFX 0.5μg/ml  
AMK 4μg/ml  
  
CRP 7.8mg/dl  
ESR 135/H  
WBC 6000  
TBGL抗体>32unit

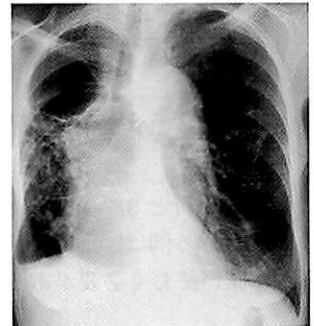
a. 治療前



RFP 450mg/day  
GFLX 400mg/day  
AZM 500mg TIW  
AMK 400mg/day  
+  
SBT/CPZ 2g/day  
↓  
PZFX 1g/day  
↓  
CPFX 600mg/day

Smear(-) and Culture(-)

b. 治療後



2) 61y M  
Onset 56y  
High fever  
Hemoptysis  
MIC:  
CAM>32μg/ml  
RFP 0.5μg/ml  
SM 4μg/ml  
  
CRP 8.3mg/dl  
ESR 77/H  
WBC 10880  
TBGL抗体>32unit  
GPL-core抗体>9unit  
  
Ps. aeruginosa(+)

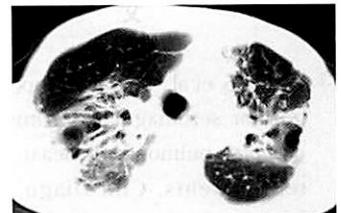
a. 治療前



RFP 600mg/day  
GFLX 400mg/day  
AZM 500mg/day  
SM 1g 5 times/W  
+  
SBT/CPZ 2g/day

Smear(-) and Culture(-)

a. 治療前



b. 治療後



図4 CAM耐性肺MAC症の多剤併用化学療法が成功した2例

表3 再発例における MAC 菌の薬剤感受性

	MIC (μg/ml)												MIC mean
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	32<	
SM				2	5	8	7	10	15	1			4.18
EB						3	2	7	12	18	4	2	16.7
KM			1	1	4	5	9	8	14	6			5.53
INH							2	4	16	11	8	7*	14.1
RFP	9	3	8	9	6	6	5	2					0.64
LVFX				2	16	8	8	6	5	2		1*	2.73
CAM	2	4	5	11	7	9	1	1				8*	0.55
AMK					1	10	7	11	14	5			5.43

	MIC (μg/ml)												MIC mean
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	32<	
RBT	20	13	5	2	1	1	3	2			1†		0.38

	MIC (μg/ml)										MIC Mean
	0.098	0.195	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
GFLX	3	8	16	8	8	3	1	1			1.14
SPFX	3	7	8	16	5	5	3	1			1.5

MIC: Minimum inhibitory concentration

Tateishi Y, Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2010 Nov;48(11):797-802

ス症)の合併と3)喀血である。又、血痰や喀血の症状がある例は、肺アスペルギルス症の合併を念頭に置いておく必要がある。

文 献

1) Kitada S, et al.: Use of glycopeptidolipid core anti - gen for serodiagnosis of *mycobacterium avium complex* pulmonary disease in immunocompe - tent patients. Clin Diagn Lab Immunol, 12: p.44 - 51, 2005.

2) Kitada S, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium - complex* pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. Am J Respir Crit Care Med, 177: p.793 - 797, 2008.

3) Griffith DE, et al.: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America., An official

ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial dis - eases. Am J Respir Crit Care Med, 175: p.367 - 416, 2007.

4) Prevots DR, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. Am J Respir Crit Care Med, 182: p.970 - 976, 2010.

5) Maekura R, et al.: Clinical and prognostic impor - tance of serotyping *Mycobacterium avium - Mycobacterium intracellulare complex* isolates in human immunodeficiency virus - negative patients. J Clin Microbiol. 43: 3150 - 3158, 2005.

6) Maekura R, et al.: Long - term survival of patients with *Mycobacterium avium - intracellulare com - plex* pulmonary disease (MAC - PD), Congress of ERS (2008) in Wien

7) Tanaka E, et al.: Effect of clarithromycin regimen



- for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. 1: Am J Respir Crit Care Med. 160: 866 - 872, 1999.
- 8) Lam PK, et al.: Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 173: 1283 - 1289, 2006.
- 9) Nishiuchi Y, et al.: The recovery of *Mycobacterium avium* - intracellular complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis. 45: 347 - 351, 2007.
- 10) Tateishi Y, et al.: Virulence of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from immuno-competent patients. Microb Pathog. 11 Nov 1 - 7, 2008.
- 11) Tateishi Y, et al.: Susceptibility to rifabutin and novel fluoroquinolones in *Mycobacterium avium* complex isolates from patients with sputum culture - positive pulmonary disease who are undergoing standard chemotherapy. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. Nov; 48: 797 - 802, 2010.
-