

## 最新のトピックス

TOPICS

## 非結核性抗酸菌症の最近の知見と展望

長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科

山崎 善隆

非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria : NTM) は、結核菌 (*M. tuberculosis*) とらい菌 (*M. leprae*) を除く抗酸菌群の総称である。肺 NTM 症は 2014 年日本呼吸器学会の調査で罹患率が 14.7 人と 7 年前の 2 倍に増加し<sup>1)</sup>、重要な呼吸器感染症になってきたのでトピックスを解説する。

肺 NTM 症の菌種別では *Mycobacterium avium* complex (MAC) 88.8%, *M. kansasii* 4.3%, *M. abscessus* 3.3% の順で、罹患率の上昇は肺 MAC 症の増加が主因である<sup>1)</sup>。MAC は水、土壌など環境常在菌と知られているが、肺 MAC 症患者の自宅浴室内のシャワー水、風呂水、排水口から検出した MAC あるいは<sup>2)</sup>、農地やガーデニングの土壌中から検出した MAC (Fujita K, et al. Clin Microbiol Infect 19 : 537-541, 2012) と患者から分離された MAC と遺伝子タイプの一致がみられた。浴室、土壌中の MAC に暴露することで肺 MAC 症が発病することが明らかになり、今後その感染予防対策が課題である。

水や土壌から経気道的に吸入された MAC は細気管支の上皮細胞に定着・侵入し、さらに上皮細胞内を通過して、粘膜下に到達して肉芽腫を形成する (図 1)<sup>3)</sup>。肺 MAC 症患者の外科的に切除された病理組織標本では多発する小肉芽腫が細気管支を取り囲み、細気管支壁は肥厚して気管支拡張を呈したり、また肉芽腫が癒合して空洞が形成することが観察された (Fujita J, et al. Eur Respir J 13 : 535-540, 1999)。細気管支領域が本症の主座で、さらに気道を介して広範に拡大することが明らかになった。

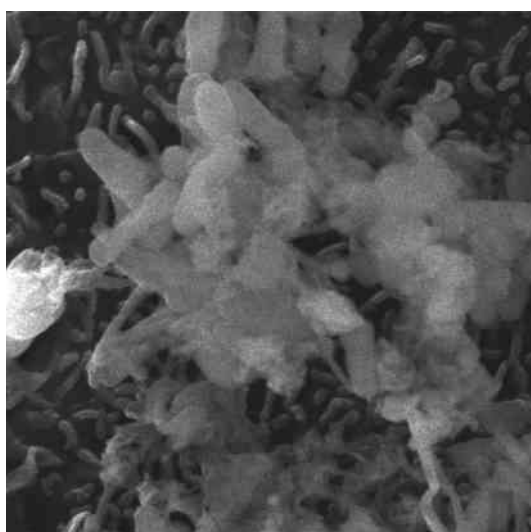
肺 MAC 症は画像的に「線維空洞型」と「結節・気管支拡張型」との 2 つ病型に分類される。線維空洞型は上肺野に進行性の空洞を形成し、咳嗽、膿性痰、血痰など自覚症状を認め、予後は不良なので、積極的に抗菌薬治療することが勧められる。一方、結節・気管支拡張型は中葉、舌区に気管支拡張とその末梢気道に tree-in-bud 上に多発小結節を呈し、初期には自覚症

状に乏しく、進行は緩徐で、増悪する場合に抗菌薬治療を検討してもよい。

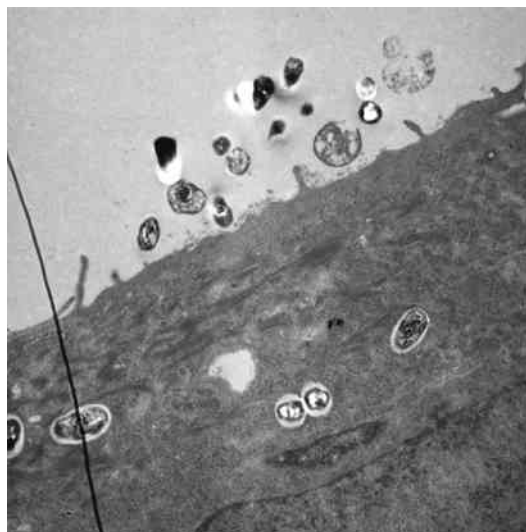
肺 MAC 症では肺機能検査上、健常人と比べ 1 秒率に有意差はなかったが、残気量が有意に増加して、本症の病変の主座は末梢気道であることが明らかになった。また、Kubo らは肺 MAC 症患者に対して深吸気・呼気のダイナミック CT を施行して、病変の分布に一致して呼出されにくい、いわゆるエアートラップの存在を明らかにした (AJRCCM 58 : 979-984, 1998)。末梢気道が閉塞した状態では、吸入された MAC が気道から排出されにくく、コロニゼーションが持続して肺 MAC 症増悪の一因となっているかも知れない。本症が中高年のやせ型女性に多いということから、呼吸筋の減少により呼出力が低下してエアートラップになると推定される。体重や筋力の維持が本症の予後により影響を及ぼすので、リハビリや管理栄養士を含めたチーム医療でサポートすることが重要である。

肺 MAC 症に対する治療は clarithromycin (CAM), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) の 3 剤併用を基本治療としている (表 1)。治療期間は 1 年 6 カ月を超える報告が多いが、線維空洞型や排菌が停止しない場合にはさらに延長する。Liposomal amikacin の吸入薬はマクロファージ内への浸透性に優れ、また腎障害など副反応が少ないため長期投与も可能で、新たな肺 MAC 症治療薬と期待される。現在、国際治験が進行しており早期の上市が期待されている。

本症の重要な増悪因子としてやせが注目されている。Yamazaki らは肺 MAC 症患者を平均 2 年 6 カ月間経過観察し、自覚症状、細菌学的検査、胸部 CT 所見、などから増悪群と安定群の 2 群に分けて検討したところ、増悪群では安定群に比し有意に body-mass index (BMI) が低かった (Am J Respir Crit Care Med 160 : 1851-1855, 1999)。Hayashi らは、肺 MAC 症 634 例を 4.7 年間フォローして肺 MAC 症による死亡因子を多変量解析したところ、画像所見で線維



走査型電子顕微鏡写真



透過型電子顕微鏡写真

Yamazaki Y, et al, *Cell Microbiol* 2006, 8, 806-14

図1 MAC A5株（バイオフィーム産生株）が気道上皮細胞へ侵入するメカニズム  
気道上皮培養細胞（BEAS-2B細胞）上でのバイオフィームを形成して、その一部が細胞内へ侵入する。

表1 クラリスロマイシンを含む多剤併用治療の有効性のまとめ

| 論文                   | レジメ                                   | 症例  | 治療期間     | 排菌陰性率 | 副反応出現率 | 再排菌率 |
|----------------------|---------------------------------------|-----|----------|-------|--------|------|
| Wallace RJ<br>(1996) | <i>AJRCCM</i><br>(5C)/R/E/Sm          | 39人 | 12m      | 92%   | 41%    | 18%  |
| Tanaka E<br>(1999)   | <i>AJRCCM</i><br>2C/R/E/<br>Km → LVFX | 14人 | 6-24m    | 81%   | 22%    | 44%  |
| Kobashi Y<br>(2009)  | 1) 3or4C/R/E/Sm<br>2) 3or4C/R/E       | 73人 | 28m (中央) | 71%   | 25%    | 31%  |
|                      |                                       | 73人 | 28m (中央) | 51%   | 21%    | 35%  |
| Hasegawa N<br>(2009) | 1) 2C/R/E<br>2) 4C/R/E                | 9人  | 18m      | 56%   |        | 67%  |
|                      |                                       | 12人 | 18m      | 92%   |        | 25%  |
| Kobashi Y<br>(2012)  | 1) 2or3C/R/E/Sm<br>2) 4C/R/E/Sm       | 24人 | 12m<     | 58%   | 25%    |      |
|                      |                                       | 36人 | 12m<     | 64%   | 36%    |      |

\*C: clarithromycin, R: rifampicin, E: ethambutol, Sm: streptomycin, Km: kanamycin

空洞型, BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>, 貧血が関与し, 肺 MAC 症による 5 年死亡率は結節気管支拡張では 2.8%, 線維空洞型では 17.1% であった (Am J Respir Crit Care Med 185: 575-583, 2012)。やせは本症の予後不良因子であることが明らかになった。肺 MAC 症患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF) では安定群に比し増悪例において BAL 液の好中球数が有意に上昇し, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 など炎症性サイトカイン・ケモカインが上昇していた (Am J Respir Crit Care Med 160: 1851-1855, 1999)。肺 MAC 症患者では呼吸器局所の炎症だけでなく, “全身性炎症性疾患” と捉えて, 体重減少がある場合には多剤併用治療を積極的に

適応することを推奨する。

さらに, 多剤併用療法に失敗して MAC がマクロライド耐性になると極めて予後不良となることが明らかになった。Griffithらはクラリスロマイシン耐性になった肺 MAC 症患者の 1 年後の全死亡率を結節・気管支拡張型 42%, 線維空洞型 19% と報告した (Am J Respir Crit Care Med 174: 928-934, 2006)。内服のコンプライアンスを保ち, クラリスロマイシン耐性菌の出現を抑制することが大切である。

肺 NTM 症を合併した関節リウマチ患者に生物学的製剤を使用することは禁忌と考えられていた。わが国の多施設共同研究において, 関節リウマチに合併し

た肺 NTM 症13例 (MAC 12例, *M. abscessus* 1例) に対して抗 TNF- $\alpha$  阻害薬が使用されていたが死亡例はなく, 抗菌薬治療により予後は改善10例, 不変2例, 進行1例であった<sup>4)</sup>。生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き<sup>5)</sup>では肺 NTM 症と確診されている場合には生物学的製剤は原則禁忌であるが, 起因菌が MAC であれば抗菌薬治療に反応するので, 菌種が MAC で, 胸部画像が結節・気管支拡張型であり, 肺

の既存病変が軽度で, また RA 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と述べられた。線維空洞型では禁忌であることには注意が必要である。生物学的製剤を使用するにあたり呼吸器内科医と連携をして診療することが望まれる。

## 文 献

- 1) 倉島篤行 : 7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 結核 90 : 605-606, 2015
- 2) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, Tamaru A, Taguri T, Kira Y, Hiraga T, Hirotsu A, Yoshimura K, Miki M, Ito M : The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis 45 : 347-351, 2007
- 3) Yamazaki Y, Danelishvili L, Wu M, Hidaka E, Katsuyama T, Stang B, Petrofsky M, Bildfell R, Bermudez LE : The ability to form biofilm influences *Mycobacterium avium* invasion and translocation of bronchial epithelial cells. Cell Microbiol 8 : 806-814, 2006
- 4) Mori S, Tokuda H, Sakai F : Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. Mod Rheumatol 22 : 727-737, 2012
- 5) 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 (2014)