

Ⅶ. 非結核性抗酸菌症

1. 現状：疫学，感染源¹⁾²⁾

近年，非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）による感染症が世界的に増加している。非結核性抗酸菌とは抗酸菌（*Mycobacterium*）の中で，結核菌やらい菌を除いた菌群の総称である。わが国でも2014年に肺NTM症の推定罹患率は14.7人/10万人年と算出され，2007年の全国調査と比較して約2.6倍に増加していることがわかり大きな関心を集めた³⁾。日本における菌種は*M. avium* complex（*M. avium*, *M. intracellulare*は性状が類似しており，一括して*M. avium* complex: MACとよぶ）が8～9割を占め，*M. kansasii*, *M. abscessus*の順に多い。いずれも，自然界の土壌，水系，都市の給水システム（浴槽，シャワー），ハウスダストなどに生息する環境生息菌であり，生存のために細胞内寄生を必要としない。通常，NTMを含むエアロゾルを経気道的に吸引して感染する。結核と異なり，ヒトからヒトへの感染は特殊な状況下を除き，疫学的には否定されている。本疾患は経過が緩徐であり，*M. kansasii*症を除き薬剤効果が乏しく，診断したとしても全例が治療されるわけではない点で，結核とは大きく異なる疾患である。

2. 細菌検査と菌種の同定¹⁾²⁾⁴⁾

抗酸菌検査は，塗抹検査→培養検査→同定検査→薬

剤感受性検査の順に進められる。一般の検査室では，培養検査で陽性となれば遺伝子増幅法や市販のプローブを使用した同定キットによる検査を施行し，これらの方法で同定ができない場合は，質量分析法（MALDI-TOF MS: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計）が用いられる。2011年に，最も頻度の高いMAC感染症に対する補助診断である血清診断（キャピリア[®]MAC抗体ELISA）が保険収載された。MAC抗体はMAC壁抗原（glycopeptidolipid (GPL)-core）に対する患者血清中のIgA抗体をELISA法で測定するキットである。GPLはMAC以外にも*M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*といった菌種に存在するが，主要な肺感染起因菌である*M. tuberculosis*や*M. kansasii*には存在しない。感度84.3%，特異度100%と高く，非侵襲的な補助診断法として有用である。

3. 診 断¹⁾²⁾

1) 診断基準

現時点では，日本結核病学会，日本呼吸器学会によるNTMの診断基準が用いられる（表8）⁴⁾。NTMは，症状，画像所見，組織所見だけでは結核症と確実に鑑別することは不可能であり，確定診断には起炎菌の分離，同定が必要となる。NTMは環境生息菌であるため，混入（contamination）や腐生（colonization）との鑑別が必要となり，典型的な画像所見に加えて，細菌学的

表8 非結核性抗酸菌症（NTM）の診断基準

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。但し，先行肺疾患による陰影が既にある場合は，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.	まれ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。

な診断基準を満たす必要がある。NTMに特異的な呼吸器症状はなく、咳、痰、血痰、咯血の症状や体重減少、食欲不振、全身倦怠感、発熱などの全身症状を認める場合がある。

2) 画像診断

診断基準にある、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は、通常の胸部単純X線写真で評価することは困難であることが多い(図3)。胸部X線CT、特に高分解能CT(HRCT)を用いた評価が有用である(図4)。

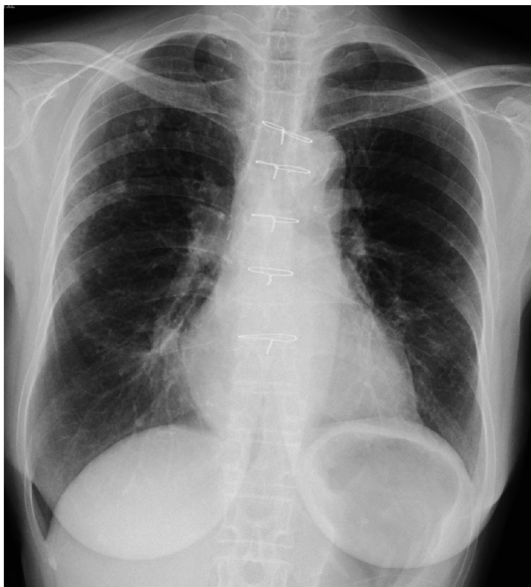


図3 MAC症の60代女性。右上, 中肺野に結節, 粒状影, 右心縁に濃度上昇, 左下肺野に粒状影を認める。

4. 病態と治療¹⁾²⁾⁵⁾

1) *M. avium* complex (MAC) 症

肺感染症は臨床像から、①線維空洞型、②小結節・気管支拡張型、③孤立結節型、④全身播種型、⑤過敏性肺臓炎型、の5つの代表的な病型に分類される。

①線維空洞型は、画像所見上、上葉に好発し比較的大きな結節影と内部の空洞形成を特徴とする。男性に多く、陳旧性肺結核症、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺切除や胸郭形成手術後、気管支拡張症、肺線維症などの既存の肺疾患を有する例が多い。

②小結節・気管支拡張型は、画像所見上、胸膜直下の小結節の集簇と灌流気管支の肥厚・拡張を特徴とする。病変は中葉・舌区に好発し、ついで上葉 S^2 , S^3 に多い。空洞を有する大きな結節を形成することは少ない。肺に器質的障害をもたない痩身の中老年の女性例が多い。

③孤立結節型は、肺腫瘍と鑑別が困難な孤立結節影が特徴である。悪性病変が否定できずに外科手術で摘出されて診断される場合が多い。

④全身播種型は、全身の諸臓器に菌が播種した病型であり、胸部単純X線上、縦隔リンパ節の腫脹以外には肺野の所見に乏しく、空洞形成は認められない。後天性免疫不全症候群での合併例の頻度が高いが、ほかに白血病、臓器移植後、Th1系の細胞性免疫にかかわるサイトカインの異常を基礎に有する症例や、基礎疾患のない症例も報告されている。肺感染症以外には、小児の頸部リンパ節炎の起炎菌として重要である。複

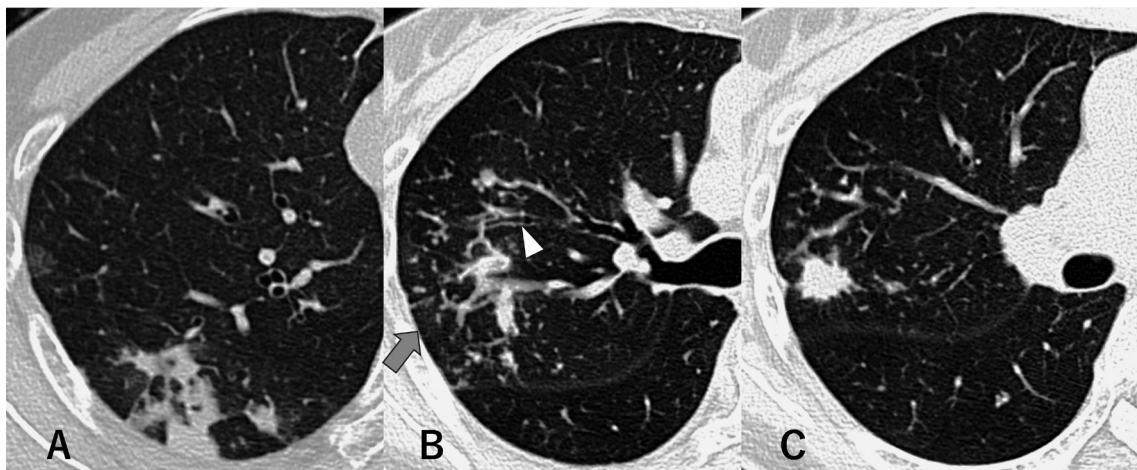


図4 A: 均等性陰影, B: 分枝状陰影の散布(矢印), 気管支または細気管支拡張所見(矢頭), C: 結節性陰影

数臓器に病変を認める場合は、全身播種型の非結核性抗酸菌症を疑う必要がある。後天性免疫不全症候群患者や免疫抑制療法施行中の患者、血液悪性疾患患者に発症する疾患と考えられている。

⑤過敏性肺臓炎型は、“hot tub lung” とよばれており、MAC菌に対する過敏性肺臓炎と考えられている。画像上は両側びまん性の陰影で、HRCTでは小葉中心性の粒状影や汎小葉性すりガラス影が主体であり、正常な二次小葉を含む地図状の分布が認められることも多い。診断確定には気管支鏡検査による病理組織学的、細菌学的診断が有用である。

治療は抗原回避、副腎皮質ステロイド、抗結核薬による治療を必要とする場合が多い。MAC症の治療は、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3薬剤による多剤併用療法が基本であり、必要に応じさらにストレプトマイシン（SM）またはカナマイシン（KM）の併用を行う（表9）。なかでもCAMは化学療法の中心となる薬剤であり、CAM耐性菌感染症の治療は非常に困難となる。CAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている。したがって、たとえ症状

が軽微であっても、原則的にCAM単剤投与を施行してはならない。リファブチン（RBT）は、MACに対する抗菌力がRFPよりやや強力とされるが、副作用（ぶどう膜炎、肝障害、好中球減少など）が強いため、RFPが（薬剤相互作用などで）投与できないとき、またはRFPの効果が不十分なときに投与を考慮する。RBTを使用するには専門医への相談が望ましい。

一般論としては早期診断、早期治療が望ましいと思われるが、年齢、合併症、副作用などを考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がいまだに存在せず、個々の症例にあわせた臨床医の総合的な判断が求められる。

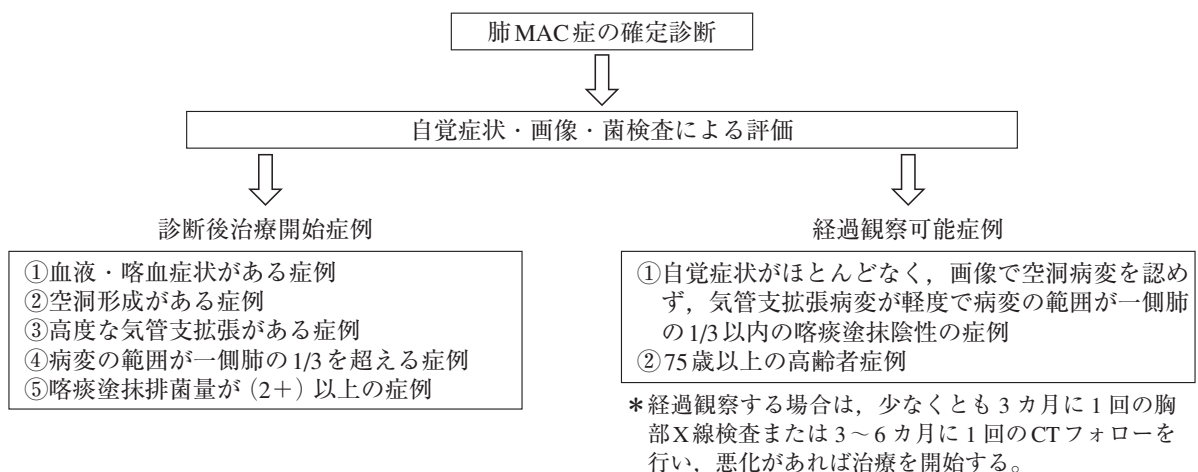
治療期間は、少なくとも排菌陰性化後1年間は継続すべきとされているが、化学療法終了後も慎重な経過観察が必要である。化学療法の効果が不十分な症例では、外科治療も考慮しなければならず、その適応については専門医への相談が望ましい。肺MAC症治療開始時期のフローチャートを図5に示す。

2) *M. kansasii* 症

都市部を中心に発生し、日本国内でも分布に偏りがある。平均年齢は50歳前後で、喫煙男性に多いが、近

表9 肺MAC症化学療法の用量と用法

RFP	10 mg/kg (600 mg まで)/日, 分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで)/日, 分1
CAM	15~20 mg/kg (600~800 mg)/日, 分1 または 分2 (800 mg は分2 とする)
SM または KM	の各々 15 mg/kg 以下 (1000 mg まで) を週2回 または 3回筋注



注意：上記の範疇にあてはまらない中間症例の場合、基本的には早期治療の対象症例と考えられる。

図5 肺MAC症治療開始時期のフローチャート

表10 肺カンサシ (*M. kansasii*) 症化学療法用量と用法

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

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する

年女性の高齢層の発症が増加傾向にある。画像的には上肺野の薄壁空洞が典型的所見で、約40%の患者に陳旧性肺結核症、COPDなどの肺疾患が認められる。キードラッグはRFPであり、RFP、イソニアジド (INH)、EBの3剤併用が有効で (表10)、ほとんどの症例で菌陰性化を期待しうる。その他、CAM、リネゾリド、モキシフロキサシンに感受性を有する。治療期間は喀痰培養陰性化から12カ月が望ましい。

3) 迅速発育菌による感染症

迅速発育菌の中では、*M. chelonae-abscessus* group (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. immunogenum* など) と *M. fortuitum* group (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mucogenicum* など) による感染症がほとんどを占める。ほかにまれながら *M. smegmatis* group (*M. smegmatis*, *M. wolinskyi*, *M. goodii* など) による感染症が報告されている。

肺感染症は、肺結核症よりもむしろMAC症に類似している。肺感染症以外にも、皮膚・軟部組織・骨の感染症の起炎菌としても重要である。院内感染例、特に、胸骨縫合部感染・美容形成術などの術後感染症やカテーテル感染の起炎菌としても注意が必要である。

迅速発育菌は抗結核薬には耐性であり、最も治療に難渋する感染症である。ATS/IDSA (The American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America) は、CAM、アミノグリコシド、イミペネム、セフォキシチン、ニューキノロン系薬剤に対する感受性検査を施行し、結果に基づいて多剤併用療法を施行すること

を推奨しているが、特に、*M. abscessus* に対する感受性のある内服薬は乏しいため治療に難渋することが多く、限局病変の切除と多剤併用療法の組み合わせが唯一の治療しうる治療とされている。*M. fortuitum* group は、通常ニューキノロン系薬剤やテトラサイクリンの感受性率が高い。

終わりに

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。治療開始時期と終了時期、標準的な3剤併用療法が困難な症例への対応、免疫抑制剤が必要な他疾患治療開始時の対応など、多くの課題を有している。

文 献

- 1) 日本結核病学会編：「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」。医学書院，東京，2015。
- 2) 長谷川直樹，朝倉崇徳（編）：「症例で学ぶ非結核性抗酸菌症」。医学書院，東京，2020。
- 3) Ho Namkoong: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis. 2016 ; 22 : 1116-7.
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会編：「抗酸菌検査ガイド2020」。南江堂，東京，2020。
- 5) 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診断に関する指針。2008。

文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識. 結核. 1997; 72 : 523-545.
- 2) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」. 南江堂, 東京, 2012.
- 3) 岩井和郎（編）：「結核病学, I 基礎・臨床編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 4) 島尾忠男（編）：「結核病学, II 疫学・管理編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 5) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核研究の進歩と今後の展望」, 結核予防会, 東京, 1993.
- 6) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核基礎知識」. 結核予防会, 東京, 1995.
- 7) 泉 孝英（監）, 富岡洋海（編）：「結核（第4版）」. 医学書院, 東京, 2006.
- 8) An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
- 9) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編：「結核菌検査指針2007」. 結核予防会, 東京, 2007.
- 10) 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診断に関する指針. 2008.
- 11) 阿彦忠之, 森 亨（編）：「平成22年改訂版 感染症法に基づく結核の接触者検診の手引きとその解説—結核の接触者検診Q&A付き」. 結核予防会, 東京, 2010.
- 12) 厚生労働省（告示）：平成23年度改正, 結核医療の基準. 2011.
- 13) 結核予防会編：「結核の統計2011」. 結核予防会, 東京, 2011.
- 14) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. 結核. 2011 ; 86 : 839-844.
- 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.