

原 著

当院における非定型抗酸菌症の臨床的検討

—特に薬剤感受性について—

峯下昌道・宮澤輝臣
土井正男・末井直

社会保険広島市民病院呼吸器科

松浦求樹・妹尾紀具

社会保険広島市民病院呼吸器外科

山木戸道郎

広島大学医学部第2内科

受付 平成4年12月28日

CLINICAL STUDIES ON LUNG DISEASE CAUSED BY ATYPICAL MYCOBACTERIA IN OUR HOSPITAL

— Especially in Relation to Drug Susceptibility —

Masamichi MINESHITA^{*}, Teruomi MIYAZAWA, Masao DOI,
Sunao SUEI, Motoki MATSUURA, Tomonori SENOO
and Michio YAMAKIDO

(Received for publication December 28, 1992)

From 1987 to 1991, 27 patients were diagnosed as atypical mycobacteriosis in our hospital. Some strains of *M. avium* complex were found to be *M. avium* and *M. intracellulare* by means of a DNA probe test.

1. Total cases consisted of 14 males (the average age was 66.7 years) and 13 females (65.7 years).

2. *M. avium* complex was observed in 24 patients (9 cases of *M. avium* and 5 cases of *M. intracellulare*): *M. kansasii* and *M. chelonae* were found in 2 patients and 1 patient, respectively.

3. The findings of sputum cultures became negative three months after the chemotherapy treatment in 3 out of 25 patients. Two male patients were operated on and cured. Three patients died, and all of them had respiratory infections.

4. To determine the susceptibility of mycobacteria strains isolated from patients to

* From the Department of Respiratory medicine, Hiroshima City Hospital, 7-33 Motomachi, Nakaku, Hiroshima 730 Japan.

various antimicrobial agents, an investigation was carried out. There were 88 strains of *M. tuberculosis*, 52 strains of *M. avium* complex (23 strains of *M. avium* and 17 strains of *M. intracellulare*), 3 strains of *M. kansasii*, 2 strains of *M. gordonae* and 2 strains of *M. chelonae*.

5. Strains of *M. tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. gordonae* were susceptible to various antituberculous agents and ciprofloxacin. Strains of *M. chelonae* were susceptible to ciprofloxacin, and one strain was susceptible to streptomycin and ethionamide.

6. The *M. avium* strains were more susceptible to cycloserine and ciprofloxacin than were the *M. intracellulare* strains. Conversely, the *M. intracellulare* strains were more susceptible to ethambutol than were the *M. avium* strains.

Key words : Pulmonary atypical mycobacteriosis, Drug susceptibility, Ciprofloxacin

キーワードズ : 肺非定型抗酸菌症, 薬剤感受性, シプロフロキサシン

I. 緒言

結核は以前に比べて減少してきたが、一方で非定型抗酸菌症 (Atypical Mycobacteriosis, AM症) の増加が指摘されている。非定型抗酸菌の中でも *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (以下MACと略す) は薬剤感受性が低く、AIDSをはじめとする免疫不全状態の患者に感染した場合治療困難なことが多く、今後重要な疾患として注目を集めている。今回われわれは、広島市民病院において最近5年間に経験したAM症について検討を行ったので、当院受診患者より分離された抗酸菌の薬剤感受性試験の結果も併せて報告する。

II. 対象

1987年から91年の5年間に、当院において国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班による診断基準¹⁾を満足しAM症と診断された27例について検討した。さらに同時期に当院受診患者より分離された各種抗酸菌に対して薬剤感受性、耐性検査を行った。菌種の同定は自己施設で行ったが、*Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の分類はSRL社に依頼し、DNAプローブ法で行った。薬剤感受性試験は、薬剤が含まれた1%小川培地に菌を接種して37°Cで3~4週間培養し、発育が阻止されたのを感受性あり、薬剤を含まない対照培地と比較して同様の発育が認められたのを完全耐性と判定した。

III. 成績

AM症の性別、年齢分布を図1に示す。男性14例、女性13例、年齢の平均は男性66.7歳、女性65.7歳で高齢者に多い傾向があった。起炎菌としては(表1)MACが24例と大半を占め、*Mycobacterium*

kansasii 2例、*Mycobacterium chelonae* によるもの1例であった。MAC症の14例でDNAプローブ法によりさらに分類したところ *M. avium* 9例、*M. intracellulare* 5例で、*M. avium* が多く検出された。*M. kansasii* の2例は平成3年に分離された症例である。

臨床症状は咳嗽、喀痰が最も多く、発熱、血痰などを訴えるものも多くみられた(表2)。既往歴を表3に示

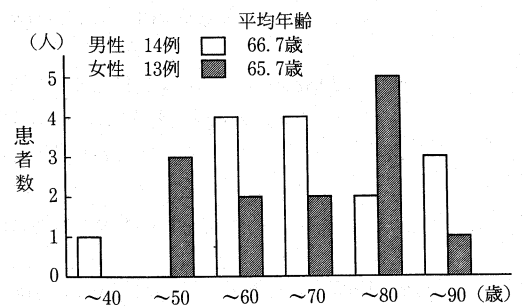


図1 非定型抗酸菌症の年齢・性別分布

表1 非定型抗酸菌症の菌種別内訳

	男性	女性	計
<i>M. avium</i> complex	13例	11例	24例*
<i>M. kansasii</i>	1	1	2
<i>M. chelonae</i>	0	1	1
合計	14例	13例	27例

* *M. avium* complex 24例中14例についてDNAプローブ法にて分類

<i>M. avium</i>	4例	5例	9例
<i>M. intracellulare</i>	2	3	5

表2 非定型抗酸菌症の症状

咳	21例 (77.8%)
咯 痰	21例 (77.8%)
発 熱	13例 (48.1%)
血 痰	6例 (22.2%)
呼吸困難	5例 (18.5%)
胸・背部痛	4例 (14.8%)
体重減少	3例 (11.1%)
全身倦怠	2例 (7.4%)
盗 汗	1例 (3.7%)
咽頭部不快感	1例 (3.7%)
浮 腫	1例 (3.7%)
下 痢	1例 (3.7%)

(重複例あり)

表3 非定型抗酸菌症の既往歴

肺 結 核	11例
肺 炎	6例
悪 性 腫 瘍	5例
乳 癌	2例
子 宮 頸 癌	1例
肝 癌	1例
悪性胸腺腫	1例
胃 潰 瘍	2例
糖 尿 病	2例
珪 肺	1例
気管支拡張症	1例
重症筋無力症(ステロイド剤内服)	1例
慢性関節リウマチ(ステロイド剤内服)	1例
気 胸	1例
肺 線 維 症	1例

(重複例あり)

すが肺結核を挙げたものは11例あり、そのほかにも肺炎、珪肺、気管支拡張症などの呼吸器系の既往歴が多くみられた。悪性腫瘍5例、ステロイド内服も2例に認められた。

治療について表4に示すが、抗結核薬に反応せず病巣が右上葉に限られた2症例に対し肺葉切除が施行され、現在まで排菌なく良好な経過をとっている。その他の症例は薬剤感受性を参考にしてイソニアジド、サイクロセリン、ストレプトマイシン、エタンブトール、エンビオマイシン、ニューキノロン剤などを選択し内科的に治療を行った。17例において病状の軽快を認めたが、3カ月続けて菌が陰性化したのは *M. kansasii* の2例、*M. chelonae* の1例の計3例のみであった。死亡例は3例あり、いずれも70歳以上の高齢者で呼吸器系の感染症

を合併していた。

IV. 薬剤感受性試験

治療の参考に資するため当院受診患者から分離された抗酸菌を用いて薬剤感受性試験を行った。薬剤は、抗結核剤およびニューキノロン剤のシプロフロキサシンについて検討した。分離された抗酸菌は結核菌88株、MAC52株、*M. kansasii* 3株、*Mycobacterium gordonae* 2株、*M. chelonae* 2株であった。MACについてはDNAプローブ法で分類した37株について、*M. avium* と *M. intracellulare* の薬剤感受性の差を検討した

表4 非定型抗酸菌症に対する治療

外科的治療：2例(男性・*M. avium* complex)に右上葉摘出術施行。
術後排菌なく、経過良好。
内科的治療：入院加療にてINH, SM, CS, TH, EVM, OFLX, CPFIX等感受性試験により使用。

	症状軽快	病状不変	死亡
排菌陰性化	3例*		
排菌減少	10例	2例	2例
排菌量不変	4例	3例	1例
計	17例	5例	3例

(* *M. kansasii* 2例, *M. chelonae* 1例)

死亡症例：

性別	年齢	菌種	直接死因	合併症
F	79	<i>M. avium</i> complex	呼吸不全	肺炎・膿胸
M	72	<i>M. avium</i> complex	咯血	肺真菌症
M	83	<i>M. avium</i> complex	呼吸不全	誤嚥性肺炎

表5 当院受診患者より分離、培養された抗酸菌

<i>M. tuberculosis</i>	88株
<i>M. avium</i> complex	52株
<i>M. avium</i>	23株
<i>M. intracellulare</i>	14株
<i>M. kansasii</i>	3株
<i>M. gordonae</i>	2株
<i>M. chelonae</i>	2株

(表5)。有意差検定は χ^2 -検定を用いた。

表6は *M. avium*, *M. intracellulare*, 結核菌についての検討であるが、シプロフロキサシン 10 μ g/ml に対して *M. avium* が *M. intracellulare* に比して有意に高い感受性を示した。*M. avium* のシプロフロキサシン 10 μ g/ml に対する感受性は 43.5% でサイクロセリン 40 μ g/ml に次ぎ、1.25 μ g/ml の濃度で感受性を示す菌もみられた。*M. intracellulare* にはシプロフロキサシンに感受性のあるものはみられなかった。抗結核剤については *M. avium* がサイクロセリン 40 μ g/ml

表6 広島市民病院受診患者から分離された *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. tuberculosis* の薬剤感受性

Drug	Concentration (μ g/ml)	Susceptibility (%)		
		<i>M. avium</i> (n=23)	<i>M. intracellulare</i> (n=14)	<i>M. tuberculosis</i> (n=27)
CPFX	10	43.5 (P<0.05)	0	100
CPFX	1.25	4.3	0	29.6
SM	200	30.4	21.4	96.3
PAS	10	0	0	100
INH	5	21.7	28.6	100
KM	100	0	0	100
TH	50	34.8	35.7	100
CS	40	82.6 (P<0.01)	28.6	100
RFP	50	0	0	100
EB	5	0 (P<0.01)	35.7	100
EVM	100	4.3	0	100
PZA	3000	17.4	7.1	66.7

表7 広島市民病院受診患者から分離された *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. tuberculosis* の薬剤耐性

Drug	Concentration (μ g/ml)	Resistance (%)		
		<i>M. avium</i> (n=23)	<i>M. intracellulare</i> (n=14)	<i>M. tuberculosis</i> (n=27)
CPFX	10	43.5	78.6	0
CPFX	1.25	82.6	100	0
SM	200	0	14.3	3.7
PAS	10	60.9	92.9	0
INH	5	17.4	14.3	0
KM	100	26.1	0	0
TH	50	4.3	21.4	0
CS	40	0	0	0
RFP	50	78.3	71.4	0
EB	5	95.7 (P<0.001)	14.3	0
EVM	100	8.7	0	0
PZA	3000	52.2	71.4	0

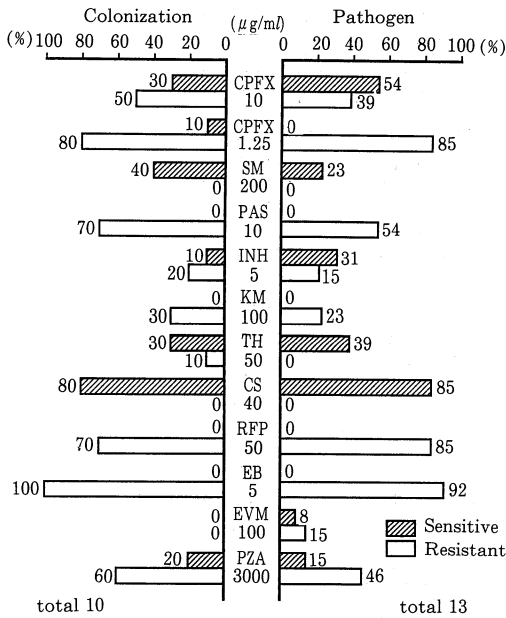


図2 *M. avium* の薬剤感受性試験
—ColonizationとPathogenとの比較—

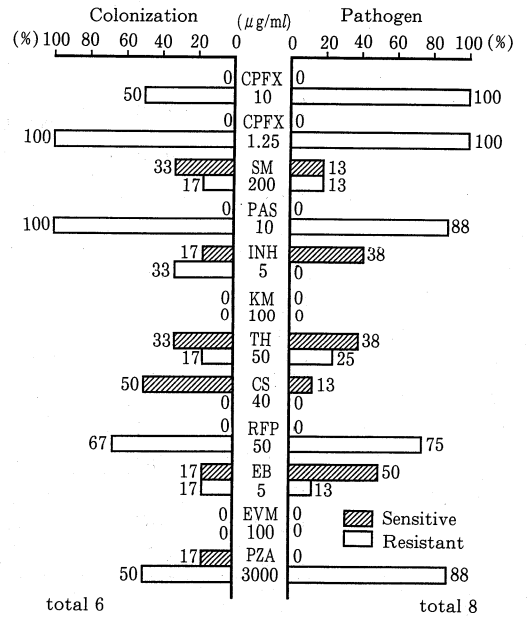


図3 *M. intracellulare* の薬剤感受性試験
—ColonizationとPathogenとの比較—

に、*M. intracellulare* ではエタンブトール 5μg/ml に感受性を示す菌株が有意に多くみられた。結核菌はニューキノロン剤を含めいづれの薬剤にも良好な感受性を示した。

耐性について表7に示すが *M. intracellulare* はシプロフロキサシン 10μg/ml に対し大半の菌で完全耐性を示した。またエタンブトール 5μg/ml に対して *M.*

avium は有意に耐性株が多くみられた。結核菌は1株で、ストレプトマイシン 200μg/ml に対して完全耐性が認められた。MACについて非定型抗酸菌症の診断基準を満足する症例より分離された菌を pathogen, それ以外の菌を colonization として薬剤感受性について検討した。*M. avium* では(図2)シプロフロキサシン 10μg/ml の濃度で pathogen に感受性が高い傾向にあっ

表8 広島市民病院受診患者から分離された *M. kansasii*, *M. gordonae* および *M. chelonae* の薬剤感受性

Drug	Concentration (μg/ml)	Susceptibility (%)		
		<i>M. kansasii</i> (n=3)	<i>M. gordonae</i> (n=2)	<i>M. chelonae</i> (n=2)
CPFX	10	100	100	100
CPFX	1.25	0	50	0
SM	200	33.3	100	50
PAS	10	0	0	0
INH	5	33.3	0	0
KM	100	0	100	0
TH	50	100	100	50
CS	40	100	100	0
RFP	50	100	100	0
EB	5	66.7	100	0
EVM	100	100	100	0
PZA	3000	0	0	0

表9 広島市民病院受診患者から分離された *M. kansasii*, *M. gordonae* および *M. chelonae* の薬剤耐性

Drug	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Resistance (%)		
		<i>M. kansasii</i> (n=3)	<i>M. gordonae</i> (n=2)	<i>M. chelonae</i> (n=2)
CPFX	10	0	0	0
CPFX	1.25	0	0	0
SM	200	0	0	0
PAS	10	66.7	0	100
INH	5	0	0	0
KM	100	0	0	50
TH	50	0	0	0
CS	40	0	0	100
RFP	50	0	0	0
EB	5	0	0	100
EVM	100	0	0	50
PZA	3000	0	0	100

たが、検討した薬剤で有意な差を示したものはなかった。*M. intracellulare* では(図3)シプロフロキサシンに感受性を示す株はなく、colonizationの一部で10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育の低下が観察されただけであった。colonizationでサイクロセリン40 $\mu\text{g/ml}$ 、pathogenでエタンプトール5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性が高い傾向にあったが有意な差ではなかった。*M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae*については、シプロフロキサシン10 $\mu\text{g/ml}$ に全株が感受性が認められ、*M. gordonae*の1株には1.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でも感受性を示した。その他の抗結核剤に対して、*M. kansasii*, *M. gordonae*は良好な感受性を示したが、*M. chelonae*は1株がストレプトマイシン200 $\mu\text{g/ml}$ 、エチオナマイド100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示したのみだった(表8)。*M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae*の菌株にはシプロフロキサシン10 $\mu\text{g/ml}$ に完全耐性を示す株は認めなかった。*M. chelonae*の2株はパス10 $\mu\text{g/ml}$ 、サイクロセリン40 $\mu\text{g/ml}$ 、エタンプトール5 $\mu\text{g/ml}$ 、ピラジナマイド3000 $\mu\text{g/ml}$ に完全耐性を示した(表9)。

V. 考 察

患者数の漸増により注目を集めているAM症は60~70歳の高齢者に多く、男女の割合がほぼ等しい、先行する肺疾患の既往が多いとされているが、われわれの検討でも同様の傾向が得られた。悪性腫瘍、ステロイド内服の既往のある症例もみられ、全身、局所の感染防御機能の低下がAM症の発症に関与していることが示唆された。

菌種の内訳は今回の検討ではMACが27例中24例

と大半を占めた。全国的には*M. kansasii*の増加が指摘されているが地域差がみられている²⁾。当院においては平成3年になって2例発生しており、重藤ら³⁾が述べているように当地方での今後の増加が予想される。

*M. avium*と*M. intracellulare*については分布に地方差があり、関西以西で*M. intracellulare*が多く分離されると報告されているが⁴⁾⁵⁾当院ではAM症の患者、およびAM症以外の受診患者から分離された菌株も*M. avium*が多く検出された。この理由として、当院は広島市の中心部にあることから、1)*M. avium*と*M. intracellulare*の分布が都市部と農村部において異なる可能性がある、2)交通の便がよく、関東、近畿方面からの人口流入が多いことなどが考えられた。

治療については、*M. kansasii*は薬剤感受性が良好のため、抗結核薬で治療可能であるがMACについては卓効を示す治療形式が現在のところ見あたらない⁶⁾。今回の検討でも化学療法で排菌が陰性化したのは*M. kansasii*の2例と*M. chelonae*の1例で、MACでは排菌を陰性化することはできず、適応があれば外科治療が考慮されるべきと思われる。しかしながら、外科適応にならないため化学療法を施行せざるを得ない症例が多いのが現状である。化学療法の効果については、今回の症例に臨床的な軽快が得られた症例があり、排菌の完全陰性化を治癒の絶対的基準にする必要はないという意見⁷⁾や、排菌の微量化により病変進行の阻止が得られる可能性も指摘⁸⁾されていることから有効と考えられる。

予後については高齢者症例に呼吸器感染を合併すると予後不良の契機になることがあり、注意が必要と思われた。

使用薬剤の選択に当たり、MAC症においては抗結核薬の感受性検査にあまりとらわれる必要はないという意見もあるが⁶⁾、はっきりした治療指針のない現状では、感受性試験で得られる情報に基づき薬を選択し治療を行っている⁹⁾¹⁰⁾。一方、抗酸菌に対してニューキノロン剤が抗菌力を有することはよく報告され、難治性結核、非定型抗酸菌症に対して投与されており^{11)~14)}、今回は抗結核薬に加えてニューキノロン剤も検討した。

結核菌や *M. kansasii*, *M. gordonae* の菌株に対しては抗結核剤は検査した濃度において良好な感受性を示し、ニューキノロン剤については *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae* にシプロフロキサシン 10 μ g/ml に完全耐性を示す株は認めず、これらの菌群には臨床効果が期待できるのではと考えられた。MACについては予想されたようにいずれの薬剤に対しても低い感受性を示した。そのなかでシプロフロキサシン 10 μ g/ml に対し *M. avium* はサイクロセリン 40 μ g/ml に次ぐ感受性を示し、臨床効果も期待できると思われた。しかしながら *M. intracellulare* は大半の菌で 10 μ g/ml の濃度でも完全耐性を示すという異なる結果となった。

これまでに *M. avium* と *M. intracellulare* では薬剤感受性にかなりの差がみられることが報告されているが⁵⁾¹⁴⁾ われわれの検討でも、シプロフロキサシン、エタンブトール、サイクロセリンなどに対して異なる感受性を示し、薬剤の臨床効果については両者を区別して判定することが必要と考えられた。

また pathogen と colonization に分けての検討について前崎¹⁵⁾ らは *M. intracellulare* 株について colonization の株でアミノ配糖体について感受性が良好と報告しているが、今回は *M. avium* と *M. intracellulare* 両者で検討したが、対象数が少ないため有意な差は観察されなかった。

これまでのわれわれの経験では、*in vitro* で抗菌作用が優れていると思われる薬剤を使用しても期待された臨床効果をあげているとはいえない。

以上述べてきたように、治療抵抗性で、しかも高齢者に多く、副作用のため抗結核剤の多剤併用療法が施行しにくい AM 症は、今後治療上の問題になると思われる。実際に患者を治療するためには、試験管内の検討にとどまらず抗結核菌やニューキノロン、ニューマクロライド剤¹⁶⁾ 等も含めた併用療法の臨床効果についての研究が必要と考えられた。

VI. 結 語

- 1) 広島市民病院における AM 症は高齢者に多く、MAC によるものが大半を占めた。
- 2) MAC 症は抗結核剤による治療に反応不良であった。

3) MAC の薬剤感受性試験では、*M. avium* はシプロフロキサシン 10 μ g/ml、サイクロセリン 40 μ g/ml に、*M. intracellulare* はエタンブトール 5 μ g/ml に比較的良好的な感受性を示すという結果となり、両者を分類して治療を行う必要があると思われた。

4) 結核、*M. kansasii*, *M. gordonae* の菌株に対しては、抗結核剤は検査した濃度において良好な感受性を示した。

5) シプロフロキサシンについては結核菌は良好な感受性を示し、*M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae* には 10 μ g/ml の濃度に対し完全耐性を示す株は認めず、臨床効果も期待できると思われた。

論文の要旨は第 67 回日本結核学会総会（広島）にて報告した。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準，結核，1985；60：51.
- 2) 山本正彦：非定型抗酸菌症，現代医療，1990；22：1631-1636.
- 3) 重藤えり子，富永直子，定本謙一郎，他：国療広島病院における最近の非定型抗酸菌症，広島医学，1991；44：745-749.
- 4) 斎藤 肇：“非定型”抗酸菌研究の最近の動向，結核，1991；66：163-165.
- 5) 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，1991；66：19-38.
- 6) 久世文幸：肺非定型抗酸菌症，内科 MOOK，1988；37：139-167.
- 7) 喜多舒彦：非定型抗酸菌症の化学療法一特に *M. intracellulare* 症を中心として一，結核，1979；54：543-546.
- 8) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的検討一第 13 報，多剤（4～5 剤）併用療法による *M. intracellulare* 肺感染症の治療成績一，日胸，1981；40：669-676.
- 9) 東村道雄，矢守貞昭：*Mycobacterium avium* Complex に対する抗結核剤の試験管内併用効果，結核，1990；65：257-262.
- 10) 東村道雄，矢守貞昭：試験管内感受性試験の結果から考えられる抗酸菌症化学療法，結核，1990；65：349-357.
- 11) 河原 伸，江尻東伍，中村邦彦，他：肺結核症に対するピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX) の基礎的研究と臨床的検討，日胸。

- 1988 ; 47 : 1016-1020.
- 12) 近畿地区国療胸部疾患研究会：難治肺結核症例に対する ofloxacin の臨床効果並びに耐性獲得について，結核. 1991 ; 66 : 299-307.
- 13) 束村道雄：*Mycobacterium kansasii* に対する ofloxacin の殺菌作用，結核. 1990 ; 65 : 719-721.
- 14) 富岡治明，佐藤勝昌，斎藤 肇：諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の感受性，結核. 1991 ; 66 : 489-492.
- 15) 前崎繁文，東山康仁，光武耕太郎，他：Colonization ないし起炎菌と考えられた *M. intracellulare* 株における薬剤感受性の比較，結核. 1991 ; 66 : 503-505.
- 16) 小川賢二，三輪太郎，笹本基秀，他：*Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* のニューマクロライド剤，ニューキノロン剤および抗結核剤に対する感受性，結核. 1992 ; 66 : 735-738.