

原 著

肺の非定型抗酸菌症の臨床的検討

倉澤卓也・池田宣昭・佐藤敦夫
中谷光一・松下葉子・井上哲郎

国立療養所南京都病院呼吸器科

坂谷光則・小林知加子

国立療養所近畿中央病院内科

駿田直俊

国立療養所和歌山病院内科

金井廣一

国立療養所青野原病院内科

小澤眞二

国立療養所北潟病院呼吸器科

受付 平成7年5月24日

受理 平成7年8月7日

A CLINICAL STUDY OF NON-TUBERCULOUS PULMONARY
MYCOBACTERIOSIS

Takuya KURASAWA*, Nobuaki IKEDA, Atsuo SATO, Koichi NAKATANI,
Yoko MATSUSITA, Tetsuro INOUE, Mitsunori SAKATANI,
Chikako KOBAYASHI, Naotoshi SUNDA, Koichi KANAI
and Shinji OZAWA

(Received 24 May 1995/Accepted 7 August 1995)

We studied the clinical features of sixty-one patients with non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis (NTM), who were newly diagnosed at five national hospitals in Kinki area during 1993.

The study subjects were composed of 31 patients with *M. avium* complex (MAC) disease (20 males and 15 females), 21 with *M. kansasii* (MK) disease (19 males and 3

* From the Respiratory Medicine, National Minami-Kyoto Hospital, Naka-Ashihara 11, Joyo City, Kyoto, 610-01 Japan.

females), 2 males with *M. szulgai* (MS) disease and 2 females with *M. chelonae* (MC) disease.

The rate of NTM to all culture proven mycobacteriosis was 20.2% and the rate of NTM to all culture proven, newly discovered mycobacteriosis was 18.2% and the rates were higher than Sakatani's report in 1994 (14.0% in 1991). The ratio of MK to MAC was 22 : 35, and the ratio of MK was higher than the report of Sakatani.

The mean age of patients with MK was 57.9 in male and 76.7 in female, that with MAC was 71.0 in male and 70.1 in female, that with MS was 57.0 in male and that 72.5 with MC in female. The proportion of elderly patients was higher than the former reports in Japan, especially in female with MK.

The main lesions on chest X-ray was found in bilateral S1, 2 (S1+2), particularly in the cases with cavitory lesions, but right middle lobe and left lingular lobe were mainly affected in some patients with MAC and S6 was often affected in elderly patients with MK.

The chemotherapy with isoniazid, rifampicin, ethambutol and/or streptomycin (or kanamycin) was highly effective in case with MK and MS diseases, the efficacy was similar to pulmonary tuberculosis. Some patients with MAC were treated with combination of anti-tuberculous drugs and new quinolons and/or clarythromycin, but the efficacy was not yet revealed. Patients with MAC were divided into two groups after the initiation of chemotherapy ; about 2/3 of patients showing satisfactorily bacterial negative conversion within 3 months and the remaining 1/3 showing continuous bacilli discharge for a longterm in spite of continuous intensive chemotherapy.

Key words : Non-tuberculous mycobacteriosis, Pulmonary mycobacteriosis, Epidemiology, Diagnosis, Chemotherapy

キーワード : 非定型抗酸菌症, 肺抗酸菌症, 疫学, 診断, 化学療法

はじめに

近年、肺結核症の減少に比して、肺の非定型抗酸菌症の増加傾向が指摘され¹⁾、注目されている。症例の集積に伴って、肺結核症との類似点や相違点など、その臨床像も次第に明らかにされて来ている²⁾³⁾が、その発症要因、進展様式、標準的治療法など、未だ解明されていない問題点も少なくない。

最近の肺の抗酸菌症に占める本症の頻度やその臨床像、治療効果などの点を検索するため、近畿地区の国立療養所に入院し、新たに肺の非定型抗酸菌症と診断された患者の臨床経過を中心に検討した。

対 象

1993年1月1日から12月31日までの1年間に、近畿地区の国立療養所5施設に入院した肺の抗酸菌症患者総数は654例(男性463例,女性191例)で、喀痰から非定型抗酸菌が培養された例は85例(男性51例,女性34例)である。このうち、国療非定型抗酸菌症共同

研究班の診断基準⁴⁾を満たし、新たに肺の非定型抗酸菌症と診断された初回治療例61例(男性41例,女性20例)を対象にその臨床経過を中心に検討した。

成 績

全入院肺抗酸菌症患者に占める肺非定型抗酸菌症患者の割合は13.0%(男性11.0%,女性17.8%)、培養陽性患者に占める肺非定型抗酸菌症患者の割合は20.2%(男性16.9%,女性28.6%)、培養陽性の初回治療患者に占める非定型抗酸菌症初回治療患者の割合は18.2%(男性17.2%,女性20.6%)である(Table 1)。

培養された抗酸菌の同定による各抗酸菌症の症例数は、*Mycobacterium kansasii* (MK) 症22例(男性19例,女性3例)、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症35例(男性20例,女性15例)、*Mycobacterium szulgai* (MS) 症男性2例、*Mycobacterium chelonae* (MC) 症女性2例である。MK 症の男性9例、MAC 症の男性1例、女性3例、MS 症の男性1例を除きすべて60歳以上で、その平均年齢はMK 症の男

Table 1 Numbers of Patients Affected with Pulmonary Mycobacteriosis (Jan-Dec 1993)

	Total	Male	Female
Mycobacteriosis	654	453	191
.....			
Tuberculosis	573	412	157
Culture positive	336	251	85
First Chemotherapy	275	198	77
.....			
Non-Tuberculosis	85	51	34
Initial Chemotherapy	61	41	20
<i>M. kansasii</i>	22	19	3
<i>M. avium</i> complex	35	20	15
<i>M. szulgai</i>	2	2	
<i>M. chelonae</i>	2		2

Table 2 Patients' Characteristics

Age		Total	Mean	<60	60-69	≥70
<i>M. kansasii</i>	male	19	57.9	9	6	4
	female	3	76.7		1	2
<i>M. avium</i> complex	male	26	71.0	1	8	11
	female	15	70.1	3	3	9
<i>M. szulgai</i>	male	2	57.0	1	1	
<i>M. chelonae</i>	female	2	72.5		1	1

Table 3 Past Histories and Complications

	<i>M. kansasii</i> n = 22	MAC* n = 35	<i>M. szulgai</i> n = 2	<i>M. chelonae</i> n = 2
No episode	10	7		1
.....				
Cured Tuberculosis	5	8	2	
Gastric Rejection	2	3		
Malignancy	1	3		1
Diabetes Mellitus		4		
Pneumoconiosis	4	1		
RTI or COPD**	1	8		1

* MAC : *Mycobacterium avium* complex

** RTI or COPD : Chronic Respiratory Tract Infection or Chronic obstructive Pulmonary Disease

性 (57.9歳), MS症の男性 (57.0歳) を除き, すべて70歳以上であり, 中高年齢者が大部分を占めた (Table 2)。

既往・合併症として, 肺結核症の治療歴のある症例が15例 (MK症5例, MAC症8例, MS症2例), 胃切

除が5例 (MK症2例, MAC症3例), 悪性腫瘍の既往・合併が5例 (MK症1例, MAC症3例, MC症1例), 糖尿病がMAC症4例, 塵肺が5例 (MK症4例, MAC症1例), 慢性下気道感染症や慢性閉塞性肺疾患が10例 (MK症1例, MAC症8例, MC症1例) あ

Table 4 Classification and Location of Main Lesions of Chest X-ray on Admission*

	<i>M. kansasii</i> n = 22	MAC** n = 35	<i>M. szulgai</i> n = 2	<i>M. chelonae</i> n = 2
Classification				
I	1	1		
II 2	11	13	1	1
II 1	3	3		
III 3	1	1		
III 2	4	9	1	1
III 1	2	6		
Unknown		2		
.....				
Site of lesions				
All Lung Fields				1
S1,2 (S1+2)	18	22	2	
S4,5		5		
S6	3	3		
Basal		1		1
Unknown	1	4		

* Classification of Japan Anti-Tuberculosis Association

** MAC : *Mycobacterium avium* complex

Table 5 Susceptibility for Anti-Tuberculous Drugs

Susceptibility*	SM	INH	RFP	EB	KM	TH	EVM	CS	
	20 γ	1 γ	50 γ	5 γ	100 γ	25 γ	100 γ	40 γ	
<i>M. kansasii</i>	S	6	7	22	13	4	20	19	21
	I	15	15		8	15	1	2	
	R	1			1	2			
MAC**	S	4		2	1	7	2	4	21
	I	12	3	11	2	17	5	10	4
	R	11	24	14	24	3	18	11	2
<i>M. szulgai</i>	S	1	1	1	1	1	2	2	1
	I	1	1	1	1	1			1
	R								
<i>M. chelonae</i>	S								
	I								
	R	2	2	2	2	2	2	2	2

* S ; sensitive, I ; incompletely resistant, R ; completely resistant

** MAC ; *Mycobacterium avium* complex

り (一部重複を含む), これらの既往・合併症のない例は MK 症 10 例, MAC 症 7 例, MC 症 1 例である (Table 3)。

発見動機は, MK 症の 22 例中不明の 1 例を除き, 検診 4 例, 有症状受診 14 例, 他疾患治療中 3 例, MAC 症の 35 例中検診 5 例, 有症状受診 18 例, 他疾患治療中

12 例, MS 症と MC 症の各 2 例はいずれも有症状受診発見例であった。

入院時の喀痰塗抹陽性例は, MK 症 15/22 例 (68%), MAC 症 24/35 例 (69%), MS 症 2/2 例, MC 症 1/2 例であり, ツベルクリン皮内反応は MK 症 16/18 例 (89%), MAC 症 22/27 例 (81%), MS 症 0/1 例,

Table 6 Regimen of chemotherapy

Regimen**	<i>M. kansasii</i> n=22	MAC** n=35	<i>M. szulgai</i> n=2	<i>M. chelonae</i> n=2
RFP, INH, SM, EB	3	1	1	
RFP, INH, EB	12	19	1	1
RFP, INH, SM	3	7		
RFP, INH and others	3	4		
INH, EB, KM				1
Others		4		
(+CAM)		7		
(+NQs)		6		
No Chemotherapy	1			

* MAC ; *Mycobacterium avium* complex

** Regimen : RFP ; rifampicin, INH ; isoniazid, SM ; streptomycin, EB ; ethambutol, KM ; kanamycin, +CAM ; with clarithromycin
+NQs ; with new quinolon

Table 7 Changes of Positive Rate of Sputum Culture after Initiation of Chemotherapy

Months	0	1	2	3	4	5	6	≥ 7
<i>M. kansasii</i>	22/22	3/22	1/22	1/22	0/22	1/22	0/22	1/22
MAC*	35/35	20/34	13/30	13/30	10/28	9/27	8/26	7/25
<i>M. szulgai</i>	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
<i>M. chelonae</i>	2/2	2/2	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2

* MAC : *Mycobacterium avium* complex

MC症0/1例で陽性であった。

入院時の胸部X線像の学会分類は、既往症や合併症の影響もあり、正確な抗酸菌症の病巣の広がりや判定が困難な例も稀ではないが、有空洞率は、MK症15/22例(68%)、MAC症17/35例(49%)、MS症1/2例、MC症1/2例であり、MK症では比較的高率に空洞病変が認められた(Table 4)。一方、主要病変部位の分布では、やはり既往症や合併症の影響もあり、不明なものもみられたが、MAC症にみられる中葉・舌区型の一部(5/31例)を除き、左右のS^{1,2}、S¹⁺²がMK症(18/21例)、MAC症(22/31例)、MS症(2/2例)では大部分を占め、一部左右のS⁶にもみられた(MK症、MAC症の各3例)。なお、MK症のS⁶例は、74歳男性、79歳女性、88歳女性であり、いずれも高齢者であった。また、MC症では全肺野型と右下葉が各1例であった。

主にマイクロタイター法を用いた主な抗結核薬の感受性試験成績を、結核菌の感受性試験判定基準濃度を参照して、Table 5に示す。MKは、RFP、EB、TH、

EVM、CSに高い感受性を示し、MSも各種抗結核薬に比較的高い感受性を示したが、MACはCSを除く多くの薬剤に、またMCは全薬剤に高い抵抗性を示した。

用いられた治療方式をTable 6に示す。化学療法未施行のMK症の1例(88歳、女性)を除き、その多くは標準的結核化学療法に準じて、RFP、INH、EB、SM(KM)の2-4剤併用化学療法が行われた。MAC症ではクラリスロマイシン(CAM)や各種ニューキノロン剤(NQs)も一部に併用させていたが、比較試験ではなく、その効果は判定できない。

化学療法開始以後の排菌の推移をTable 7に示した。MK症やMS症では、8カ月間断続的に排菌をみたMK症の1例(43歳、男性)を除き、その良好な感受性試験成績を反映して、2カ月目には全例排菌は陰性化した。一方、多剤耐性のMAC症やMC症では、退院後の転院などのため長期間の観察が一部なされていないが、入院後比較的短期間に排菌が陰性化する群と長期間排菌が持続する群の2群に分かれた。MAC症では化学療法開始2カ月後には、排菌陽性例は約1/3に減少した

が、以後はほとんど変化が見られず、また、MC症の1例は3カ月目以後排菌が陰性化した。他の1例は14カ月以上排菌が持続した。

なお、退院後も引き続き外来治療が継続された症例は、MK症12例、MAC症17例、MS症1例、MC症2例であり、その化学療法期間は、MK症では7-9カ月間7例、10-12カ月間4例、13カ月以上1例、MAC症では6カ月未満2例、7-9カ月間1例、10-12カ月間3例、13カ月以上11例、MS症では7-9カ月間1例、MC症では7-9カ月間1例、13カ月以上1例であり、長期間排菌が持続するMAC症やMC症では化学療法も長期にわたる例がみられたが、化学療法が有効なMK症やMS症ではおおむね結核化学療法に準じて化学療法が終了されている。

考 察

近年の本邦における非定型抗酸菌症の疫学的特徴として、

1. 非定型抗酸菌症の漸増傾向
 2. 特に、*M. kansasii* 症の増加と全国化
 3. 菌種の多様化
- などが挙げられている⁵⁾。

坂谷は本症の全国集計⁶⁾にて、排菌陽性の全抗酸菌症に占める本症の割合と罹患率が各々、1985年8.7%、1.45、1988年9.8%、1.57、1991年14.0%、2.45であったと報告し、その経年的な増加を指摘している。今回の私どもの集計では、全入院抗酸菌症患者に占める肺非定型抗酸菌症患者の割合は13.0%（男性11.0%、女性17.8%）、培養陽性患者に占める肺非定型抗酸菌症患者の割合は20.2%（男性16.9%、女性28.6%）、培養陽性の初回治療患者に占める肺非定型抗酸菌症初回治療患者の割合は18.2%（男性17.2%、女性20.6%）であり、坂谷の1991年の14.0%よりさらに高率であった。

一方、初回治療の非定型抗酸菌症に占める *Mycobacterium avium complex* 症 (MAC 症) と *Mycobacterium kansasii* 症 (MK 症) の比率は各々 57.4%、36.1% であった。国療非定型抗酸菌症共同研究班 (国療共研) の 1987 年、1988 年度報告⁵⁾ では、全非定型抗酸菌症に占める MAC 症と MK 症の比率は、各々 71.2% と 22.0% (1987 年)、78.0% と 18.7% (1988 年) であり、また先の坂谷の全国集計⁶⁾ の 1991 年の MAC 症 268 例と MK 症 84 例の割合 (3.2:1) と比較しても、今回の調査における MK 症の比率は明らかに高く、やはり MK 症の増加傾向がうかがえる。また、比較的稀とされる *Mycobacterium szulgai* 症 (MS 症) や *Mycobacterium chelonae* 症 (MC 症) が各 2 例発見されており、菌種の多様化傾向もうかがえ、本

邦の近年の非定型抗酸菌症の疫学的特徴がより強く反映された成績となった。

坂谷は先の全国集計⁶⁾ の中で、MAC 症の特徴として、

- 1) 症例数に性差はない。
 - 2) 平均年齢は、男性 66.2 歳、女性 67.7 歳で、差はない。
 - 3) いわゆる二次感染型が 60.1% を占める。
- などを挙げ、また、MK 症の特徴として、
- 1) 男性が 90% 以上を占める。
 - 2) 平均年齢は 53 歳 (女性 13 例では 60.2 歳) で、比較的若年者が多い。
 - 3) いわゆる一次型が 61.6% を占める。

などを挙げている。

今回の集計では、MK 症、MAC 症ともより強い高齢化を示し、特に MK 症の女性 3 例は 63、79 歳、88 歳といずれも中高齢者であった。女性の MK 症では男性に比し高齢者が多いことは下出もすでに指摘している⁷⁾。

診断の端緒となる胸部 X 線所見に関する国療共研の報告⁸⁾ では、

- 1) MAC 症を除き、広がり 1 の軽症例が多く、若年例ほどその比率が高い。
- 2) 有空洞率は高いが、単発例が多い。
- 3) 空洞の局在部位は、MAC 症では肺野型と胸膜直下型がほぼ同率であるが、MK 症や速育菌群では肺野型が大部分を占める。
- 4) 径 4 cm 以上の空洞は MAC 症や MK 症の胸膜直下型に多く、肺野型には少なく、速育菌群などには認められない。
- 5) MAC 症の一部を除き、空洞壁は一般的に薄い (5 mm 以下)。
- 6) 病変の部位は MAC 症や MC 症の一部を除き上葉が大部分を占め、いずれの菌種でも空洞の部位はさらに上葉に高率にみられ、また、右肺は左肺の約 2-3 倍多い。

などの点を特徴として挙げている。

既存の肺病変との関連で、病巣の広がりや空洞の局在部位を正確に確認することが困難な例も少なくなかったが、今回集計の病巣の局在部位 (MC 症を除き、左右上葉に好発) や有空洞率 (MK 症 15/22、MAC 症 17/33) など、胸部 X 線所見もほぼ同様の成績であったが、高齢者の MK 症では左右の S⁶ を主病巣部位とする例が 3 例あり、肺結核症と同様、左右の S⁶ も好発部位と思われる。

非定型抗酸菌症の治療に関しては既に日本結核病学会治療委員会の見解が報告⁹⁾ されている。それによると、MAC 症の初回治療では SM、KM、EVM のいずれか 1 剤と EB、RFP、INH、TH、CS、PZA の 2-3 剤の

計3-4剤併用療法をまず試みるとされ、その治療期間は1年以上とされている。また、MK症では、RFP、TH、EB、CSなどに感受性があり、RFP、THを含む3剤併用が有効で、その治療期間は1年間とされ、MS症にはRFP、TH、EB、およびSM、KM、EVMに感受性を示すものが多く、RFP、EBにKMまたはTHを加えて治療するとされ、MC症など速育菌群では一般に抗結核薬が無効で、MAC症と同様の多剤併用療法を試みるとされている。

中園ら¹⁰⁾は107例のMK症の治療について報告し、RFPを含む化学療法で全例3カ月以内に排菌が陰性化し、RFPを含まない化学療法ではより長期の排菌持続例が多く、RFPの有用性が確認されたとし、その治療は結核の標準的化学療法に準じた方式でよいと述べている。

今回の検討でも、分離された *Mycobacterium kansasii* と *Mycobacterium szulgai* は、比較的良好な試験管内感受性成績を示し、*Mycobacterium avium* complex と *Mycobacterium chelonae* は高度の多剤耐性を示した。

これらの成績を反映して、MK症とMS症では良好な菌陰性化が得られ、化療術式や化療期間は多く肺結核症の標準的治療法に準じて行われたが、MAC症とMC症では、治療開始3カ月までに排菌が陰性化する群と長期間排菌が持続する群の2群に分かれた。MAC症の約1/3は持続排菌例となった。持続排菌例では個々の症例に即した安全な化学療法の選択と長期継続が必要と思われる。なお、MK症やMAC症に対するニューキノロン剤やクラリスロマイシンの有効性の報告¹¹⁾¹²⁾もみられ、今回の集計でも一部併用されていたがその効果は不明であり、今後の比較試験の実施が望まれる。

本来、非定型抗酸菌症は一つにまとめられるべき疾患ではない。現在までの慣例上、その全体像を把握することも含めて、今回一つにまとめて報告したが、今後は、個々の感染菌種別に、各々独立した一つの慢性肺感染症として、個別に検討することが必要と思われる。

まとめ

1993年の1年間に近畿地区の国療5施設に入院し、新たに非定型抗酸菌症と診断された初回治療の61例(男性41例、女性20例)を対象に臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 症例は、*Mycobacterium avium* complex 症(MAC症)の男性20例、女性15例、*Mycobacterium kansasii* 症(MK症)の男性19例、女性3例、*Mycobacterium szulgai* 症(MS症)の男性2例、*Mycobacterium chelonae* 症

(MC症)の女性2例であった。

2. 排菌陽性の全抗酸菌症に占める非定型抗酸菌症の割合は20.2%で、挑菌陽性の初回治療患者全体に占める非定型抗酸菌症患者の割合は18.2%であり、増加傾向がうかがえる。
3. MAC症の男性1例、女性3例、MK症の男性9例、MS症の男性1例を除き、60歳以上であり、高齢者がその多くを占めた。
4. 主な既往症として、肺結核15例、胃切除5例、悪性腫瘍3例など、また、主な合併症として、塵肺5例、糖尿病4例、慢性下気道感染症や慢性閉塞性肺疾患10例などが認められ、これらの既往・合併症のない例はMK症10例、MAC症7例、MC症1例であった。
5. 主な病変部位は両肺のS^{1,2}であり、MAC症では中葉・舌区型も一部に見られた。MK症の高齢者ではS⁶も好発部位である。
6. MK症、MS症は肺結核の標準的治療法に準じた化学療法、治療期間でほぼ経過は良好であったが、MAC症やMC症は比較的良好に排菌が陰性化する群と長期間排菌が持続する群の2群に分かれた。

(なお、本論文の要旨は第70回日本結核病学会総会('95年4月名古屋)で報告した。)

文 献

- 1) 近藤有好、真島一郎：増加が著しい肺非定型抗酸菌症の将来予測。治療。1994；76：2714-2724。
- 2) 久世文幸：非定型抗酸菌症，最新内科学体系 第61巻「肺炎，間質性肺炎」，井村裕夫，尾形悦郎，高久史鷹，垂井清一郎編集，中山書店，東京，1994，108-127。
- 3) Cristensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al. : Radiographic Manifestation of *Mycobacterium kansasii* Infections. Am J Roentgenol. 1978；131：985-993。
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(東村道雄他)：非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準。結核。1985；61：51。
- 5) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(喜多舒彦他)：日本における非定型抗酸菌症の研究(国療非定型抗酸菌症共同研究班1987年および1988年度報告)。結核。1991；66：651-659。
- 6) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1994；69：61-66。
- 7) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究—第16報

- : 17年間の国立療養所東京病院における *Mycobacterium kansasii* 症の臨床経験. 日胸. 1984 ; 43 : 925-932.
- 8) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 (下出久雄他) : 肺非定型抗酸菌症のX線学的研究—第1報 菌種別, 初診時X線所見の比較. 結核. 1977 ; 52 : 391-398.
- 9) 日本結核病学会治療委員会報告 : 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核. 1987 ; 62 : 77-80.
- 10) 中國智昭, 杉江琢美, 尾形英雄, 他 : *Mycobacterium kansasii* 症の治療法に関する検討. 結核. 1994 ; 69 : 587-592.
- 11) 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 ; 67 : 735-738.
- 12) Leysen DC, Haemers A and Pattyn SR : Mycobacteria and the New Quinolons. Antimicrob Agents Chemother. 1989 ; 33 : 1-5.