

症 例 報 告

基礎疾患のない中年女性に発症し、30年以上に
わたる画像所見の変化を観察しえた肺 *Mycobacterium*
avium complex 症の2症例

高 倉 俊 二 ・ 田 中 栄 作 ・ 李 雲 柱
松 本 久 子 ・ 露 口 一 成 ・ 新 実 彰 男
鈴 木 克 洋 ・ 村 山 尚 子 ・ 網 谷 良 一
久 世 文 幸

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学

受付 平成8年7月25日

受理 平成8年10月24日

2 CASES OF LUNG DISEASE CAUSED BY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX
OCCURRED IN MIDDLE-AGED WOMEN WITHOUT UNDERLYING
DISORDERS, WHICH WE OBSERVED FOR MORE THAN 30 YEARS

Shunji TAKAKURA*, Eisaku TANAKA, Woon J. LEE,
Hisako MATSUMOTO, Kazunari TSUYUGUCHI, Akio NIIMI,
Katsuhiro SUZUKI, Takako MURAYAMA, Ryoichi AMITANI and
Fumiyuki KUZE

(Received 25 July 1996/Accepted 24 October 1996)

We reported 2 cases of *Mycobacterium avium* complex lung disease occurred in middle-aged women without underlying disorders, which we could observe for more than 30 years. One case was a 42-year-old woman started with bloody sputum, and the other was a 43-year-old woman with cough and sputum. In both cases, chest X ray films were normal on their first visit. More than 15 years after their first visit, *Mycobacterium avium* complex was isolated from their sputum or bronchial washing. During the observation, a cluster of small nodules in the periphery of the lung and bronchiectasis appeared and deteriorated, and excretion of the bacilli increased gradually. Their past history and family history were normal. Since lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex progresses very slowly, long-time observation would be necessary to consider its pathogenesis.

* From the Department of infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

Key words : *Mycobacterium avium* complex, Bronchiectasis, Computed tomography, Middle-aged woman.

キーワーズ : *Mycobacterium avium* complex, 気管支拡張, コンピュータ断層撮影, 中年女性

緒 言

肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (以下 MAC 症) は非定型抗酸菌症の約 7 割を占め, 従来は陳旧性肺結核や COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 等による既存の肺器質的障害や全身性免疫抑制状態に合併する病型が多くを占めていた^{1) 2)}。近年, 基礎疾患を伴わず発症する例が増加しており, 画像的に中葉・舌区優位の胸膜下の小結節影の集簇とその灌流気管支の壁肥厚・拡張所見を呈することが報告されている。また, これらの病型は諸報告によるとおよそ 80 % が女性で, 平均年齢は約 65 歳とされている^{3) ~ 9)}。また, 病初期には症状は軽微で非特異的であること, 排菌量が少ないことより早期診断は困難であり, 病初期と考えられる時期からの長期間にわたる肺 MAC 症の経過についての報告は少ない。

今回われわれは, 基礎疾患のない中年女性に発症し, 30 年以上にわたって画像所見の経過を観察しえた 2 例の肺 MAC 症を経験したので報告する。

症 例 1

80 歳女性。42 歳時に血痰で発症。臨床的に肺結核と診断され, 抗結核薬による治療を受けた後, 経過観察を続けていたが, 抗酸菌の排菌は認められておらず, 胸部レ線上也ほぼ正常であった (図 1-a)。

初診より 24 年後 (66 歳), 血痰を主訴に第 1 回目入院となった。CRP は陰性, 血沈は 26mm/h と軽度亢進,

ツベルクリン反応は陰性であった。気管支洗浄液の培養で *Mycobacterium avium* complex (以下 MAC) が初めて 70 コロニー検出された。胸部レ線では右中下肺野に小結節影の集簇と斑状の浸潤影を認めた (図 1-b)。

初診より 28 年後 (70 歳), 咳嗽, 喀痰, 微熱等の症状が悪化し, MAC の排菌を複数回認め第 2 回目の入院となった。胸部レ線上異常陰影が左肺にも認められ, 右中下肺野では胸膜肥厚様陰影が認められた (図 1-c)。isoniazide (INH)・rifampicin (RFP)・ethambutol (EB)・kanamycin (KM) による治療を行ったところ症状は軽減し, 血沈も 37mm/h から 17mm/h と改善, 排菌も陰性化した。副鼻腔レ線撮影にて副鼻腔炎を疑わせる所見は認めなかった。

初診より 33 年後 (75 歳), 発熱し, 咳嗽・喀痰が再び増加した。胸部レ線所見の悪化も認め第 3 回目の入院となったが, 喀痰・気管支洗浄液から MAC は検出されなかった。

初診より 36 年後 (78 歳), 再び MAC の排菌を複数回認め, 胸部レ線所見が徐々に悪化してきたため第 4 回目の入院とし, clarithromycin (CAM) と levofloxacin (LVFX) の投与を開始した。

翌年 (79 歳), 再び血痰が出現し第 5 回目の入院。MAC の排菌は CAM・LVFX に RFP を追加し陰性化した。胸部レ線上の胸膜直下の小結節影は左右上肺野にも広がり, 早くから所見の認められていた右中下肺野では囊状気管支拡張所見が認められるようになり, 胸膜肥厚様像に加えて, 肺虚脱によると考えられる気管支の

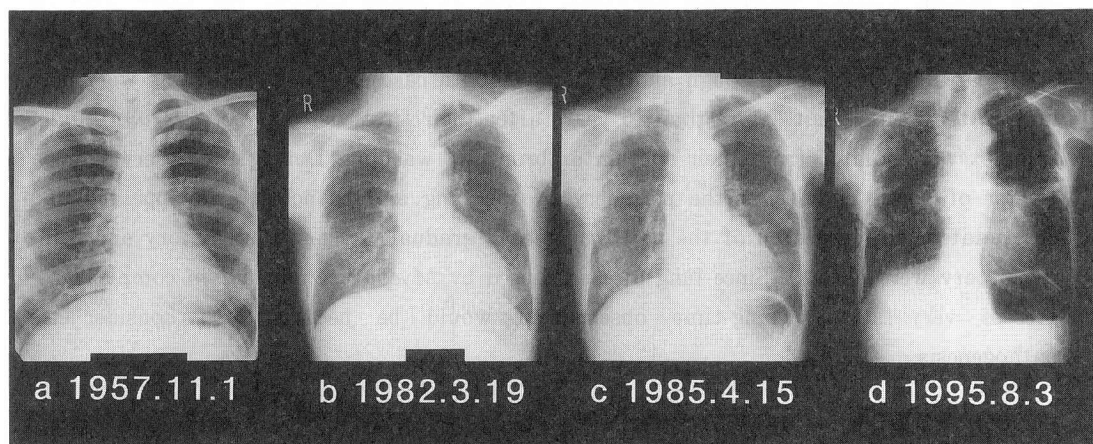


図 1 症例 1: 胸部レ線写真の経過

変形も著明となった (図 1-d)。

胸部 CT (computed tomography) 所見は初回の撮影時 (66歳時) には右下葉に胸膜直下の小結節影の集簇と軽度の灌流気管支の壁肥厚所見を認めるのみであったが (図 2-a), その13年後の胸部 CT では胸膜直下の結節影の増大に加え, 中葉・舌区にも気管支拡張所見が出現し, 右下葉の一部では肺虚脱を伴う囊状気管支拡張の所見が認められた。また, 胸膜直下に集簇する小結節影は上葉を含む他の肺区域においても認められた (図 2-b)。現在も外来にて RFP・CAM・LVFX による治療を続けているが, 断続的に少量の排菌を認める状態が続いている。

症 例 2

73歳女性。副鼻腔炎や小児期の肺炎などの既往はなく,

家族歴にも特記事項はない。43歳時に軽度の咳嗽・喀痰を主訴に来院した。血沈は14mm/h, 胸部レ線所見はほぼ正常で, 対症療法のみで経過観察されていた (図 3-a)。初診の3年後 (46歳) より徐々に胸部レ線において, 中葉主体に胸膜直下の小結節影の集簇と気管支拡張所見が出現し進行してきた (図 3-b)。初診より15年後 (58歳) になり初めて喀痰培養より MAC が多数, 複数回検出されるようになり, 胸部レ線では舌区にも中葉と同様の所見が認められるようになった (図 3-c)。症状としては軽度の咳嗽・喀痰・微熱のみであった。

初診30年後 (73歳) の胸部レ線像 (図 3-d) および初めて撮影された胸部 CT (図 4) では, 中葉の肺虚脱を伴う囊状気管支拡張所見, 舌区の気管支壁の肥厚所見, 右下葉の胸膜下に集簇する小結節影が認められた。

この30年にわたる観察期間を通じて, 喀痰からは, 58

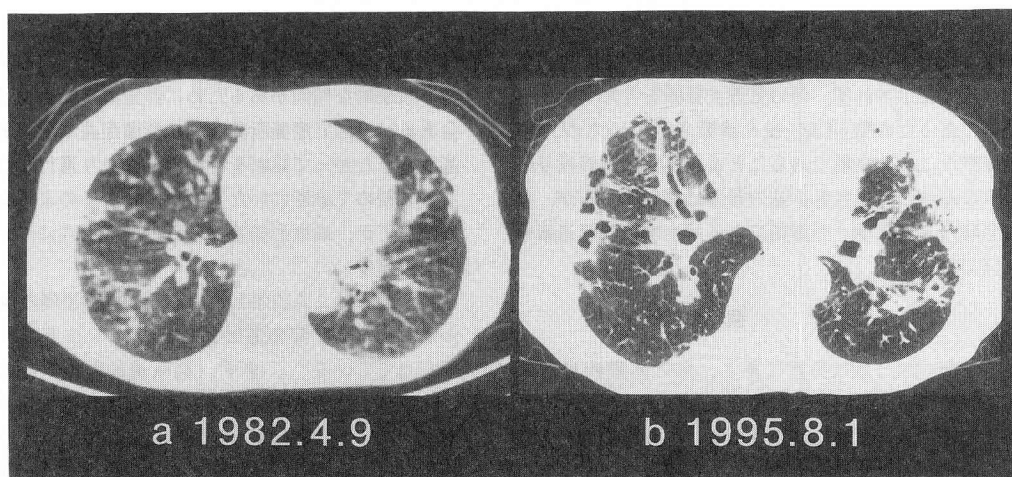


図 2 症例 1: 胸部 CT (a, b いずれも Th9 level)

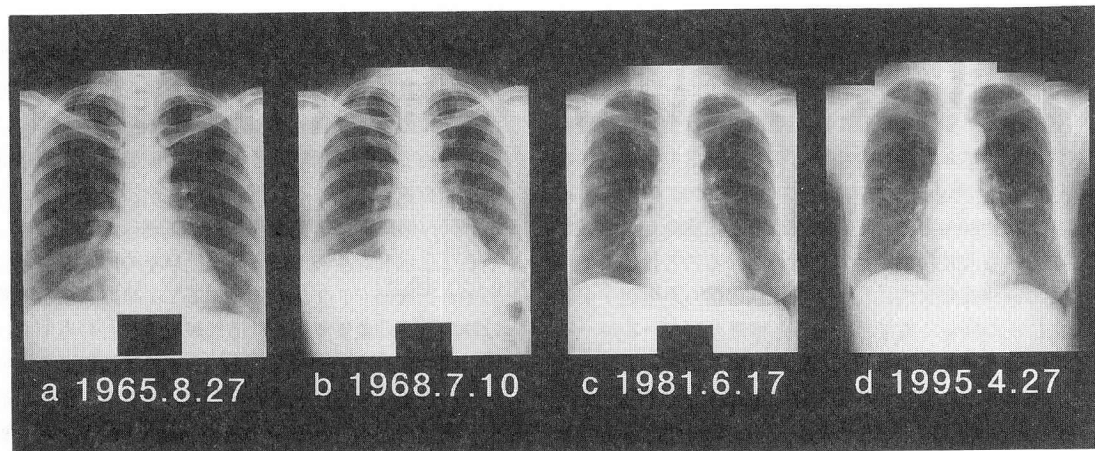


図 3 症例 2: 胸部レ線写真の経過

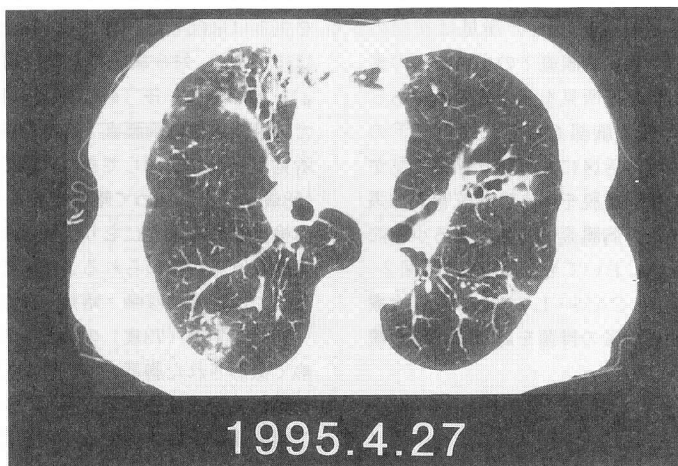


図4 症例2: 胸部CT (Th8 level)

歳時より少量のMACを断続的に数回認めた以外には有意な菌は検出されず、他の気管支拡張をきたす疾患も否定的であるため肺MAC症と診断されていたが、症状の軽微なこと、高齢であることより抗結核薬の投与は行われなかった。現在も少量の排菌は続いているが、症状増悪時のみ鎮咳剤・去痰剤による対症療法で経過観察を続けている。

考 察

従来、肺MAC症は男性に多く、肺の基礎疾患、あるいは既往肺病変に関連して発症し、胸部レ線では上肺野優位の有空洞性結節性病変を示す「結核類似型」と呼ばれる病型がその多くを占めていると報告されていた。下出は既存の肺疾患を伴わず、胸部レ線上、気道性病変を主体とする病型について報告しており、その特徴として女性に多い、微量断続排菌例が多い、胸部レ線所見の出現からMACの検出まで長期間を要する、等を挙げている³⁾。

近年、このような既往の肺疾患あるいは全身性基礎疾患のない中高年女性に発症する小結節と気道病変主体の肺MAC症が増加している。この病型では女性の占める割合は約80%とされているが、一般に感染症においてこのような女性優位な性差が認められることは極めて稀である。中高年女性に特有の宿主側の何らかの因子が肺MAC症の発症に関与していると推測されているが、その因子が何であるかは現在のところ不明である。

基礎疾患なく発症する肺MAC症の初発症状は咳嗽・喀痰等、非特異的なことが多いため、症状出現から初診まである程度の期間を要する。また、病初期における画像所見はほぼ正常か、あるいは異常所見が存在しても特

徴に乏しくその進行が極めて緩徐なこと^{5) 9)}、排菌が少量で断続的な傾向があるために非定型抗酸菌症研究協議会あるいは国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準にしたがって診断を行えば、かなり進行した時期になって初めて診断にいたる例が多い。このような現状を反映してか、病巣形成初期からの進展形式については不明点が多い。

われわれはここに示したような長期観察例の検討から、かかる肺MAC症の進展形式について以下のような仮説を立てている¹⁰⁾。まず、経気道的に進入したMACは胸膜直下に小葉中心性分布を示して集簇する小結節を形成する。小結節は融合拡大傾向をとりつつ、一部は空洞を形成しながら、胸膜側と灌流気管支側に進展する。灌流気管支壁に沿って進行する病変は気管支壁の支持組織を、胸膜側に広がる病変は肺胞組織をそれぞれ破壊し、最終的に囊状気管支拡張と末梢肺組織の虚脱に至る。また、この原発病巣より経気管支的にMACが散布されると、転移部位においても同様の進展形式で病変が進行する。このような病変形成機転がMACの生体内における極めて緩徐な増殖にともない、原発病巣と転移病巣で時相を違えてそれぞれ進展し (temporal heterogeneity)、最終的に広範な肺組織が荒廃に至る (図4)。

ここに示した症例1について、14年の間隔をあけて撮影された胸部CTを比較検討すると、早期には右下葉では胸膜直下に集簇する小結節影が見られたのみであったが、のちに胸膜肥厚陰影を伴う不整形結節影の増大、周囲の肺組織の虚脱と灌流気管支の壁肥厚・拡張が進行し、病変の認められていなかった中葉・舌区・右下葉において新たな気管支拡張所見が、また他の部位でも胸膜直下に集簇する小結節影が出現していることが確認され

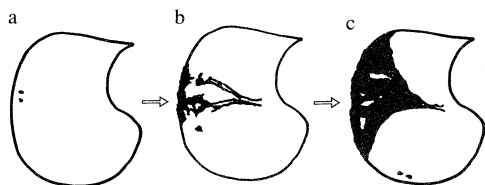


図5 肺 MAC 症の胸部 CT 上の発症進展様式

- a. 胸膜下に集簇する小結節
- b. 胸膜肥厚を伴う胸膜下結節の増大と灌流気管支拡張
- c. 肺虚脱を伴う囊状気管支拡張

た(図2)。

また症例2では、中葉には肺虚脱をとまう囊状気管支拡張、舌区には気管支壁の肥厚および拡張、右S⁶には胸膜下に集簇する小結節影が胸部CTで確認された(図4)。経過中に胸部レ線上の病変が中葉・舌区・右S⁶の順に現れたことから、中葉を原発病巣とし、最初に舌区、次に右S⁶の順に転移病巣が形成されたものと考えられる。

これまでの報告によると、肺に基礎疾患のない宿主に発症した肺MAC症の胸部CT所見の特徴として、(1)多発性小結節影と気管支拡張所見を呈すること⁷⁾⁹⁾¹¹⁾、(2)中葉舌区に初発する例が多いことが挙げられている⁶⁾⁸⁾¹²⁾¹³⁾。胸膜直下に集簇する小結節影は小葉中心性の分布を示し、これは肺MAC症が⁸ airborne infection であるという現在の通説を裏付けている⁹⁾¹⁴⁾。また、Mooreらは肺MAC症で時期をおいて撮影した胸部CTを比較すると気管支拡張所見の進行と、他領域での気管支拡張所見の出現が認められることを報告しており、気管支拡張が肺MAC症の発症要因となるだけではなく、肺MAC症の進展に伴って出現する可能性の高いことを示している¹⁵⁾。肺MAC症の長期経過において、原発病巣の病変と、それと離れた領域に時期を違えて出現した転移病巣の病変が並行して進行するために、ある程度進行した一時点の画像所見では、それぞれ時相の異なると考えられる病変が混在して認められること(temporal heterogeneity)も、肺MAC症のCT所見の大きな特徴と考えられる。

ここにわれわれの示した症例では、症状出現時からMACが同定されるまで症例1では24年、症例2では15年もの期間を要している。とくに症例2では胸部レ線上的異常所見の出現から、喀痰培養でMACが検出されるまでに12年を要している。これら2症例とも初診の時点より認められた症状がMACに因るものであるという確証はなく、retrospectiveな判断となるが、(1)繰り返し行われていた喀痰検査にて他の有意な菌が認められていなかったこと、(2)慢性気管支炎やびまん性汎細気管支

炎などの他疾患が臨床所見から否定的なこと、(3)画像所見の変化が上に示した一連の病態の進行として一貫して説明可能であること、(4)これまでの報告で、画像所見上、小結節影の集簇とその灌流気管支壁の肥厚を認めた症例に対して気管支鏡下に洗浄・TBLBを施行すると、高率にMACと肉芽腫が検出されること¹⁶⁾¹⁷⁾より、MACの排菌の認められる以前の臨床・画像所見が肺MAC症の初期像であると判断できると考えた。この2症例でも初期より積極的に同症を疑って気管支洗浄、気管支鏡下肺生検等の検査を行っていればより早期での診断が可能であったと思われる。

われわれの2症例は、基礎疾患のない中高年女性に発症した肺MAC症の典型例であると考えられ、その30年以上にわたる長期の画像所見の変化は、肺MAC症の進展形式についてのわれわれの仮説を支持するものと考えられる。特に中高年女性において、胸部CT上、胸膜下に集簇する小結節影、その灌流気管支の壁肥厚・拡張所見が認められる症例では積極的に肺MAC症を鑑別診断に挙げる必要があると思われる。また、肺MAC症の発症要因や進展形式を解明するためには、病初期からの長期観察例を集積してゆくことが重要と考えられる。

文 献

- 1) 板谷光則：非定型抗酸菌症の疫学。日胸疾会誌。1994；32 Suppl.：211-215.
- 2) 板谷光則：M. avium complex 症の疫学。結核。1993；68：43-46.
- 3) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究。第11報 中葉舌区型、慢性気管支炎型、気管支拡張型について。日胸。1980；39：866-878.
- 4) Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE：Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. Chest 1994；105：49-52.
- 5) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.：Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989；321：863-868.
- 6) Reich JM, Johnson RE：Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1991；143：1381-1385.
- 7) Hartman TE, Swenson SJ, Williams DE：Mycobacterium avium-intracellulare complex：evaluation with CT. Radiology 1993；187：23-26.
- 8) Kennedy TP, Weber DJ：Nontuberculous

- mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1654-1658.
- 9) Miller WT, Jr.: Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Radiology. 1994; 191: 343-350.
- 10) 田中栄作, 網谷良一, 久世文幸: *M. avium* complex 症の臨床. 結核. 1993; 68: 57-61.
- 11) Primack SL, Logan PM, Hatrman TE, et al.: Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: a comparison of CT findings. Radiology. 1995; 194: 413-417.
- 12) O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE, Jr.: The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Am Rev Respir. 1987; 135: 1007-1014.
- 13) Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. Chest. 1992; 101: 1605-1609.
- 14) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990; 142: 940-953.
- 15) Moore EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. Radiology. 1993; 187: 777-782.
- 16) 田中栄作, 網谷良一, 久世文幸, 他: CT 所見で疑い, 経気管支肺生検と気管支洗浄で診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の初期例. 日胸疾会誌. 1994; 32(1): 68-71.
- 17) Tanaka E, Amitani R, Murayama T, et al.: Computed tomography diagnosis of *Mycobacterium avium* complex lung disease: prospective study (abstract). Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151(4): A476.