

原 著

一般病院における非定型抗酸菌症の現状

秋田 裕子・西尾 昌之・前野 健
山田 由香・間瀬 裕司・吉川 公章

大同病院呼吸器科

新美 岳・佐藤 滋樹

名古屋市立大学第2内科

山本 正彦

名古屋簡易保険総合検診センター

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE IN A GENERAL HOSPITAL

Yuko AKITA*, Masayuki NISHIO, Ken MAENO, Yuka YAMADA,
Yuji MASE, Kosho YOSHIKAWA, Takashi NIIMI, Shigeki SATO,
Masahiko YAMAMOTO

Annual incidence of nontuberculous mycobacterial (NTM) disease has been gradually increasing in the last 10 years in Japan. It is likely to encounter this disease not only in hospitals specialized in mycobacterial diseases but also in general hospitals. NTM were isolated from 97 cases between January 1990 and June 1996 at our hospital. Out of them, 41 patients were diagnosed as NTM disease. *Mycobacterium avium* complex (MAC) was the most frequent pathogens (68.3%) and *M. kansasii* (22%) was the next. Other pathogens were *M. chelonae* (4.9%), *M. fortuitum* (2.4%) and *M. szulgai* (2.4%). Results obtained in our hospital were very similar to the rates which have been reported previously. Patients with MAC infection showed relatively poor prognosis (eight patients were died out of 28 patients with MAC) in this study compared with the cases reported in previous papers, and this result could be explained by the severity of illness when they were admitted to our hospital, the insufficiency of the initial treatment which should be started with the combined use of three to four antibacterial drugs including clarithromycin, and to a low dosage of clarithromycin compared with conventionally adopted dosage. Unlike tuberculosis, human to human transmission is considered to be negligible in the case of NTM disease, and general hospitals are able to provide medical care to the patients with NTM disease. Rather, if general hospitals which are located in the region near to the patients residence can play more active role in the treatment of NTM disease, it would be more beneficial to patients requiring long-term follow-up observation. Based on the

別刷り請求先:

秋田 裕子
大同病院呼吸器科
〒458-0818 名古屋市南区白水町9* From the Department of Respiratory Disease, Daido
Hospital, Hakusui-cho 9, Minami-ku, Nagoya 458-
0818 Japan.

(Received 3 Jun. 1998/ Accepted 12 Oct. 1998)

result that similar therapeutic results were obtained for infections with other NTM as reported in previous papers, it is indicated that general hospitals are able to provide medical care to patients with NTM disease if therapeutic regimens recommended by specialist are sufficiently understood and applied.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex disease, Chemotherapy

キーワードズ: 肺非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex 症, 化学療法

はじめに

本邦における抗酸菌症は85%以上が結核菌を原因菌とする結核症であり, 15%程度が非定型抗酸菌症であると報告されている¹⁾。両者は疫学的にも治療学的にも際立った差異を示している。本邦では肺結核症は減少傾向を維持しているが, 肺非定型抗酸菌症患者は増加しており, 罹患率は人口10万人対で1985年には1.45であったものが1993年には2.45と推定されている¹⁾。そのため国立療養所等の専門病院のみでなく, 一般病院においても非定型抗酸菌症患者に遭遇する機会が増加している²⁾。人から人への感染が無視してよいとされ, また長期的な経過観察が必要である本疾患の治療を, 患者の生活圏にある一般病院で行うことは, 患者の利益につながると思われる。しかし報告の多くは専門病院からのものであり一般病院からの報告は少なく, 一般病院における本症の実態は明らかにされていない部分も多い。当院は名古屋市南部工業地帯に位置し, 結核病床24床を有し地域医療を担う一般病院である。当院における非定型抗酸菌症の疫学的特性, 臨床経過を検討し, われわれのような一般病院での本症の現状について報告する。

対 象

1990年1月1日より96年6月30日の6年半の間に当院で施行した喀痰検査により非定型抗酸菌が検出された症例は97例であった。このうち, 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準³⁾により肺非定型抗酸菌症と診断した41例(男性20例, 女性21例)を検討の対象とし, その臨床経過を分析した。

結 果

非定型抗酸菌の鑑別には極東抗酸菌鑑別セットを使用した。同定された菌種別の非定型抗酸菌検出例の内訳を表1に示す。肺非定型抗酸菌症においては *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が28例, *M. kansasii* (MK) 症が9例と, この2者で約90%を占めた。その他は *M. chelonae* (MC) 症2例, *M. fortuitum* (MF) 症1例, *M. szulgai* (MS) 症1例であった。MAC 症(男性9例, 女性19例), MK 症(全例男性)では患者数に性差を認めた。平均年齢は MAC 症の68歳に対し, MK 症は50歳と若年発症の傾向がみられた(表1)。

呼吸器基礎疾患を有さない, いわゆる一次感染型は8例(19.5%)であった。呼吸器基礎疾患を有する二次感

表1 菌種別の非定型抗酸菌検出例と肺非定型抗酸菌症

	非定型抗酸菌 検出例	肺非定型抗酸菌症			
		計	男	女	年齢(歳)
<i>M. avium</i> complex (MAC)	65	28	9	19	68.0±12.4
<i>M. kansasii</i> (MK)	11	9	9	0	50.0±12.7
<i>M. chelonae</i> (MC)	8	2	1	1	85
<i>M. fortuitum</i> (MF)	8	1	0	1	40
<i>M. szulgai</i> (MS)	1	1	1	0	40
<i>M. nonchromogenicum</i>	1	0			
unidentified	3	0			
計	97	41	20	21	64.0±15.2

表2 呼吸器基礎疾患

	なし (1次感染型)	あり (2次感染型)	呼吸器基礎疾患の内訳				
			陳旧性 肺結核	気管支 拡張症	塵肺	肺気腫	肺サルコイ ドーシス
MAC (n=28)	1	27	19	5	1	1	1
MK (n=9)	5	4	1	0	2	1	0
MC (n=2)	1	1	1	0	0	0	0
MF (n=1)	0	1	0	1	0	0	0
MS (n=1)	1	0	0	0	0	0	0
計 (n=41)	8 (19.5%)	33 (80.5%)	21	6	3	2	1

表3 呼吸器疾患以外の合併症

	計 n=41	MAC n=28	MK n=9	MC n=2	MF n=1	MS n=1
なし	26(63.4%)	20	4	2	0	0
あり	15(36.6%)	8	5	0	1	1
アルコール性肝障害	3	1	2	0	0	0
胃潰瘍	3	2	1	0	0	0
糖尿病	2	0	2	0	0	0
C型肝炎	1	0	0	0	0	1
食道アカラシア	1	0	0	0	1	0
骨髄異形成症候群	1	1	0	0	0	0
胆石症	1	1	0	0	0	0
慢性腎不全	1	1	0	0	0	0
パーキンソン病	1	1	0	0	0	0
進行性全身硬化症	1	1	0	0	0	0

染型は33例(80.5%)で、その内訳は陳旧性肺結核21例、気管支拡張症6例、塵肺3例、肺気腫2例、肺サルコイドーシス1例であった(表2)。

呼吸器以外の合併症を認めたものが15例(36.6%)あり、アルコール性肝障害、胃潰瘍各3例、糖尿病2例、C型肝炎、食道アカラシア、骨髄異形成症候群、胆石症、慢性腎不全、パーキンソン病、進行性全身硬化症が各1例みられた(表3)。

当院での治療開始時の胸部X線所見の日本結核病学会の病型分類を表4に示す。陳旧性肺結核など既存の肺基礎疾患と肺非定型抗酸菌症による新たな病変との鑑別が困難な症例もみられた。病側は両側23例、片側18例で、拡がりはIが13例、IIが20例、IIIが8例、病型はIが4例、IIが25例、IIIが12例であった。空洞を認めたものは29例(70.7%)で、特にMK症においては88.9%

と高率に空洞を認めた(表4)。

結核症における感受性試験判定基準濃度を基にした主な抗結核薬の薬剤感受性試験の結果を表5に示す。MAC症は各薬剤に対し強い耐性を示した。一方、MK症では感受性を示すものを比較的多く認め、特にRFPには全例感受性を示した。またいずれも少数症例ではあるが、MC症、MF症は各薬剤に対し耐性を示す傾向があり、MS症は各薬剤に感受性を示した(表5)。

非定型抗酸菌症と診断された41例中、初回治療例は37例、再治療例は4例であった。

治療方式は各主治医が年齢、基礎疾患、合併症など患者の全身状態を考慮して決定した。治療効果判定は、当院で化学療法を開始し、菌陰性化を認めてから3カ月以上排菌のないものを菌陰性化症例すなわち治療有効例とした。

表4 胸部X線所見(学会分類)

	病側		拡がり			病型			有空洞率 (%)
	両側	片側	1	2	3	I	II	III	
MAC (n=28)	17	11	8	14	6	4	15	9	67.9
MK (n=9)	3	6	4	4	1	0	8	1	88.9
MC (n=2)	2	0	1	1	0	0	1	1	50
MF (n=1)	0	1	0	0	1	0	0	1	0
MS (n=1)	1	0	0	1	0	0	1	0	100
計 (n=41)	23	18	13	20	8	4	25	12	70.7

表5 抗結核薬に対する感受性試験

	INH(1γ)		RFP(50γ)		EB(50γ)		KM(100γ)		SM(20γ)	
	S*	R**	S	R	S	R	S	R	S	R
MAC (n=28)	1	27	6	22	4	24	0	28	2	26
MK (n=9)	3	6	9	0	7	2	6	3	4	5
MC (n=2)	0	2	0	2	0	2	0	2	1	1
MF (n=1)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
MS (n=1)	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
計 (n=41)	5	36	16	25	12	29	7	34	8	33

* sensitive ** resistant

表6-1 初回治療37例に用いられた治療方式と菌陰性化率

	MAC n=24	MK n=9	MC n=2	MF n=1	MS n=1
抗結核薬	6/6	6/6	0	0	1/1
抗結核薬+CAM+NQs	3/4	0	0	1/1	0
抗結核薬+CAM	8/10	2/2	2/2	0	0
抗結核薬+NQs	1/1	1/1	0	0	0
CAM	2/3	0	0	0	0
計	20/24	9/9	2/2	1/1	1/1

菌陰性化症例数/症例数

表6-2 再治療4例に用いられた治療方式と菌陰性化率

	MAC n=4
抗結核薬+CAM+NQs	0/3
抗結核薬+NQs	0/1
計	0/4

菌陰性化症例数/症例数

初回治療37例に用いた治療方式を表6-1に示す。抗結核薬は isoniazid (INH), rifampicin (RFP), streptomycin sulfate (SM), ethambutol hydrochloride (EB), kanamycin sulfate (KM), enviomycin sulfate (EVM) のうち2剤から4剤が併用されていた。またニューキノロン薬 (NQs) の ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin hydrochloride (CPFX), sparfloxacin (SPFX) やニューマクロライド薬の clarithromycin (CAM) が使用されていた症例が22例あった。

MAC症の3例はCAM単剤で治療されていた。MAC症では24例中4例(17%)に菌陰性化が得られなかったが、MK症、MC症、MF症、MS症では全例治療に反応し菌陰性化が得られた(表6-1)。

再治療例(4例)は、いずれもMAC症である。以前に他院でMAC症の治療を受けていたが、一時中断もしくは終了されていたところ悪化を認めたため、当院に紹介された症例であった。抗結核薬のみでは菌陰性化が得られなかったため、主治医の判断によりニューキノロ

表7 転 帰

	軽快	不変	悪化	死亡
MAC (n=28)	12	3	5	8
MK (n=9)	9	0	0	0
MC (n=2)	2	0	0	0
MF (n=1)	1	0	0	0
MS (n=1)	1	0	0	0
計 (n=41)	25 (61.0%)	3 (7.3%)	5 (12.2%)	8 (19.5%)

表8 死亡症例

症例	年齢	性別	原疾患	治療開始時		死亡前		当院受診時～死亡の期間(日)	死 因
				病型	G号数	病型	G号数		
1	86	F	TB	b I 3	6	b I 3	3	212	MAC死 (混合感染)
2	76	F	TB	b II 2	2	b I 3	0	782	MAC死 (混合感染)
3	74	M	肺気腫	b II 2	8	b II 3	0	153	MAC死 (多臓器不全)
4	82	F	一次型	r II 2	9	b I 3	7	370	MAC死 (ARDS)
5	52	F	TB	b III 1	9	b II 2	9	241	MAC死 (全身播種)
6	48	F	TB	b I 3	3	b I 3	5	2496	気管食道瘻 (PSS)
7	77	M	TB	b I 3	5	b I 3	1	342	MAC死 (呼吸不全)
8	64	F	気管支 拡張症	b I 2	6	b I 2	7	338	MAC死 (咯血)

ン薬やCAMが併用されていたが、全例菌陰性化が得られず死亡した(表6-2)。

主治医判定による転帰を表7に示す。軽快25例(61%)、不変3例(7.3%)、悪化5例(12.2%)、死亡8例(19.5%)であった。MK症、MC症、MF症、MS症は治療に良く反応したが、MAC症は28例中軽快したのは12例で、不変3例、悪化5例、死亡8例であり、治療が困難であったことがうかがわれた(表7)。

死亡症例は全例がMAC症であり、全MAC症28例中8例(28.6%)が経過観察中に死亡していた。性別は男性2例、女性6例で、平均年齢は69.9歳であった。症例5は肺外病変として骨カリエスの所見を認め、骨生検の培養においてもMAC陽性であり全身播種型であった。MAC症による原病死と考えられたのは7例で、残る1例は進行性全身硬化症による気管食道瘻で死亡した。MAC死と考えられた症例では排菌が持続するか、胸部レントゲン所見の悪化傾向を認めた。長期人工呼吸管理が施行されていた症例6を除けば、大半が当院受診時より1年以内に死亡していた(表8)。

考 案

当院での肺非定型抗酸菌症の比率は、MAC症68.3%、MK症22%、MC症4.9%、MF症2.4%、MS症2.4%とMAC症が全体の約7割を占めていた。これは先に坂谷が報告した全国調査の結果¹⁾とほぼ一致する。また最近の本邦の疫学的特徴として菌種の多様化が指摘されており¹⁾⁴⁾、今回われわれの調査でも*M. chelonae* 2例、*M. fortuitum* 1例、*M. szulgai* 1例と比較的稀な菌種もみられた。非定型抗酸菌症患者の増加に伴い、国立療養所などの専門病院のみでなくわれわれの施設のような一般病院においても疫学的傾向が類似化してきた結果であると考えられる。

坂谷らの全国集計⁵⁾ではMAC症の特徴として男女ほぼ同数とともに平均年齢は70歳前後で、約60%の症例が何らかの呼吸器基礎疾患を有するいわゆる二次性MAC症であったと報告されている。当院ではMAC症の男女比が1:2.1と女性に多い結果となった。またわれわれの調査ではMAC症のうち呼吸器基礎疾患を有する二次感染型が96%と高率にみられ、その多くは陳

旧性肺結核であった。当院周辺は名古屋市内でも結核の多い地域とされており⁶⁾、今回の検討でも既往歴として肺結核を有するものが多くみられたことは当院の地域性の関与も考えられた。一次感染型のMAC症と考えられた1例は肺野末梢側に薄壁の空洞を認めたが周囲にはsatellite lesionは認めず、肺野末梢側優位に結節影・粒状影を認め、上田らの指摘した一次感染型MAC症のレントゲン上の特徴に一致した所見を示した⁷⁾。

MK症は全例男性であり平均年齢50歳と比較的若年者に多く一次感染型が56%みられ、坂谷らの最近の全国集計⁵⁾とはほぼ一致する結果であった。

抗結核薬の感受性試験ではMAC症、MC症、MF症は各薬剤に対し高度の耐性を示したが、MK症、MS症では感受性を示した。一般に非定型抗酸菌症における現行の抗結核薬に対する感受性試験は信頼性に乏しいと言われている。また1997年のAmerican Thoracic Society (ATS)の報告でも非結核性抗酸菌症において抗結核薬に対する感受性試験は推奨されておらず、MACではマクロライド薬での治療失敗例に対してCAMの感受性試験が、MKでは抗結核薬のうちRFPのみの感受性試験が推奨されている⁸⁾。今回のわれわれの検討でも感受性試験で抗結核薬に高度の耐性を示したものの治療により排菌が陰性化した症例もみられており、感受性試験のみで治療方式を決定すべきではないと考えられた。MACにおけるCAMの感受性試験は施行されていなかったが、今後CAMを含めた治療でも改善が得られない症例では考慮すべきであると思われる。

非定型抗酸菌症の治療については1987年に日本結核病学会治療委員会より非定型抗酸菌症の治療に関する見解が示されている⁹⁾。これによるとMAC症に対する化学療法はSM、KM、EVMのうち1剤と抗結核剤2～3剤の内服を組み合わせた3～4剤の併用を1年以上使用したほうがよいとされている。またATSは肺MAC症に対してCAM (500mg×2回/日)、RFP (600mg)、EB (最初2カ月間は25mg/kg、以後15mg/kg)、さらに患者が耐え得るならSM (最初の8週間、週2～3回)を加えることを推奨している⁸⁾。山本らは難治例を含む肺MAC症に対し、CAMを600mg/日以上用量で他の化学療法と併用投与することにより有用性が期待できると述べている¹⁰⁾。

われわれの報告では初回治療症例において抗結核薬にCAMやニューキノロン剤を併用した症例の方が抗結核薬のみで治療した症例に比べて菌陰性化率が低い結果となった。実際に治療を行っていた当時はCAMを含む多剤併用療法についての理解が、主治医によって異なっていた。当院で抗酸菌の核酸増幅法(遺伝子増幅法)が導入された1995年11月以降は、抗酸菌塗抹陽性患者に

おいて比較的早期にMACと結核菌を判別できるようになり、治療当初からMAC症としての治療が可能となった。これ以前はMACと同定するまでに約3カ月が必要であり、この期間は通常肺結核として抗結核薬による治療がされており、これにて排菌が陰性化した症例ではCAMやニューキノロン薬を追加せずに治療が継続されていた。むしろ抗結核薬のみで菌陰性化が得られない難治症例に対して治療途中でCAMやニューキノロン薬を追加した傾向があった。またCAMの投与量は400～600mg/日であったが、投与量の多くは400mg/日であったため、山本らが有用性を示した“600mg/日以上”に比して少量であったことも一因と考えられた。

中園らは107例のMK症の治療について検討し、RFPが有用であり治療は結核の標準治療に準じた方式でよいと報告している¹¹⁾。ATSはMK症に対しINH (300mg)、RFP (600mg)、EB (最初2カ月間は25mg/kg、以後15mg/kg)を18カ月間(培養が最低12カ月間陰性)治療することを推奨している⁸⁾。当院ではMK症に対しては結核の標準療法に準じた治療が行われていたが、全例菌陰性化が得られ軽快しており、MK症の臨床経過は良好であった。

症例数は少ないもののMS症は抗結核薬に感受性を示し、MC症、MF症は耐性を示したが、いずれも治療によって軽快が得られている。

死亡症例は全例MAC症であったが、平均年齢は69.9±13.9歳と、MAC症全体の平均年齢68.0±12.4歳との間に有意差を認めなかった。当院受診後より死亡までの期間をみると長期人工呼吸管理がされていた症例6以外は大半が1年以内に死亡していた。6例が持続排菌しており、症例2、症例3は死亡前に排菌は陰性化したものの、レントゲン上はMACおよび混合感染によるものと思われる陰影の悪化を認め、MAC症が死亡に関与していたと考えられた。症例5から症例8までの4例は再治療例であり、他院でMAC症の治療を受け一時中断もしくは終了されていたところ、悪化を認めたため当院に紹介されていた。原田らはMAC症124例を検討し、治療開始時重症であった症例は65%がMAC症によって死亡しており、できるだけ早期に治療を開始することが重要であると述べている¹²⁾。また重藤はMAC症において初回の化学療法といわゆる再治療や継続治療ではその予後に大きな差があり、病状の進行や薬剤耐性の獲得による治療効果の低下が考えられたと報告している¹³⁾。

今回の検討で再治療例が全例死亡した原因として、治療開始時に3～4剤の多剤療法が十分行われておらず、当院受診時にはすでにMAC症が進行し全身状態が悪化していたり、当院で3～4剤の薬剤で治療を開始した

ものの副作用出現のため十分な薬物が投与できなかったことが考えられた。これらの症例は初期治療が不十分であったことが死に至った可能性もあり、初期治療の重要性があらためて認識された。

今後非定型抗酸菌症の増加と共に、結核病棟を持たない一般病院や診療所でも本症に遭遇する機会が増えることが予想される。特にMAC症は長い経過で全身衰弱をきたし、混合感染や呼吸不全などで死亡する予後不良な疾患であり、MAC症の患者は長期予後を含めて管理していくことが重要である。患者が自分の生活圏内にある医療機関で治療を受けることは患者の利益につながるため、今後一般病院や診療所においても、本症の臨床経過や治療方法についての理解を深め、早期より積極的に治療を行っていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1994；69：119-124.
- 2) 猪狩英俊，菊池典雄，川島辰男，他：一般病院における非定型抗酸菌の検出状況と肺非定型抗酸菌症。結核。1994；69：483-490.
- 3) 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；60：51.
- 4) 水谷清二：非結核性抗酸菌症（非定型抗酸菌症），小山明編，財団法人結核予防会，東京，1996，65-103.
- 5) 坂谷光則：M. avium Complex 症の疫学。結核。1993；68：43-46.
- 6) 名古屋市南保健所：名古屋市南区における不安定雇用・土木建設労働者の結核患者発生状況に関する調査。平成9年度厚生省結核対策特別促進事業。平成10年3月.
- 7) 上田英之助：Mycobacterium avium complex 症の現況と将来 M. avium Complex 症の臨床(1) “一次感染型”を中心として。結核。1993；68：51-56.
- 8) American Thoracic Society：Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25.
- 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対する見解。結核。1987；62：77-80.
- 10) 山本正彦，久世文幸，斎藤 肇，他：Mycobacterium avium-M. intracellulare complex 肺感染症に対する Clarithromycin の臨床的検討。結核。1997；72：1-7.
- 11) 中園智昭，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.
- 12) 原田 進：M. avium complex (MAC) 症の治療の現状。結核。1996；71：540-544.
- 13) 重藤えり子：非定型抗酸菌症の現状と将来追加発見：(2)長期追跡症例。結核。1998；73：83-85.