

原 著

肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討

— 栄養障害との関連 —

岡村 英生・塚口 勝彦・生野 雅史
 小林 厚・福岡 篤彦・竹中 英昭
 山本 智生・岡本 行功・夫 彰啓
 吉川 雅則・米田 尚弘・成田 亘啓

奈良県立医科大学第二内科

A STUDY ON FACTORS RELATING TO AGGRAVATION OF
 PATIENTS WITH PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE

— With Special Reference to Malnutrition —

Hideo OKAMURA*, Katsuhiko TSUKAGUCHI, Masashi IKUNO,
 Atsushi KOBAYASHI, Atsuhiko FUKUOKA, Hideaki TAKENAKA,
 Chinaru YAMAMOTO, Yukinori OKAMOTO, Akihiro FU,
 Masanori YOSHIKAWA, Takahiro YONEDA and Nobuhiro NARITA

We examined physical and blood statuses of 24 patients with pulmonary *M. avium* complex disease who entered our hospital from April 1993 to March 1997. Ten patients (41.7%) were diagnosed as primary infection type and 14 patients (58.3%) as secondary infection type. Twenty-four patients were classified to the following two groups: Group A was 14 patients who converted to MAC negative within six months after the admission and group B was 10 patients who continued to excrete MAC for more than six months after the admission. We made a comparison between group A and group B as to the results of physical and blood examinations on admission. Mean value of %IBW in group B was significantly lower (group B: $74.4 \pm 8.9\%$, group A: $82.9 \pm 12.7\%$, $p < 0.05$) than that of group A. The level of serum albumin in group B was significantly lower (group B: $3.39 \pm 0.53 \text{g/dl}$, group A: $3.99 \pm 0.45 \text{g/dl}$, $p < 0.01$) than that of group A. ChE in group B was significantly lower (group B: $321.2 \pm 94.5 \text{IU/l}$, group A: $442.9 \pm 148.4 \text{IU/l}$, $p < 0.05$) than that of group A. Group B was nutritionally depleted than group A. In conclusion, these findings suggested that nutritional support should be taken into consideration in combination with conventional chemotherapy in treating chronic, intractable MAC disease.

Key words : Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex disease, Chronic excretors, Malnutrition, Nutritional support

キーワード : 非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex 症, 持続排菌者, 栄養障害, 栄養治療

別刷り請求先:
 岡村 英生
 奈良県立医科大学第二内科
 〒634-8522 奈良県橿原市四条町840

* From the Second Department of Internal medicine,
 Nara Medical University, 840 Shijocho Kashihara City,
 Nara 634-8522 Japan.
 (Received 21 Jul. 1998/ Accepted 23 Oct. 1998)

I. はじめに

近年わが国の肺結核症は減少率が大幅に鈍化した、減少がみられる。しかし非定型抗酸菌症 (AM 症) は発症数と対結核比が増加傾向で、原因菌種の多様化がみられる¹⁾²⁾。さらに、AM 症は60~70歳代の比較的高齢者に多いため、高齢者人口の増加とともに今後増加する可能性がある。また国内外でも HIV 感染者で AM 症は予後を左右する重篤な日和見感染症の一つとして注目されている³⁾。

非定型抗酸菌は結核菌と比べて一般に毒力は弱い、抗結核薬に耐性を示すことも多く肺結核症のように治療法が確立されていないため投与薬剤、治療期間など症例により摸索している状況であり、治療に難渋することも少なくない⁴⁾。今回われわれは、臨床上重要性を増している AM 症の排菌陰性化例と胸部レントゲン所見や全身状態が悪化していく持続排菌例との臨床検査所見を比較検討して、AM 症増悪因子の臨床的背景因子の解析を行ったので報告する。

II. 対 象

対象は、1993年4月から97年3月までに当院結核病棟に入院した糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患などの合併症を認めない国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準⁵⁾を満たすAM 症患者24例である。菌種は薬剤感受性を統一するため、*Mycobacterium avium* (12例) と *M. intracellulare* (12例) との2種、*Mycobacterium avium* complex (MAC) で、全例多剤耐性菌であった。治療薬はイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) およびクラリスロマイシンあるいはニューキノロン系薬剤を1剤併用した症例である。

III. 方 法

1. 対象症例に対する検討項目

(1) 年齢、性、身長、体重、比体重。比体重は同一身長の標準体重に対する体重比であり標準体重は松木⁶⁾

の標準体重表を用いた。

(2) 血液検査：白血球数、リンパ球数、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、コリンエステラーゼ (ChE)、PHA、Con-A に対するリンパ球幼若化反応、CRP、赤沈値、動脈血酸素分圧および動脈血二酸化炭素分圧、なお PHA、Con-A に関しては、測定値を対照値で除した Stimulation Index (S. I.) を用いた。

(3) 入院日数と排菌期間。

(4) 既存肺病変の有無 (一次感染型、二次感染型)。

(5) クラリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の使用状況。

(6) 胸部 X 線所見の病巣の拡がり。

(7) 治療歴の有無。

2. 対象症例を抗結核治療開始後6カ月間の経過観察で排菌が陰性化した群、排菌陰性化群 (A 群、14例) と排菌が止まらず持続した群、持続排菌群 (B 群、10例) との2群に分類し、入院時の上記の項目を比較検討した。

3. 統計処理

2群間の平均値の有意差検定は入院日数はノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney Test) で、その他は Student's t-test で、また性、感染型、クラリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の使用の有無、病巣の拡がり、治療歴と A 群、B 群との独立性の検定は χ^2 検定によって行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

IV. 結 果

(1) 全症例の平均年齢は、 69.9 ± 10.3 歳で60歳以上の高齢者が23例 (95.8%)、80歳以上が12例 (50.0%) であった。しかし、A 群と B 群間には有意差を認めなかった。性別は男性11例、女性13例で A 群は男性6例、女性8例、B 群は男性5例、女性5例で、性と AB 群間に有意差を認めなかった。菌種の内訳は A 群は *M. avium* 7例、*M. intracellulare* 7例、B 群は *M. avium* 5例、*M. intracellulare* 5例で菌種と AB 群間

表1 身体所見

	全症例	A 群	B 群	AB 群間の比較
年 齢 (歳)	69.9±10.3	69.5±8.7	70.5±12.9	N.S.
身 長 (cm)	156.0±7.4	156.1±7.9	155.8±7.0	N.S.
体 重 (kg)	43.2±8.4	45.5±9.8	40.1±5.0	N.S.
比体重 (%)	79.4±11.8	82.9±12.7	74.4±8.9	$p < 0.05$

N.S. : not significant

表2 血液・生化学・免疫検査所見

項目	全症例	A群	B群	AB群間の比較
WBC (/ μ l)	6400 \pm 1700	6400 \pm 1700	6300 \pm 1800	N.S.
リンパ球数 (/ μ l)	1900 \pm 600	1900 \pm 700	1800 \pm 500	N.S.
TP (g/dl)	7.3 \pm 0.8	7.3 \pm 0.6	7.2 \pm 1.0	N.S.
Alb (g/dl)	3.7 \pm 0.6	4.0 \pm 0.5	3.4 \pm 0.5	p<0.01
T-CHO (mg/dl)	175 \pm 38	185 \pm 35	160 \pm 39	N.S.
TG (mg/dl)	90 \pm 43	104 \pm 50	68 \pm 17	N.S.
ChE (IU/l)	392 \pm 140	443 \pm 148	321 \pm 95	p<0.05
PHA (S.I.)	228 \pm 140	200 \pm 142	262 \pm 138	N.S.
Con-A (S.I.)	165 \pm 98	159 \pm 100	173 \pm 101	N.S.
CRP (mg/dl)	1.6 \pm 2.7	1.1 \pm 2.6	2.3 \pm 3.0	N.S.
ESR (mm/h)	41 \pm 39	39 \pm 37	45 \pm 44	N.S.
PaO ₂ (mmHg)	81.6 \pm 15.6	84.5 \pm 11.4	77.1 \pm 19.8	N.S.
PaCO ₂ (mmHg)	40.6 \pm 3.8	40.6 \pm 3.7	40.7 \pm 4.1	N.S.

N.S.: not significant

表3 入院日数および排菌期間

	全症例	A群	B群	AB群間の比較
入院日数(日)	146 \pm 86	132 \pm 67	164 \pm 109	N.S.
排菌期間(日)	128 \pm 95	73 \pm 58	206 \pm 82	p<0.0001

N.S.: not significant

とに関連を認めなかった。全症例の身長156.0 \pm 7.4cm, 体重43.2 \pm 8.4kg, 比体重79.4 \pm 11.8%で比体重の低下を認めた。

比体重のA, B群間の比較ではA群82.9 \pm 12.7%, B群74.4 \pm 8.9%とB群に有意の比体重低下を認めた (p<0.05)(表1)。

(2) 全症例の血液検査所見では血清アルブミン値低値(当院正常値3.8-5.0g/dl), CRP上昇, 赤沈値亢進を認めた。AB各群間の比較では, 血清アルブミン値(p<0.01)とChE値(p<0.05)がともにB群で有意の低値を示した(表2)。

(3) 全症例の検討時点での入院日数の平均値は146 \pm 86日, 排菌期間は128 \pm 95日であった。AB各群間に入院日数には有意差を認めなかった。排菌期間の平均値は, A群73 \pm 58日, B群206 \pm 82日とB群で排菌期間の有意の延長を認めた (p<0.0001)(表3)。

(4) 既存肺病変を認めない健常肺に病変が出現したと考えられる場合を一次感染型, 肺疾患の既往歴があるか既存肺病変と考えられる陰影を認めるものを二次感染型に分類すると, 一次感染型はA群6例, B群4例また二次感染型はA群8例, B群6例であった。この感染

表4 既存肺病変の有無

	全症例	A群	B群
一次感染型	10例	6例	4例
二次感染型	14例	8例	6例

 χ^2 検定による有意差: なし

型とAB群間とで独立性を検定したが明らかな傾向は認められなかった(表4)。

(5) 治療薬のうちクラリスロマイシンはA群, B群ともに4例が使用し, ニューキノロン系薬剤はA群で10例, B群では6例が使用していた。クラリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の使用の有無とAB群間とで独立性を検定したが有意差は認められなかった。

(6) 結核病学会病型分類のb. 病巣の拡がりによって分類した。拡がり1はA群6例, B群4例, 拡がり2はA群6例, B群6例, 拡がり3はA群2例, B群は該当がなかった。この病巣の拡がりとAB群間とで独立性を検定したが有意差は認められなかった。

(7) 治療歴の有無は初回治療と再治療に分類した。A

群で初回治療12例，再治療2例，B群で初回治療6例，再治療4例であった。治療歴とAB群間とで独立性を検定したが有意差は認められなかった。

V. 考 察

肺AM症は、60～70歳代の比較的高齢者に多く、男女比はほぼ同数とされている⁷⁾。今回の検討でも男女比は男性11例，女性13例ではほぼ同数で，平均年齢は69.9歳で年齢分布は半数が80歳以上と肺AM症の高齢化を示す結果である。A，B群間の比較では年齢に有意差はなく年齢が排菌状況に影響する証拠はない。

AM症の一次感染型，二次感染型では約60%が二次感染型とする報告⁷⁾⁸⁾，一次感染型が71.8%とする報告⁹⁾など一定しないが，今回の検討では二次感染型が58.3%とやや多い。排菌期間と各感染型との関連で，東村は菌陰性化率（菌陰性化とは月例検痰で連続6カ月以上陰性が持続した場合）をみると，一次感染型は，77例中49例（63%）で菌が陰性化した，二次感染型では，33例中5例（15%）しか陰性化しないと報告¹⁰⁾している。今回の検討では6カ月間の経過観察で，一次感染型の菌陰性化は10例中6例の60%，二次感染型では14例中8例の57%と一次感染型と二次感染型とに菌陰性化率に有意差を認めない（表4）。一次感染型，二次感染型の分類は，微小な既存病変の検出の有無で変わる可能性もあり今後の問題点と考えられる。

入院時の病巣の拡がり，赤沈値，動脈血酸素分圧，動脈血二酸化炭素分圧，CRPはある程度AM症の重症度を反映すると考えられるが，A群，B群で各々有意差を認めなかった。これより入院時の重症度がA群，B群で明らかに異なっていたとは考えにくい。

治療歴の有無では再治療例がB群でやや多い傾向にあったが有意差は認めず，治療歴の有無が排菌の陰性化に影響を与えた可能性は否定できないが，今回の検討では主要因とは考えにくい。

AM症の治療では，*Mycobacterium kansasii*は薬剤に良好な感受性を示すが，一般にMACは多剤耐性菌の場合が多く抗結核薬治療に反応不良で，統一された標準的治療法があるとは言えない。今回の検討症例では主として抗結核薬にクラリスロマイシンあるいはニューキノロン系薬剤を併用しているが，A群，B群で治療薬に明確な差はない。治療薬の差が排菌陰性化期間に影響を与えた可能性も否定は出来ないが，今回の検討では決定的要因ではなく他の要素を考慮する必要があると考える。

以前からわれわれは栄養と肺結核症との関連性を指摘し，栄養支持療法の必要性，有用性を述べてきた^{11)～13)}。結核症とAM症とでは発症要因，薬剤感受

性など異なっている点も多いが，今回の検討では，身体所見，血液検査所見で比体重，血清アルブミン値，ChE値がB群で有意の低値を示し，排菌持続例は入院時に著明な蛋白・エネルギー栄養障害が存在していた。AM症において排菌が持続する症例は長期的には胸部レントゲンや全身状態の増悪をきたすことが多い。今回の結果から，入院時の栄養評価は排菌状況と関連しAM症の予後を推測する上で有用であると考えられた。また栄養障害は，結核の発症，重症化に関与するとされる^{11)～13)}が，AM症においても，入院時に高度の栄養障害が存在した症例に対して十分な栄養支持療法を施行すれば予後の改善につながる可能性があり有用であると推測された。

VI. 結 語

1) 1993年4月から97年3月までに当院に入院した肺AM症24例の身体所見，血液検査所見の検討を行った。菌種は全例MAC，一次感染型10例（41.7%），二次感染型14例（58.3%）であった。

2) 肺AM症24例を排菌陰性化群と持続排菌群とに分けて検討を行った。その結果，持続排菌群は排菌陰性化群に比べて比体重，血清アルブミン値，ChE値などの栄養状態を示す因子が有意に低下し，著明な栄養障害を認めた。今後の課題として，持続排菌し薬剤に反応不良であるMAC症例では，増悪因子としての栄養障害を改善することも治療の一環として重要ではないかと考えられた。

本論文の要旨は，第73回日本結核病学会総会（1998年4月17日，新潟）で発表した。

文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。第68回総会シンポジウム II。結核研究の進歩—States of Arts (2)：結核。1994；69：119—124。
- 2) 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；11：54—64。
- 3) 水谷清二：HIV感染症と非結核性抗酸菌症。第72回総会シンポジウム II。非定型抗酸菌症の現状と将来：結核。1998；73：87—92。
- 4) 青柳昭雄：非定型抗酸菌症。感染症の現状と対策。日本医師会編。1993；202—206。
- 5) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌感染症（肺感染症）の診断基準。結核。1985；60：51。
- 6) 松木 駿：肥満の判定基準，日本医師会雑誌。1972；68：916—919。

- 7) 久世文幸：非定型抗酸菌症の基礎，「結核」，第3版，医学書院，東京，1998，273-285.
- 8) 友田恒一，米田尚弘，塚口勝彦，他：一次感染型および二次感染型非定型抗酸菌症の病態について，結核．1993；68：559-564.
- 9) 島津和泰，中川義久，蛭原桃子，他：非定型抗酸菌症患者の背景因子に関する臨床検討．結核．1998；73：287-293.
- 10) 東村道雄：*Mycobacterium avium* complex 肺感染症における病型（X線像）と臨床経過の関係，結核．1986；61：567-571.
- 11) 米田尚弘：肺結核での栄養障害と細胞性免疫．第64回総会シンポジウム II．結核感染免疫，基礎と臨床の両面から：結核．1989；64：633-640.
- 12) 吉川雅則：肺結核患者における栄養・免疫学的検討 第1報 各種栄養・免疫学的指標の検討．奈医誌．1987；38：817-832.
- 13) 塚口勝彦，米田尚弘，吉川雅則，他：活動性肺結核患者における末梢単球のIL-1およびTNF産性能と栄養障害との関連性．結核．1991；66：477-484.