

今村賞受賞記念講演

肺非定型抗酸菌症の臨床像，画像所見，および病理所見の解析

藤田 次郎

キーワード：肺非定型抗酸菌症，*Mycobacterium avium* complex，臨床像，画像所見，病理所見

はじめに

近年，呼吸器疾患の臨床現場において肺非定型抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex，以下 MAC 症）の重要性が高まりつつある。今回，われわれは肺 MAC 症の画像所見と，その臨床像，および病理所見との関連を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

1. 画像所見と臨床症状の対比¹⁾

香川医科大学附属病院，三豊総合病院，香川県立中央病院，国立療養所高松病院，および国立療養所西香川病院において，喀痰より肺非定型抗酸菌症が検出された 200 症例を対象とした。これらの症例について肺 MAC 症の診断基準をもとに，肺 MAC 症と確定診断しえた症例のみについて，画像所見，および臨床像を解析した。200 症例より得られた 200 株のうち *Mycobacterium avium* (MA) と同定されたものが 42 株，*Mycobacterium intracellulare* (MI) が 80 株，*Mycobacterium avium* complex (MAC) が 32 株であった。これら以外では *M. kansasii* 6 株，*M. chelonae* 6 株，*M. goodii* 6 株，*M. scrofulaceum* 6 株，などが検出された。MAC が検出された 154 症例のうち診断基準に照らして肺 MAC 症と診断しえ，かつ他の病原体が全く検出されなかったのは 88 症例であった。うち 67 症例において，胸部 CT による画像解析が可能であった。肺 MAC 症の画像所見としては，i) bronchiectasis, ii) cavity formation, iii) centrilobular nodules, iv) consolidation, および v) nodules の 5 つに分類して解析した (Fig. 1)。胸部 CT 所見を解析しえた 67 症例のうち centrilobular nodules の画像パターンを呈するものが，53 症例 (79.1%)

に，また bronchiectasis の画像パターンを呈するものが 57 症例 (85.1%) に認められ，この両者は肺 MAC 症の診断に有用な画像所見と考えられた。その他の所見として，cavity は 25 症例 (37.3%) に，consolidation は 32 症例 (47.8%) に，および nodule は 38 症例 (56.7%) に認められた。画像所見と臨床所見の対比に関して，塗抹陽性例と塗抹陰性例との比較では，塗抹陽性例において胸部 CT 所見として，空洞形成を呈する比率が有意に高く，また臨床症状として発熱，血痰または咯血，および呼吸困難を呈する比率が有意に高かった。このことから空洞形成と MAC 排菌との強い関連が示唆された。MA と MI の画像所見を比較したところ，有意差は認めなかったものの MA において空洞形成，および浸潤影を呈する比率の高い傾向が認められた。

2. 画像所見の経時的変化²⁾

観察期間中に胸部 CT が 2 回以上施行されている 25 症例については，画像所見の経時的変化について解析した。同時に肺 MAC 症に高頻度に認められる画像所見である，i) bronchiectasis, ii) cavity formation, iii) centrilobular nodules, iv) consolidation, および v) nodules の 5 つをスコア化することにより，定量化を試みた。この結果，肺 MAC 症においては，bronchiectasis, および centrilobular nodules がきわめて高頻度に認められ，肺 MAC 症に特徴的な画像所見と考えられた。また区域ごとに病変の頻度を検討したところ，中葉，舌区，および両側下葉に多いことが明らかになった。さらにこれら 25 症例においては MAC 以外の病原体の検出された症例は含まれていないにもかかわらず，経時的変化により

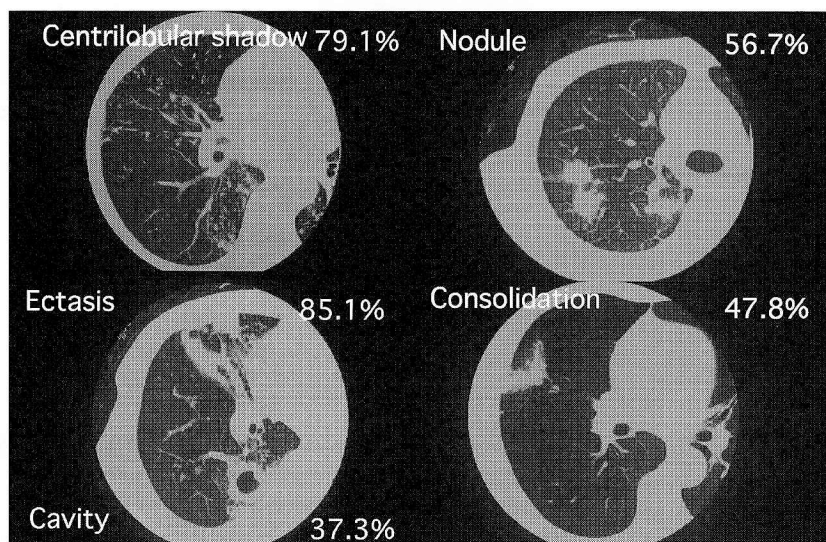


Fig. 1 Example of chest CT findings and frequencies of each radiological finding

bronchiectasis のスコアの有意な悪化が示された。一方 centrilobular nodules のスコアに関しては経過中、有意な変化を認めなかった。このことから、MAC 感染そのものにより気管支拡張をきたしうることが示唆された。

3. 画像所見と病理所見との対比³⁾

国立療養所広島病院にて手術が施行された5症例を対象に切除肺の病理学的検討を行い画像所見と対比した。さらに中国四国抗酸菌症研究会において集積された4症例より得られた切除肺を加えた計9症例に対してより詳細な病理学的解析を実施し、画像所見と対比した。

手術材料を用いて、前述した5つの画像所見に対応すると考えられる肺 MAC 症の病理所見をそれぞれ明確に示した。特に i) bronchiectasis, および ii) centrilobular nodules に対応する病理所見として、細気管支から細葉まで連続して気管支粘膜下のリンパ球浸潤、および類上皮細胞浸潤が広汎に認められることを示した。また広汎な肉芽腫形成により、細気管支は様々なレベルその内腔が狭小化し、肺 MAC 症に認められる閉塞性の呼吸機能障害を説明しうる所見であった。さらに気管支粘膜の脱落を伴う潰瘍形成もしばしば認められ、壊死物質が経気道散布され、病変が拡大する可能性が示唆された。また consolidation については、非定型抗酸菌性肺炎ともいえるべき肺腔内への多数の肉芽腫の存在を証明した。

4. 免疫染色を用いた病理所見の解析⁴⁾⁵⁾

また各種抗体を用いた免疫染色を実施することにより、肉芽腫内に集積している炎症細胞の種類について明らかにしえた。特に空洞壁周囲については詳細に解析し、

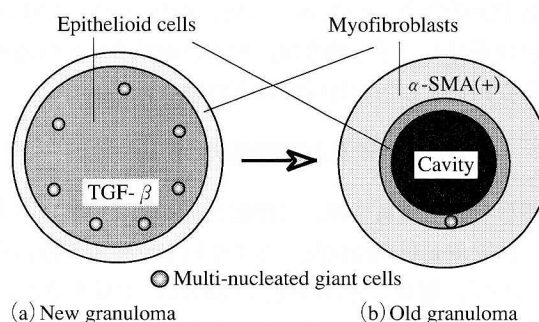


Fig. 2 Comparison of pathological findings between new granuloma (a) and old granuloma (b)

In new granuloma the layer of epithelioid cells which produce transforming growth factor- β (TGF- β) is thick and the layer of myofibroblasts which have α -smooth muscle actin (α -SMA) is thin. In addition, number of multi-nucleated giant cells is high in new granuloma compared with old granuloma.

中心部の壊死層、その周囲の類上皮細胞層に加えて、その外側に α -smooth muscle actin で染色される筋線維芽細胞層の存在を明らかにした。また空洞壁にのみ MAC 菌体が検出され、病理学的に示された肉芽腫の分布と、MAC 菌体の分布とは一致しなかったことを示した。

さらに筋線維芽細胞は、サイトカイン transforming growth factor- β (TGF- β) で誘導されることから、抗 TGF- β 抗体を用いた免疫染色により、類上皮細胞より産生される TGF- β の存在を証明した。さらに比較的新しい肉芽腫と、比較的古い肉芽腫の病理学的差異(類上皮細胞層、筋線維芽細胞層、巨細胞の分布、および TGF- β を指標として)についても明らかにした(Fig. 2)。

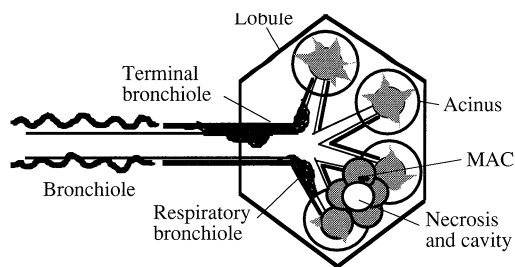


Fig. 3 Schematic description of MAC respiratory infection
Extensive granuloma formation is observed throughout airways. Narrowings of respiratory bronchiole and terminal bronchiole are frequently observed. MAC is only detected in the cavity wall of the large nodule.

5. MAC症による気管支病変の解析⁶⁾

肺 MAC 症に伴う細気管支病変に関して、より詳細な病理学的検討を追加した。肺 MAC 症に伴って気管支拡張の生じる要因としては、広汎な肉芽腫形成により、気管支軟骨の破壊、および気管支平滑筋の断裂など、気管支の内腔を維持するための構造が破壊されることによると考えられる。また気管支上皮はしばしば剥離し、潰瘍形成を伴い、また気管支内腔に向かって、肉芽腫、あるいはリンパ濾胞が突出することにより、気管支内腔の狭小化をきたすことも観察された。これらの病理学的変化は、肺 MAC 症特有の進展形式をあらわすものと考えられた。MAC 症における病理所見の模式図を Fig. 3 に示す。

ま と め

肺 MAC 症の画像所見と、臨床像および病理所見を総合的に解析することにより、経気道進展する MAC 感染

症の特色を解明しえた。特に重要な所見は、気管支粘膜下の広汎な肉芽腫形成と、空洞壁における筋線維芽細胞層の存在を証明したことと考える。今後は肺 MAC 症の気道病変についてより詳細に解析すること、MAC 菌体の分布を遺伝子学的に解析すること、および肺 MAC 症と肺結核症との病理学的差異、などを検討予定である。

文 献

- 1) Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, et al.: Clinical features of non-tuberculous mycobacterial disease: comparisons between smear-positive and smear-negative cases, and between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 ; 2 : 597-602.
- 2) Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, et al.: Successive follow-up of chest computed tomography in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Respir Med.* 1999 ; 93 : 11-15.
- 3) Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al.: Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium intracellulare* complex disease. *Eur Respir J.* 1999 ; 13 : 535-540.
- 4) Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al.: Immunohistochemical distribution of epithelioid cell, myofibroblast, and transforming growth factor-beta 1 in the granuloma caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex pulmonary infection. *Microbiol Immunol.* 2002 ; 46 : 67-74.
- 5) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al.: Pathological analysis of the cavity wall in *Mycobacterium avium intracellulare* complex pulmonary infection. *Intern Med.* 2002 ; 41 : 617-621.
- 6) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al.: Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Respir Med.* (in press).

Memorial Lecture by the Imamura Award Winner

CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND PATHOLOGICAL FINDINGS OF
NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA RESPIRATORY INFECTION

Jiro FUJITA

Abstract This study is designed to evaluate radiological, clinical, and pathological findings of *Mycobacterium avium* complex (MAC) respiratory infection. Two-hundreds of non-tuberculous mycobacteria obtained from upper respiratory tract were collected. Among them, 88 cases were selected according to the strict diagnostic criteria of MAC and chest CT findings were evaluated in 67 cases. In addition, successive chest CT findings were evaluated in 25 cases with MAC respiratory infection. Furthermore, pathological findings were evaluated in 9 surgically-resected lung specimens. Fever, hemoptysis, and dyspnea were more frequently observed in smear-positive patients than in smear-negative, culture-positive patients. Centrilobular nodules and bronchiectasis are frequent observations in patients with MAC. In addition, cavity formation was more frequently observed in smear-positive patients compared with smear negative-cases. Since the score of bronchiectasis in the second CT was significantly higher than in the first CT, progression of bronchiectasis appeared to be caused by MAC infection. Pathologically, extensive granuloma formation throughout the airways was clearly demonstrated. Immunohistochemical staining demonstrated: 1) epithelioid cells and giant cells;

and 2) myofibroblasts extensively infiltrating the cavity wall. When granuloma was initially formed, no myofibroblasts were found, but as caseous necrosis appeared, the thin epithelioid cell layer was detected and the outer myofibroblast layer gradually became thick. In the cavity wall, the layer of epithelioid cells and multinucleated giant cells surrounded necrosis, and was associated with the outer layer of myofibroblasts. In addition, the anti-TGF-beta 1 antibody stained the cytoplasm of epithelioid cells and multinucleated giant cells, preceding the advent of myofibroblasts.

Key words: Non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, clinical features, radiological findings, pathological findings

First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical University

Correspondence to: Jiro Fujita, First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical University, 1750-1, Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793 Japan.
(E-mail: jiro@kms.ac.jp)