

第78回総会教育講演

非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex）の画像所見

藤田 次郎

キーワード：非結核性抗酸菌症，*Mycobacterium avium* complex，画像診断，気管支鏡，臨床所見，病理所見

はじめに

近年，呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex，以下 MAC 症）の重要性が高まりつつある。本教育講演では MAC 症の画像所見に関して，過去の重要な報告を review しながら概説した。

1. 基礎疾患のない患者に発症する MAC 症

従来 MAC 症は慢性肺疾患を有する患者や，免疫不全患者に発症すると考えられていた。しかしながら Prince らは 1989 年に，何ら基礎疾患のない患者に発症した MAC 症 21 症例を集積し，これらの患者の平均年齢は 66 歳であること，21 症例中，17 症例が女性であること，臨床症状として慢性の咳，および膿性痰を認めること，進行はきわめて緩徐であること，画像所見は結節性陰影が主体であり空洞形成はまれであること，および 21 症例中 4 症例が死亡したこと，を報告した¹⁾。これらの症例は，エイズ患者に発症した 34 症例の MAC 症（平均年齢 38 歳，男性が 94%），および慢性肺疾患，免疫抑制剤を使用中の患者などに発症する MAC 症 64 症例（男性が 50%）と明らかに異なる臨床像を示していた。また画像所見としては 21 症例中 13 症例に nodular shadow を，1 症例に nodular + consolidation を，および 1 症例に nodular + cavitary shadow を認めており，nodular shadow の頻度の高いことが示されている¹⁾。この Prince らの報告により，中年女性における多発結節型の MAC 症の存在がクローズアップされはじめることになる

2. MAC 症の画像診断に関して

1993 年に Moore は 40 症例（うち MAC 症は 34 症例）の非結核性抗酸菌症の胸部 CT 所見に関する詳細な報告を行った²⁾。Moore は非結核性抗酸菌症に特徴的な画像所見を bronchiectasis, air-space disease, nodules, scarring and/or volume loss に分類した。これらの分類ごとに頻度を示すと，bronchiectasis は非結核性抗酸菌症の 80% に，air-space disease は 73% に，nodules は 70% に，および cavities は 20% に認められたと報告している²⁾。またリンパ節腫大，および胸膜病変は稀であることを示した。また病変の分布はびまん性であること，さらに画像所見の経過を追うことにより bronchiectasis が悪化することから，bronchiectasis は非結核性抗酸菌症感染の結果である可能性を示唆している²⁾。またこの Moore の報告には，画像所見と病理像の対比も一部の病型について示されている。同じく 1993 年 Hartman らは MAC 症 62 症例の胸部 CT 所見を解析し，62 症例のうち，浸潤影を呈する 60 症例のうち，結節性陰影，および気管支拡張の両者を同時に有する 35 症例においては，すべて基礎疾患を有さなかったことを明らかにしている³⁾。一方，結節性陰影を示さない 21 症例においては，すべて悪性疾患，または免疫抑制患者であった。また病変は上葉のみならず，中葉，および下葉にも多いことが示されている³⁾。ついで 1994 年 Swensen らは胸部 CT にて気管支拡張を呈する 100 症例において，小結節性陰影を認める 24 症例においては，うち 92% が女性であり，この群においては MAC を検出する頻度の高いことを示している⁴⁾。一方，小結

Table 1 Comparison of disease feature prevalence in *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) as determined by CT⁵⁾

Disease feature	Subjects (%) with disease feature		
	MAC (No. 55)	MTB (No. 15)	p value
Bronchiectasis	40 (72.7)	10 (66.7)	0.749
Focal bronchiectasis ^a	8 (14.6)	6 (40.0)	0.062
Diffuse bronchiectasis ^b	16 (29.1)	0 (0.0)	0.016
Cavities	36 (65.5)	10 (66.7)	0.93
Nodules	49 (89.1)	13 (86.7)	0.999
Well-defined nodules	38 (69.1)	12 (80.0)	0.532
Ill-defined nodules	28 (50.9)	6 (40.0)	0.454
Diffuse well-defined nodules	14 (25.5)	3 (20.0)	0.999
Diffuse bronchiectasis and well-defined nodules	13 (23.6)	0 (0.0)	0.056
Air-space disease	44 (80.0)	9 (60.0)	0.171
Pleural calcification	4 (7.3)	5 (33.3)	0.018

^aFocal bronchiectasis: bronchiectasis involving only one lobe.^bDiffuse bronchiectasis: bronchiectasis involving four or more lobes.**Table 2** Comparison of distribution of bronchiectasis in *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) as determined by CT⁵⁾

Location	Subjects (%) with disease feature		
	MAC (No. 55)	MTB (No. 15)	p value
Right upper lobe	27 (49.1)	7 (46.7)	0.868
Right middle lobe	28 (50.9)	3 (20.0)	0.033
Right lower lobe	19 (34.6)	1 (6.7)	0.051
Left upper lobe	13 (23.6)	3 (20.0)	0.999
Lingular	20 (36.4)	2 (13.3)	0.121
Left lower lobe	10 (18.2)	1 (6.7)	0.435
Both middle lobe and lingula	17 (30.9)	0 (0.0)	0.015
Either middle lobe or lingula	31 (56.4)	5 (33.3)	0.149
Either right or left lower lobe	25 (45.5)	2 (13.3)	0.035

節性陰陰を認めない76症例においては、女性は62%であり、かつMACを検出する頻度の低いことを報告している。これらの一連の報告により、中年女性における中葉、および舌区を病変の場とする気管支拡張・多発結節型のMAC症の臨床像が確立されてきた⁴⁾。

さらに1995年LynchらはMAC55症例と肺結核症15症例の画像所見の対比を報告した(Table 1およびTable 2)。この結果によりMAC症に特徴的な画像所見はdiffuse bronchiectasisであること、胸膜の石灰化は結核に比して頻度の低いこと(Table 1)、中葉、および舌区にbronchiectasisを認める際には、MAC症である可能性が高いこと(Table 2)、およびcavityとair-space consolidationがMACの排菌と関連していることを示している⁵⁾。この詳細な対比は、MAC症と結核症とを胸部CT所見にてある程度鑑別できることを示唆した点で貴重といえる。

3. 気管支鏡による診断のアプローチ

喀痰内に検出されるMACは単なるcolonizationなのか、それとも実際に病変の進行に関与しているのか、と

いう論争は長く続いてきた。1997年にTanakaらは胸部CTにてbronchiectasisとnodulesの所見を認めた26症例に対して気管支鏡を用いたアプローチによる診断を試みた⁶⁾。この結果喀痰のみならず、気管支洗浄液、および経気管支肺生検を併用することにより、MAC症の診断率が向上することを報告した。さらにbronchiectasisとnodulesの所見を認めた際には経気管支肺生検にてMAC症による肉芽腫がしばしば検出されることから、MACは気道内に単にcolonizeしているのではなく、肺組織内に浸潤していることを明らかにした⁶⁾。すなわち胸部CT所見を用いたMAC症の画像所見が確立するとともに、気管支鏡の診断的有用性に関しても明らかにされた研究であった。このTanakaらの研究成果は、同年発表されたATSの非結核性抗酸菌症の診断基準⁷⁾に気管支鏡によるアプローチに関する記載を加える契機となった重要な報告であった。なおこのATSの診断基準においては、MAC症の胸部高分解能CT所見として、multiple small nodules、およびmultifocal bronchiectasisが重要であることを示している⁷⁾。また最近では放射線科医師による

Table 3 Pretreatment lung architecture in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease⁸⁾

Finding on immediate pretreatment CT scan*	Case [†] (see Table 2)										Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Small nodules											
Centrilobular nodule, 2–4 mm	×	×	×	×	×	×		×	×	×	9
“Tree-in-bud” appearance	×	×	×	×		×		×	×	×	8
Nodule, 5–9 mm	×	×	×	×	×			×	×	×	8
Large nodule, ≥ 10 mm			×			×					2
Lobular or greater consolidation	×	×	×			×	×			×	6
Cavities, number	1	1			2		1				5
Bronchiectasis [‡]											
Mild	×	×	×	×	×	×			×	×	8
Moderate		×			×			×			3
Severe					×			×			2
Mosaic pattern of reduced attenuation											
With bronchiectasis					×			×		×	3
With nodules		×	×	×		×		×	×	×	7
With both nodules and bronchiectasis		×				×			×		3
Diseased zones, number [‡]	4	9	9	3	9	3	1	7	3	7	5.5±3.0 (Mean±SD)
Bronchial wall thickening	×	×	×	×	×			×	×	×	8
Bronchovascular distortion	×			×	×						3
Fibrotic bands	×		×	×	×			×			5
Bronchial impaction		×						×			2
Emphysema	×										1

*No patient had lymph nodes or a pleural effusion

[†]Cases 5 and 8 had received 2 and 5 months of clarithromycin monotherapy before the reported CT scan.[‡]According to the method of Moore²⁾

MAC症の画像所見の細かな分類も報告されている⁸⁾⁹⁾。これらの画像所見はMAC症で観察されるCT画像所見を記載するのに有用と考えられるのでTable 3に示す⁸⁾。ここでも small nodules, および bronchiectasis の頻度の高いことが示されている⁸⁾⁹⁾。また mosaic pattern of reduced attenuation は後述する air trapping に対応する画像所見として重要であると考え⁸⁾。

4. 胸部 CT による画像所見と臨床所見の対比, および病理所見の解析

1998年 Kubo らは, 胸部 CT を用いて MAC 症の画像所見を解析し, nodules と bronchiectasis の重要性, および病変の分布を明らかにするとともに, 吸気時 CT, および呼気時 CT を解析することにより, MAC 症においては, 末梢気道において air trapping が生じていることを示した¹⁰⁾¹¹⁾。このことは MAC 症患者の肺機能検査で認められる閉塞性変化を説明するものであった。

さらに 1998 年 Obayashi らは MAC 症において胸部 CT の画像所見と臨床所見との対比を報告している¹²⁾。この報告によると, 塗抹陽性 36 例と塗抹陰性 31 例との比較では, bronchiectasis, centrilobular nodules, consolidation, および large nodules の画像所見に関しては, 両者に有意差を認めないものの, 塗抹陽性例において空洞形成を呈する頻度が有意に高いことを報告している¹²⁾。これは空洞形成に伴って, MAC が気道から排菌されることを示

唆する。また Obayashi らは約 2 年間の経過で 2 回以上胸部 CT の解析された 25 症例の MAC 症を対象に, 病変のスコア化を試みるとともに経時的变化を観察した¹³⁾。この結果, 経時的胸部 CT 解析により, 1 回目の胸部 CT に比して, 2 回目の胸部 CT においては, bronchiectasis のスコアが有意に悪化することが示された¹³⁾。これらの症例は経過中 MAC のみしか検出されていないことから, MAC 感染そのものにより気管支拡張をきたす可能性を科学的に示した報告であった。

さらに 1999 年 Fujita らは bronchiectasis, および 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, 細気管支は様々なレベルでその内腔が狭小化していることを示した¹⁴⁾。これらの所見は Kubo らによりすでに報告されている MAC 症に認められる閉塞性の呼吸機能障害¹⁰⁾を説明する所見であった。加えて bronchiectasis の病態として, 気管支の構造を維持するための, 気管支軟骨, および気管支平滑筋が, MAC 感染による肉芽腫により破壊されている像を示した¹⁵⁾。一方, 奥村らは病理所見の詳細な解析により同様の報告を行うとともに, 病理学的に解析された MAC 症に colonization の可能性を示す症例も認めることを示唆している¹⁶⁾。これら一連の病理所見の報告は従来報告されてきた bronchiectasis と nodules の病理所見を明らかにした点で重要と考えられた。

Table 4 Clinical pattern and disease severity of chest X-ray and CT figures¹⁷⁾

	Death cases	Survival cases
Clinical pattern		
a. Primary infection type	17 (56.7)	40 (80.0)
1. Localized type	9 (30.0)	24 (48.0)
1) Tuberculosis-like type	9 (30.0)	12 (24.0)
2) Pneumonia type in the middle, lingula or other lobes	0 (0.0)	12 (24.0)
2. Diffuse type	8 (26.7)	16 (32.0)
b. Secondary infection type	13 (43.3)	10 (20.0)
GAKKAI classification [†] of chest X-ray figure**		
Type I	3 (10.0)	0 (0.0)
II	19 (63.3)	19 (38.0)
III	8 (26.7)	31 (62.0)
Spread 1	1 (3.3)	25 (50.0)
2	17 (56.7)	23 (46.0)
3	12 (40.0)	2 (4.0)

*significant difference of $p < 0.05$ between the frequency of primary infection type and secondary infection type by χ^2 test.

significant difference of $p < 0.01$ among clinical patterns of primary infection type by G-test.

**significant difference of $p < 0.01$ among type I, II or III by G-test and $p < 0.01$ among spread 1, 2 or 3 by t-test.

[†]GAKKAI classification means classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis.

最近、原田らはMAC症にて死亡した症例の臨床的検討を行い、空洞を有する結核類似型で予後の悪いこと、また当然のことながら病変の範囲の広い場合の予後の悪いことを報告している (Table 4)¹⁷⁾。また基礎となる肺病変を有さない一次感染型と、基礎となる肺病変を有する二次感染型での比較では、二次感染型に死亡例の多いことを示している¹⁷⁾。この報告は画像所見とMAC症の予後との関連を示した点できわめて重要な報告と考えられる。

5. 新しいMAC症の病型

肺MAC症の病型の1つとして、過敏性肺臓炎ともいえるべき病型のあることが報告されてきた^{18)~21)}。これらの病像を呈した患者は、家庭用のhot tub waterを使用しており、MACの吸入によりこのような病型を呈したものと考えられた。これらの一連の報告により、MAC症の画像診断上の特色として、空洞形成型、多発結節・気管支拡張型、および過敏性肺臓炎型の3つに分類する必要性が生じてきた。

さらにあまり詳細には解析されていないものの、塵肺合併のMAC症、および孤立結節型のMAC症などの臨床像に関しても今後の症例の集積が望まれる。

文 献

- 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.
- Moore EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. Radiology. 1993 ; 187 : 777-782.
- Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. Radiology. 1993 ; 187 : 23-26.
- Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE: Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. Chest. 1994 ; 105 : 49-52.
- Lynch DA, Simone PM, Fox MA, et al.: CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. J Comput Assist Tomogr. 1995 ; 19 : 353-360.
- Tanaka E, Amitani R, Niimi A, et al.: Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 155 : 2041-2046.
- Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 (2 Pt 2) : S1-25.
- Maycher B, O'Connor R, Long R: Computed tomographic abnormalities in *Mycobacterium avium* complex lung disease include the mosaic pattern of reduced lung attenuation. Can Assoc Radiol J. 2000 ; 51 : 93-102.
- Wittram C, Weisbrod GL: *Mycobacterium avium* complex lung disease in immunocompetent patients: radiography-CT correlation. Br J Radiol. 2002 ; 75 : 340-344.

- 10) Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, et al.: Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* leads to air trapping distal to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 158 : 979-984.
- 11) Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, et al.: *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. *Lung*. 1998 ; 176 : 381-391.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al.: Pathological findings of bronchiectasis caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Respir Med*. (in press)
- 16) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他: 画像上, 中葉症候群を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の病理所見—発症様式の異なる2症例の報告—. *結核*. 2002 ; 77 : 615-620
- 17) 原田 進, 原田泰子, 落合早苗, 他: 肺 MAC症の死亡例の臨床的検討—5年以上経過を観察した生存例と比較して—. *結核*. 2002 ; 77 : 709-716.
- 18) Kahana LM, Kay JM: Pneumonitis due to *Mycobacterium avium* complex in hot tub water: infection or hypersensitivity? *Chest*. 1997 ; 112 : 1713-1714.
- 19) Embil J, Warren P, Yakus M, et al.: Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest*. 1997 ; 111 : 813-816.
- 20) Khor A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al.: Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol*. 2001 ; 115 : 755-762.
- 21) Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. *Emerg Infect Dis*. 2002 ; 8 : 750.

The 78th Annual Meeting Educational Lecture

RADIOLOGICAL FINDINGS OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA RESPIRATORY INFECTION

Jiro FUJITA

Abstract In these 15 years, the clinical importance of non-tuberculous mycobacteria respiratory infection has been increasing. Especially, from the report of Prince et al., it has been suggested that *Mycobacterium avium* complex (MAC) respiratory infection is increasing especially in elderly women without underlying diseases. In MAC respiratory infection, right middle lobe and left lingula are frequently involved and centrilobular nodules and diffuse bronchiectasis are characteristic radiological findings. In addition, successive evaluation of chest CT has demonstrated that grade of bronchiectasis deteriorated, suggesting that bronchiectasis is caused by MAC respiratory infection. More recently, pathological findings of MAC respiratory infection as well as the pathogenesis of

MAC respiratory infection has been partially clarified.

Key words: Non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, Radiological findings, Bronchofiberscope, Clinical symptom, 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)