

今村賞受賞記念講演

## 非結核性抗酸菌症の発生と進展に関する臨床学的研究

倉島 篤行

キーワード：非結核性抗酸菌症，中葉舌区型，化学療法，外科治療

中葉舌区型肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の認識と進展成立の検討

今日，呼吸器臨床医の間では，中葉舌区型肺 MAC 症の増加が問題となっている。これは理由は依然不明であるが，中年女性に著しく多く，しかも全世界的に見られている現象である。

このような中葉舌区型肺 MAC 症の存在は，外国よりむしろ，わが国で早くから存在を認識していたと思われる。山本は既に 1970 年に特殊な病状の非結核性抗酸菌症を記載し，154 例の nonphotochromogen 症例中にこのタイプを 17 例あげ，この中で女性が多い (13/17, 76.5%) としている<sup>1)</sup>。下出も 1980 年に MAC 症 240 例中このタイプは，39 例 (16.25%) であり，かつ女性が 84.6% であったとしている<sup>2)</sup>。

これに対し欧米文献では，1985 年に Albelda らが肺 MAC 症中には bilateral pacy nodular な atypical なパターンを示すものがあり 48.6% は女性であったと記載しているのがほぼ最初である<sup>3)</sup>。さらに 1989 年，Prince らが先行疾患のない 4 例の致死例を含む 21 例の中老年女性に見られた MAC 肺感染症を報告し，国際的に本病型に関する認識が広まったといえる<sup>4)</sup>。

このような特定の先行疾患を認めない中葉舌区型肺 MAC 症は国立療養所東京病院の 1969 年から 1985 年の 170 例では 50.6% だったのに対し，1986 年から 2000 年の 268 例では 69.8% を占め，かつて多かった肺結核後遺症に成立する MAC 症は，同一群で 43.5% から 19.4% に減少している。

1989 年，われわれは，中葉舌区型肺 MAC 症 72 例を収集，慢性気道疾患では当時わが国で最も頻度が高かった

びまん性汎細気管支炎 (DPB) 56 例との対比検討を行った。DPB 群は女性が 32%，平均発症年齢が  $37.0 \pm 16.3$  に対して MAC 群は女性が 87.5%，平均発症年齢が  $54.5 \pm 16.3$  といずれも有意な差があり，この 2 群は明らかに異なる集団であることを明らかにした。

われわれは，肺野に新たに出現した小結節影がどのように進展するかを肺 MAC 症 21 例で経時的に追跡し平均約 10 年間で空洞形成に至ることを観察したが<sup>5)</sup>，早い例では数年間で達する例もあれば，約 20 年を要する例も見られた (Fig. 1, Fig. 2)。

今日，多くの経時的画像追跡により，肺末梢領域に生じた小結節性病変が中葉舌区型肺 MAC 症の出発点であることは，ほぼ明らかと思われる。しかし，MAC のように virulence の弱い寄生的性格の菌が，なぜ先行病変のない健全な肺野に病変を形成しうるのか？ 本当にそこは健常部位なのか？ そして，その出発はなぜ中葉なのか？ なぜ舌区なのか？ なぜ女性なのか？ きわめて特徴的病像であり，きわめて興味深い問題でありながら依然多くが不明である。

## 肺 MAC 症治療の検討

非結核性抗酸菌症の中で *Mycobacterium kansasii* 症は結核症類似の化学療法で多くは治癒することが当時から知られていたが，肺 MAC 症化学療法の成績はきわめて悪かった。

1990 年にアメリカ胸部疾患学会は非結核性抗酸菌症に関する初めての独立したガイドラインを発表したが，その中で「非結核性抗酸菌症治療はもっぱら臨床医の経験に基づいている。肺 MAC 症化学療法では結核菌用の感受性検査は役に立たないどころか，むしろするべきで

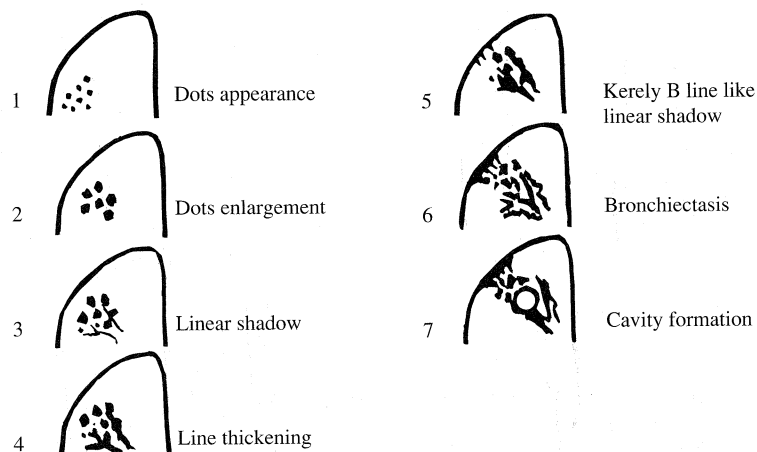


Fig. 1 Schematic expression of stepwise progression of nodular bronchiectatic MAC lung disease

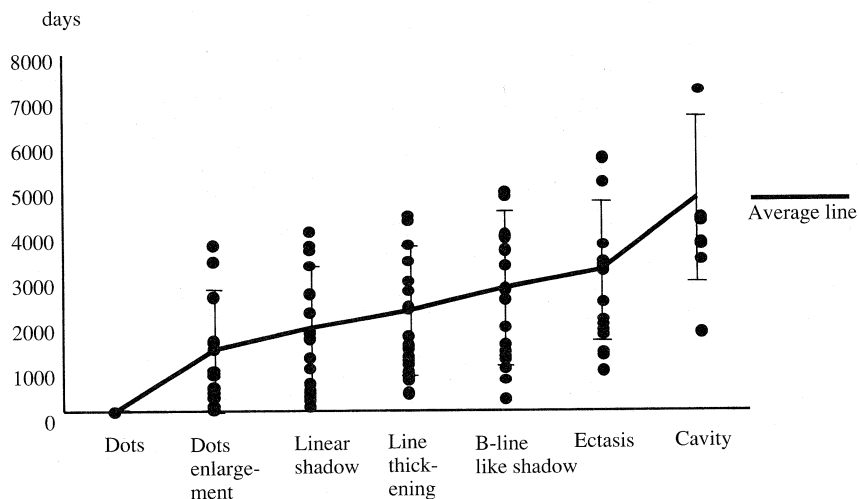


Fig. 2 Graphic chart of the progression of nodular bronchiectatic MAC lesions. The date of new dot lesions appearance on X ray film is set as 0 day. The sequential plotting could be indicated as the development of MAC lesions through pointing each steps and elapsed days step 1. The average line shows that it needs about 10 years to cavity formation.

はない」と記載している。ここで言われている結核菌用の感受性検査が肺 MAC 症化学療法では役に立たないことは 1990 年以前から多くの臨床医が感じていたことであった。

われわれは「臨床医の経験」をより定量的に表現しようと考え、次の検討を行った。6 カ月以上同一化学療法施行肺 MAC 症での喀痰小川培地 8 週間培養の排菌量経過を当時の「結核菌検査指針」に準拠し半定量化し、特定治療グループごとに化学療法開始前 3 回の平均排菌量を 100% とし、化学療法開始後の菌量経過を表示した。110 例の検討を通じ、肺 MAC 症化学療法の臨床効果は結核菌用の感受性検査結果とは平行でないこと、多剤併用が効果を発揮すること、病巣面積の小さいほど有効であること、aminoglycoside 併用が有用であることな

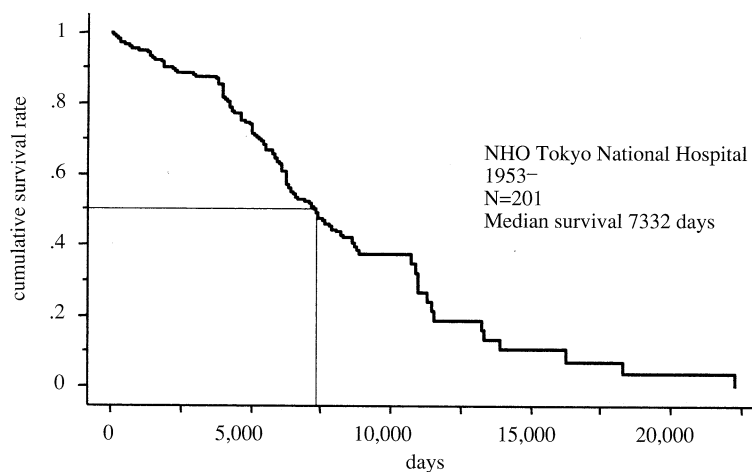
どを明らかにし、1987 年結核病学会総会シンポジウムで発表した<sup>6)</sup>。

90 年代後半から肺 MAC 症治療には AIDS 合併 MAC 症化学療法からのフィードバックを通じ、new macrolides や new quinolones などの新たな薬剤が登場してきた。New quinolones については臨床分離 990 株について ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) の 2 mcg/ml での感受性菌株数比率を求め、*M. kansasii* や *M. fortuitum* には有用性を期待できるが、MAC には十分な抗菌力は有していないことを明らかにした。また MAC 臨床分離 50 株の各種抗菌薬に対する MIC 濃度の検討では sparfloxacin (SPFX), gatifloxacin (GFLX), CPFX, clarithromycin (CAM) の一定の有用性が期待できた。中でも CAM は AIDS 合併 MAC 症での randomized

**Table** A proposal of adaptation reference for pulmonary MAC treatment with age and severity

Classification by age 年齢区分	X-ray severity on first admission 初診時画像重症度		
	Minimal change (within one lobe and one side lung) 軽症 (病変が1側1葉内)	Moderately advanced (both lung lesions) 中等症 (病変が両側)	Far advanced (total lesions exceed one side lung area) 重症 (病変面積合計が1側肺野以上)
Under 50 y. 50歳未満	Surgical resection (in case of the lesions with bronchiectasis) 外科療法 (気管支拡張など気道構造の破壊がある場合) Chemotherapy (in case of the lesions without bronchiectasis) 化学療法 (気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy or surgical resection (in case of the lesions without bronchiectasis at another side) 化学療法または外科療法 (対側に気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy 化学療法
Over 50 y., under 70 y. 50歳～70歳	Chemotherapy or surgical resection 化学療法または外科療法	Chemotherapy or symptomatic treatment 化学療法または対症療法	Chemotherapy 化学療法
Over 70 y. 70歳以上	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Chemotherapy 化学療法

1. Follow up observation or symptomatic treatment can be permitted before beginning of multidrugs chemotherapy.  
多剤併用の化学療法を開始する前の対症療法による経過観察を可とする。
2. In case of surgical treatment, 6 month chemotherapy must be preceded in principle.  
After the operation, one year chemotherapy is needed.  
外科療法を選択した場合でも、原則6カ月の化学療法を先行し、再評価。術後も約1年間の化学療法を行う。
3. Classifications by age and severity are not strictly absolute.  
年齢区分、重症度区分は絶対的なものではない。
4. Symptomatic treatment can be changed to chemotherapy in case of worsening.  
対症療法の場合、悪化したら化学療法に切り替える。

**Fig. 3** Survival curve of pulmonary MAC cases visited NHO Tokyo National Hospital from 1953

clinical trialを通じ評価が確立し、肺 MAC 症領域でも多用され治療成績は向上したが、やはり根治を達成するのは困難である。

われわれは以前から特に若年者肺 MAC 症には積極的に外科療法を行ってきたが、内科治療の困難さを考慮すると、肺 MAC 症治療は当初から外科療法も視野に入れた集学的なアプローチが必要と考えている。現在われわれは Table のような肺 MAC 症治療適応基準を実施している。この際、問題となるのは病変の限局性である。わ

れわれの 55 例の外科手術検討では、術後の残存肺葉に気道構造破壊性の病変があった 12 例中 8 例 (67%) が再排菌したのに比べ、残存肺葉に気道構造破壊性病変がない場合の再排菌は 10 例中 1 例 (10%) のみであったとしている。従って肺 MAC 症外科療法の場合、目的主病巣以外の他肺葉に散布病巣があっても、それが均等影や結節影などのように気道構造破壊を伴わない病巣であれば手術可能であり、それらは術後化学療法によりコントロールが可能と思われる<sup>7)</sup>。

## 肺 MAC 症長期予後

## 文 献

以上のように肺 MAC 症は依然難治な疾患であることは言うまでもないが、生命予後の点ではどうかを1953年以降の当院受診201例の肺 MAC 症で発病を発端とし、初診時80歳以上および他因死例は除外し検討した結果での生存中央値は7,332日であった。

これらをさらに様々な群別で検討すると肺結核後遺病変に成立するタイプより中葉舌区型 (nodular bronchiectasis type) のほうが明らかに予後は良かったが、初発時の年齢では有意差がなかった。また初診時の病型を結核病学会分類の拡がりに応じ区分すると病巢合計面積の少ないほうが明らかに良かった。

初回治療から CAM を含む化学療法を施行した場合の予後については、観察期間がまだ不十分であるが良い傾向が見られた (Fig. 3)。

- 1) 山本正彦：非定型抗酸菌症。金原出版，東京，1970。
- 2) 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。日本胸部臨床。1980；39：866-878。
- 3) Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al.: Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Radiology. 1985；157：289-296。
- 4) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex without predisposing conditions. NEJ Med. 1989；321：863-868。
- 5) 倉島篤行，永井英明，米田良藏：慢性気道病変を主体とする非定型抗酸菌症の臨床的検討—DPB との対比較検討。日胸疾会誌。1991；29増刊：406。
- 6) 倉島篤行，下出久雄：*M. avium-intracellulare* 感染症の内科的治療。結核。1987；62：585-588。
- 7) 相良勇三，林 孝二，倉島篤行，他：肺非定型抗酸菌症の手術成績。結核。2002；77：323。

←————— Memorative Lecture by the Imamura Award Winner —————→

CLINICAL STUDY FOR DEVELOPMENT OF NONTUBERCULOUS  
MYCOBACTERIAL LUNG DISEASE

Atsuyuki KURASHIMA

**Abstract**

Development of MAC lung disease

An increase of nodular bronchiectatic type of MAC lung disease becomes a problem among respiratory physician today. The reason is still unknown, but it seems to be globally recognized that this type of MAC disease is developing particularly in middle-aged woman. Some papers mentioned the existence of such type of MAC lung disease already early in the 70s, in Japan. Yamamoto described that 17 cases of middle lobe type lung disease out of 154 non-photochromogen cases, and 76.5% were female, in 1970. Shimoide also pointed such type of 39 cases out of 240 MAC lung disease and 84.6% were female, in 1980. Prince reported MAC lung disease seen in old and middle age female of 21 cases including lethality example of 4 cases without a precedent disease in 1989. After his report, the international consensus of this peculiar type of MAC lung disease seems to be spread.

In 1989, we compared 72 cases of nodular bronchiectatic type of MAC lung disease and 56 cases of diffuse panbronchiolitis (DPB) that was a most typical chronic airway disease at that time in Japan. The average age of disease onset of DPB group was  $37.0 \pm 16.3$  years old and that of MAC group was  $54.5 \pm 16.3$  years old. The percentage of female was 32% in DPB group and 87.5% in MAC group. It was highly possible that two groups belong different parent population. We

could grasp that nodular bronchiectatic type of MAC lung disease patients is a unique group. We observed the serial films of 21 cases of nodular bronchiectatic MAC lung disease, and divide the progression of the disease to sequential 7 steps as Fig. 1. Small nodules progress to cavities in mean about 10 years.

However, why is MAC which is opportunistic pathogen with weak virulence, able to form a lesion at unimpaired lung parenchyma? Is there really normal site? Why dose it start from lingula? Why is MAC seen a lot in woman? While it is extremely pathognomonic clinical picture, and, is an extremely interesting problem, most are still unidentified.

Study of MAC lung disease treatment

It was known that *Mycobacterium kansasii* lung disease is healed with a chemotherapy like analog of anti-tuberculosis chemotherapy, already in those days. However, the results of MAC lung disease chemotherapy were extremely poor. We tried to express a physicians experience quantitatively as follows, in 1987. The results of 8 weeks sputum culture on Ogawa egg medium were converted semi-quantitatively to CFU numbers based on "Japanese standard guideline of *Mycobacterium tuberculosis* inspection". We exhibit the ratio of post-treatment consecutive 6 months culture yield to pre-treatment culture yield as response rate, about 110 pulmonary MAC cases. Through this study, we clarify the followings.

The results of chemotherapy do not correlate susceptibility test for *Mycobacterium tuberculosis*. Multidrug regimen is more useful. Small extent of lesion is more responsive. Combination with aminoglycoside chemotherapy is more effective. These conclusions were almost same as the ATS guideline of 1990.

New drugs such as, new macrolides and new quinolones appeared for pulmonary MAC treatment through the feedback from systemic MAC complicated AIDS treatments from the latter half of 90's. We measured the sensitive strain ratio at 2 mcg/ml of OFLX, CPFX, LVFX about 990 clinical isolates and could expect availability for *M. kansasii* or *M. fortuitum*, but these new quinolones are not enough effective for MAC. Also we examined MIC for various antimycobacterial agent by 50 MAC clinical isolates, and we could expect a certain availability of SPFX, GFLX, CPFX, CAM for MAC. The availability of clarithromycin (CAM) has been established through many randomized clinical trials for disseminated MAC complicated AIDS, but for pulmonary MAC, complete cure is still difficult if we use CAM including regimen.

We performed surgical treatment for relatively young patients with localized lesions. We carry out the adaptation reference such as Table, now. The localization of the lesions become a problem at surgical resection. Through the study of our 55 surgical treatment cases, 8 cases (67%) relapsed out of 12 cases which had destructive airway structure in unresected

lung field. On the other, only 1 case relapsed (10%) relapsed out of 10 cases without airway destruction in unresected lung. Therefore, even if there is a little dispersal focus without airway destruction in the other pulmonary lobe except purpose focus of resection, it seems that control is possible by post operational chemotherapy.

#### Long survival

As overall consequence, we calculate the survival curves of 201 pulmonary MAC patients visited Tokyo National Hospital from 1953. The survival medium value was 7332 days. The prognosis of nodular bronchiectatic type was better than that of post-tuberculosis type. Extent of disease measured by chest X-ray examination at the time of first visit may be a most affecting factor to the survival rate.

**Key words:** Nontuberculous mycobacteriosis, Nodular bronchiectatic type, Chemotherapy, Surgical treatment

Division of Clinical Search, National Hospital Organization  
Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Division of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8585 Japan. (E-mail: krsn@tokyo.hosp.go.jp)