

治療が奏功した検診発見限局性肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の1例

—診断基準についての考察を含めて—

藤原 清宏

要旨：症例は56歳女性で、特に自覚症状はなかった。人間ドックで胸部異常陰影を指摘された。胸部 X線写真では右中葉に浸潤影を認めた。胸部 CTでは右中葉に小結節影の集簇がみられた。気管支洗浄液より、抗酸菌群核酸同定で *Mycobacterium intracellulare* を認めた。症例は肺 *Mycobacterium intracellulare* 症と診断した。リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンを投与し画像所見は改善した。CT所見は特徴的であり、MACの診断と治療に有用であった。

キーワード：*Mycobacterium intracellulare*, 肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症, HRCT

はじめに

肺 *Mycobacterium intracellulare* 症は、かつて *Mycobacterium intracellulare* と *Mycobacterium avium* との区別が困難であったことから肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症 (以下、肺 MAC 症) と呼ばれており、その臨床像は健康成人に発症する一次型と、残存する肺病変を基礎に発症する二次型に大きく分けられる。今回われわれは、健康中年女性で、人間ドックで胸部単純 X線像上軽微な所見があり、気管支洗浄液で肺 MAC 症と診断し、化療により、胸部 CTで経時的に病変の改善を認めた症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者：56歳，女性。

主 訴：胸部異常陰影の精査。

既往歴：54歳から更年期障害があり、ホルモン補充療法を受けていた。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

粉塵吸入歴：なし。

現病歴：平成16年2月の人間ドックで胸部 X線像に

おいて右下肺野に異常陰影を指摘された。自覚症状は全くなかった。人間ドックは毎年受けていたが、今回初めて異常陰影を指摘され、平成16年3月に当院を紹介され受診した。

現 症：身長155 cm，体重43 kg，血圧136/82 mmHg，脈拍82/分・整。表在リンパ節触知せず。心音異常なし。呼吸音異常なし。肝脾腫，浮腫，バチ状指，神経学的異常所見などを認めなかった。

検査成績：当科受診時の血液検査成績を Table に示す。明らかな異常を認めない。初診時胸部単純 X線像 (Fig. 1) では、淡い結節影 (矢印) を右下肺野に認めた。通常胸部 CTでは右 S⁴ に小結節影の集簇があり、下方に浸潤像もあった。High-resolution computed tomography (HRCT) では右 S⁴ の小結節影が、小葉中心性に存在し、小葉間隔壁で仕切られており (Fig. 2A)，石灰化像もあった。さらに下方に連続した部位では、癒合した結節影 (Fig. 2B) の部分があり、細気管支拡張像と浸潤影 (Fig. 2C) の部分もあった。喀痰検査は喀痰の喀出が困難で、施行できなかった。気管支鏡検査においては、可視範囲に異常所見なく、右 B⁴ の洗浄液から、塗抹陽性、PCR で *Mycobacterium intracellulare* が陽性、さらに4週培養で++，コロニーの概数は200以上であった。抗酸菌群核酸同定 (DDH法) でも *Mycobacterium intracellulare* を

Table Laboratory findings on the first examination

| Hematology | | Biochemistry | | Serology | |
|------------|---|---------------|------------|-------------------|------------------------------|
| WBC | 5020 / μ l | BUN | 13.8 mg/dl | CRP | 0.03 mg/dl |
| Neu | 55.0 % | Cr | 0.6 mg/dl | PPD skin test | |
| Eos | 3.2 % | AST | 30 IU/l | PPD | 0 \times 0/8 \times 8 mm |
| Bas | 0.4 % | ALT | 17 IU/l | Bronchial washing | |
| Mon | 3.4 % | ALP | 176 IU/l | acid-fast bacilli | |
| Lym | 38.0 % | γ -GTP | 20 IU/l | smear | (+) |
| RBC | 464 \times 10 ⁴ / μ l | LDH | 195 IU/l | culture | <i>Mycobacterium</i> |
| Hb | 14.3 g/dl | Na | 138 mEq/l | | <i>intracellulare</i> |
| Hct | 43.5 % | K | 3.7 mEq/l | | |
| Plt | 18.3 \times 10 ⁴ / μ l | Cl | 101 mEq/l | | |

認めた。結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準¹⁾で検討するに、臨床的基準では無症状であるが、画像的基準ではHRCTで多発性の小結節が認められた。さらに細菌学的基準では喀痰が得られなかったが、気管支洗浄液を1回採取でき、培養が100コロニー以上であったことから、肺MAC症と診断してよいと考えられた。抗酸菌薬剤感受性検査では、リファンピシンに感受性を示し、イソニアジド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシンには耐性であった。ツベルクリン反応は発赤8 \times 8mmで陰性であった。

臨床経過：抗菌剤投与はリファンピシン450 mg/day, エタンブトール750 mg/day, クラリスロマイシン400 mg/dayで開始した。HRCTで経時的に画像所見を追跡した。化療12カ月目のHRCTを示すと、新たな陰影の出現はなく、集簇した小結節影は著しく減少し (Fig. 3A), 下方に連続する結節影 (Fig. 3B) は縮小し、浸潤影 (Fig. 3C) は網状影になっていた。CTで追跡すると1年の経過で著しく改善し、抗菌剤の内服の効果が示唆された。この間に呼吸器症状は認められず、日常生活に問題はなかった。

考 案

肺MAC症は従来、陳旧性肺結核症、珪肺、気管支拡張症などの基礎疾患を持つ肺に続発することが多いと考えられてきたが、最近になりそのような基礎疾患のない健康人に発症する、いわゆる一次型の存在が広く知られるようになってきた。

結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準¹⁾のうち、臨床的基準が必須とされていて、肺の慢性感染症に伴う典型的な症状 (咳, 喀痰, 全身倦怠感, 咯血, 息切れ) や所見 (発熱, 体重減少, 赤沈の亢進, CRPの増加等) のいずれかがあること, かつ症状や所見を呈しうる他疾患 (結核, 癌, 真菌症, 肺炎等) が否定できるあるいはそれらの疾患に適切な治療を行っても症状や所見が悪化することとされている。肺MAC症の原著論文で臨床症状について言及されているものを挙げる。すなわち,

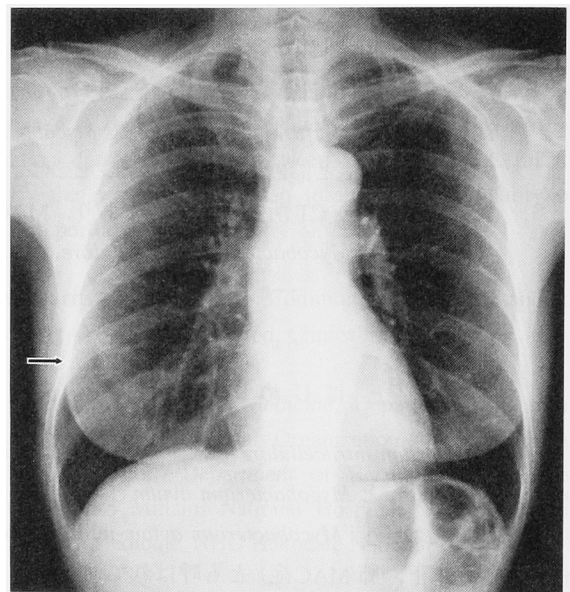


Fig. 1 Chest roentgenogram on the first examination shows infiltrative (arrow) in the right pulmonary lower field.

Tanakaら²⁾は胸部CTで肺MAC症を疑った症例26例に気管支鏡検査を施行し、培養陽性は13例であり、そのうち1例は無症状であったとしている。佐藤ら³⁾は小結節影と気管支拡張症を呈する肺MAC症の気管支鏡検査が有用であるとしているが、45例中34例が検診発見で、症状発見は11例であったとしている。伊藤ら⁴⁾は肺MAC症15例を胸部CTで追跡しているが、初診時の主訴の内訳は、血痰10例、咳1例で、4例は無症状で胸部異常影によって発見されたとしている。以上のごとく、肺MAC症において症状が乏しいかまったくない症例についても検討がなされているが、結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準¹⁾では臨床的基準が必須とされていて矛盾が生じている。今後、CT検診などが普及していき、無症状の肺MAC症の増加が見込まれ、取り扱いについてさらに問題になるであろう。

1997年のATSの非結核性抗酸菌症の肺MAC症の診断治療のガイドライン⁵⁾は、気管支検体を喀痰検査と同

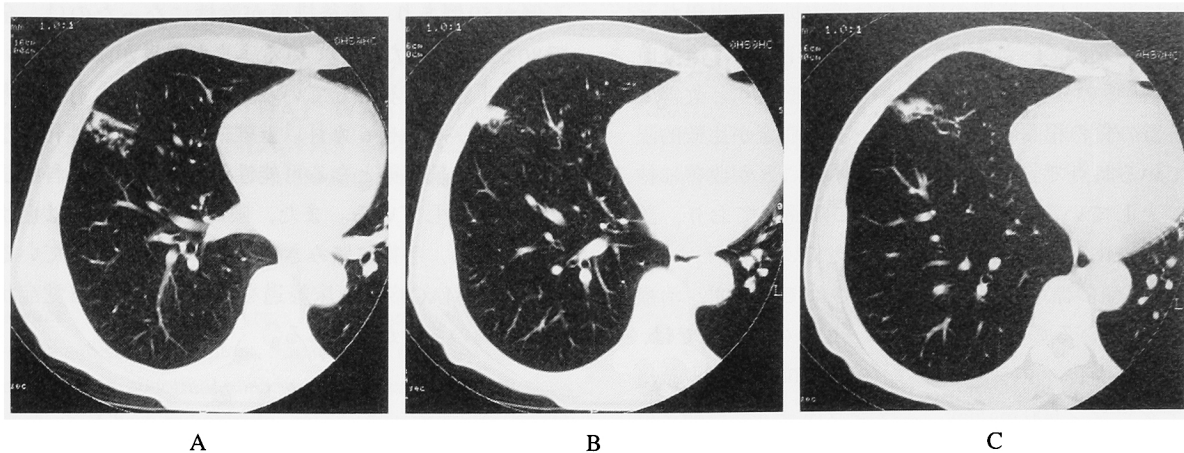


Fig. 2 The pretreatment HRCT image shows clusters of small nodules (A) in the right S⁴. In consecutive locus, there were nodular shadow (B) and infiltrative shadow (C) more caudad.

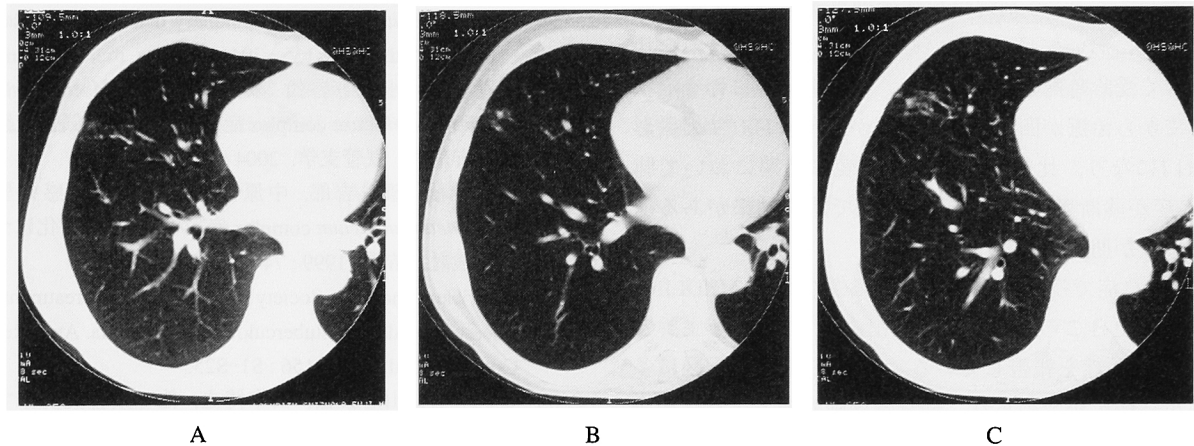


Fig. 3 HRCT scan after post-treatment shows clarity in the right S⁴ (A, B). Mild residual reticulation (C) is present.

様に位置づけており、基礎疾患別および塗抹・培養検査の項目別に分類して基準を設定している。すなわち、気管支洗浄液で MAC 菌が得られた場合でも培養で 100 コロニー以上認めるか、100 コロニー以下であっても 1 年以内の検痰で 2 回以上 MAC 菌培養が陽性となれば肺 MAC 症と診断してよいとしている。わが国の実情に対応し、2003 年に発表された結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の細菌学的診断基準¹⁾は、肺 MAC 症においては以下のごとくである。すなわち、① 1 年以内で少なくとも 3 回の喀痰もしくは気管支洗浄液について：抗酸菌塗抹陰性の場合には培養陽性が 3 回、抗酸菌塗抹陽性の場合には培養陽性が 2 回、② 喀痰が得られず気管支洗浄液を 1 回採取できた場合：培養が 100 コロニー以上または塗抹が 2+ (ガフキー 5 号相当) 以上。ただし、HIV 陽性を除く全身性の免疫低下がある場合、上記基準の培養を 50 コロニー以上とするとしている。藤内ら⁶⁾は、粒状影

が病変の主体を占める早期の肺 MAC 症では喀痰検査のみでは菌の検出は困難であり、この時点で積極的に気管支鏡による診断を試みる事が本症の早期診断および治療成績の向上に寄与するとしている。一方、伊藤ら⁴⁾によると、肺 MAC 症のうちで、空洞を認めず、症状の軽微な症例の中には、進行をしないもしくは非常に緩徐な一群が含まれている可能性があり、薬物療法に反応が乏しい現状を考え、すぐ治療を開始せず、ある程度の観察期間を置いてよいとしている。自験例においては、薬剤による有害事象に注意しつつ、早期治療を選択した。

肺 MAC 症の CT 所見については、岡島⁷⁾が一次感染型 MAC 症 26 例について検討し、最も多く認められた所見は 5 mm 以下の小結節影 96%、次に気管支拡張と細気管支拡張を合わせた 92%、結節の融合影 73% であったとしている。また、石灰化は結節病巣内に 35% 認められたとしている。CT 画像の経過を追えたのは 10 例で、多く

は徐々に進行性に結節影の増加や気管支拡張の出現などの悪化傾向が認められたとしている。藤内ら⁹⁾は治療前後のCT画像の変化をみており、病変の拡がりや改善度には有意の負の相関があるとしている。病変が比較的限局している時点で診断し治療を開始することが改善に結びつくとしている。自験例は右S⁴に限局しており、診断後すぐの化療は有効であったと考えている。

肺MAC症の標準治療方式は確立されておらず、治療に難渋しているのが現状である。ATSの勧告³⁾では、HIV陰性の場合、クラリスロマイシン500mg2回/day、リファンピシン600mg/day、エタンブトール(当初2カ月間25mg/kg/day、後15mg/kg/day)の3剤併用療法を標準とし、病変が広範な場合はストレプトマイシン筋注3回/週を初期の2~3カ月間加えることを推奨している。自験例ではHRCTで病変を追跡したが、著明に病巣は改善しており、3剤併用療法は効果があったと思われる。現状においては、肺MAC症の多くの症例は、症状に乏しく受診時期の遅れがあり、慢性感染症に伴う症状がでてから治療が開始されているが、今後HRCTの撮影が糸口になり、比較的限局した病変の時期において肺MAC症が診断され、多剤併用療法で治療効果がある症例の集積が期待される。

肺MAC症で病巣が限局している報告例をMEDLINEで検索したところ2例あった。田中ら⁸⁾は血痰を主訴とする51歳女性を報告している。CTで右中葉と舌区に多発性小結節影が認められ、経気管支肺生検と気管支洗浄で肺*Mycobacterium avium*の初期例と診断している。臨床経過は化療で画像所見は改善したが、血痰は持続している。佐々木ら⁹⁾は血痰を主訴とする45歳男性を報告している。胸部単純X線写真で異常なく、HRCTで右S²に小結節影とその灌流気管支に細気管支病変が認められ、喀痰検査で大量の*Mycobacterium intracellulare*を同定し、化療を2年6カ月施行しHRCT上の変化はないが、血痰と喀痰中の菌量は減少している。自験例では自覚症状はなかったが、検診で発見され、CTで肺MAC症を疑い、気管支鏡検査で診断し、直ちに化療を行い、画像所見の改善を得た。化療で改善しているため、外科療法の検討を現時点ではしていない。しかし、喀血などの臨床症状や画像所見に十分注意しながら、経過観察しているが、手術時機を逸することのないようにしていくつもりである。小松¹⁰⁾によると肺MAC症の手術例74例を検討し、発見動機として喀血が最も多く、空洞を有す

る例が50例あり、術後排菌が陰性になったのは、全体で86.5%であったとしている。また病巣が限局している症例は手術に有利としている。米丸ら¹¹⁾は、有効と考えられる化学療法を6カ月以上継続しても菌陰性化しないときは、持続感染となる可能性が高いので、外科療法を考慮するとしている。また、限局性肺MAC症は症状が軽度のため、手術に踏みきることが難しいとしている。今後、肺MAC症の臨床経過を知るために、自覚症状のない症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—1998年。結核。2003；78：569-572。
- 2) 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。
- 3) 佐藤和弘, 小浦方啓代：気管支型の肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症診断における気管支鏡検査の有用性。気管支学。2004；26：428-432。
- 4) 伊藤 稔, 望月吉郎, 中原保治, 他：“一次感染型肺 *Mycobacterium avium* complex 症”の胸部CT変化についての検討。結核。1999；74：843-847。
- 5) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25。
- 6) 藤内 智, 山崎泰宏, 松本博之, 他：気管支洗浄で診断された肺 *Mycobacterium avium* Complex (MAC) 症例の臨床的検討。気管支学。2002；24：500-504。
- 7) 岡島直樹：肺 *Mycobacterium avium* Complex 症の胸部CT画像所見。慈恵医大誌。1997；112：265-275。
- 8) 田中栄作, 谷口万紀子, 弓場吉哲, 他：CT所見で疑い、経気管支肺生検と気管支洗浄で診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の初期例。日胸疾会誌。1994；32：68-72。
- 9) 佐々木信, 望月吉郎, 中原保治, 他：血痰を主訴とし、胸部単純X線写真で異常を認めなかった肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の1例。結核。2001；76：485-489。
- 10) 小松彦太郎：非定型抗酸菌症外科療法とその有効性。「結核 Up to Date」。毛利昌史, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 1999, 211-213。
- 11) 米丸 亮, 川城丈夫：非定型抗酸菌症。「呼吸器疾患—state of arts」。北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹編, 医歯薬出版, 東京, 2003, 378-381。

————— Case Report —————

A CASE OF *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* LUNG DISEASE
THAT WAS DETECTED BY HEALTH EXAMINATION
AND WAS SUCCESSFULLY CURED BY CHEMOTHERAPY

— Including Discussions on the Diagnostic Criteria of the Disease —

Kiyohiro FUJIWARA

Abstract A case was 56 years old woman, and she did not have any subjective symptom. She received multiphasic health screening, and abnormal shadow was detected on her chest radiograph. Chest radiography revealed infiltrations in the middle lobe. Computed tomography (CT) of the thorax showed clusters of small nodules in the middle lobe. The bronchial washing specimen showed acid-fast bacilli identified as *Mycobacterium intracellulare* by DNA-DNA hybridization (DDH) method. This case was diagnosed as *Mycobacterium intracellulare* lung disease. The patient received combination therapy with rifampicin, ethambutol, and clarithromycin for one year with radiological improvement. CT findings were characteristic and useful for the early diagnosis of MAC infection, which

led to cure of the disease by chemotherapy.

Key words: *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease, High-resolution computed tomography (HRCT)

Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shizuoka Fuji National Hospital

Correspondence to: Kiyohiro Fujiwara, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shizuoka Fuji National Hospital, 814 Kamiide, Fujinomiya-shi, Shizuoka 418-0103 Japan.