

## 第82回総会教育講演

## IV. 非結核性抗酸菌症

藤田 次郎 日比谷健司 原永 修作 比嘉 太  
健山 正男

**要旨：**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 MAC 症）の重要性が高まりつつある。本稿では、肺非結核性抗酸菌症に関して概説的に述べる。特に2007年2月にATS/IDSAのオフィシャル・ステイトメントが発表されたので、その内容の概略について紹介したい。肺MAC症の病型として、① primarily fibrocavitary disease, ② nodular/bronchiectatic disease, および③ hypersensitivity-like diseaseの3つの型がある。臨床的には③は稀であり、①および②が重要な病型である。①は主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので、高齢者、喫煙者、あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる。②は主として、中年女性の中葉または舌区を主体に発症する。画像所見として、①の病型においては空洞形成が、②の病型においては小結節と気管支拡張が特徴的である。またエイズ患者を中心とした免疫抑制患者に発症する、播種性MAC症も認識しておく必要がある。MAC症の感染経路、および発症機序については今後の解明が待たれる。

**キーワード：**非結核性抗酸菌症, *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。本稿では主として MAC 症に関して概説したい。特に2007年2月にATS/IDSAのオフィシャル・ステイトメントが発表されたので、その内容の概略を紹介したい<sup>1)</sup>。

なお肺 MAC 症の病型として、① primarily fibrocavitary disease, ② nodular/bronchiectatic disease, および③ hypersensitivity-like diseaseの3つの型があることも留意しておくべき点と考える<sup>1)</sup>。またエイズ患者を中心とした免疫抑制患者に発症する、播種性 MAC 症も認識しておく必要がある。

## 非結核性抗酸菌の歴史

非結核性抗酸菌は Koch による結核菌の発見後すぐに発見されたにもかかわらず、1950年代までは、ヒトの病原菌として広く認識されることはなかった<sup>2)</sup>。1950年

以降、非結核性抗酸菌による肺疾患についてのいくつかの大規模な報告がなされるようになった。当時の報告では、結核患者と異なり、高齢で、白人に多く、気管支拡張型、塵肺症、陳旧性肺結核などの慢性肺疾患を基礎にもっていることが非常に多い、といった点が特徴的であった<sup>3)-5)</sup>。

nodular/bronchiectatic diseaseの記載に関して、歴史的に見ると1980年に下出は、非結核性抗酸菌症240例中39例(16%)に気管支を主体とした病変が認められ、中葉舌区型、慢性気管支型、気管支拡張型と名付けて、結核類似型に対する特殊な病型として報告している<sup>6)</sup>。そのうち85%は女性であり、そのきわめて詳細に記述された臨床像も、近年の報告と一致している。欧米では1985年のAlbeldaらの記載に端を発する<sup>7)</sup>。その後、1989年のPrinceらの報告を契機に、この病型が脚光を浴びるようになった<sup>8)</sup>。

1990年代の研究ではかなり明らかにされた非結核性抗酸菌感染症患者の一群は、播種性非結核性抗酸菌感染症をもったエイズ患者であった。エイズ患者における

MAC症の大多数(95%以上)は *Mycobacterium avium* によるものである<sup>2)</sup>。播種性 *M. avium* 感染症は、エイズ患者における細菌感染の中では最も頻度の高いものであり、いくつかの報告で全患者の20~40%にのぼっている<sup>2)</sup>。

### MACの感染経路に関して

MACは人獣共通感染症であることを理解することが重要である (Fig. 1)<sup>9)</sup>。MACは、自然界の土壌、水系、塵埃に広く存在することから、菌を含んだ塵埃や霧などの小水滴を吸入することにより、経気道的に体内に入ると考えられている<sup>9)</sup>。ヒトからヒトへの飛沫核感染には否定的である。

小児では口腔粘膜(扁桃)から直接侵入して頸部リンパ節炎を形成し、また AIDS 患者では経気道ではなく、腸管粘膜からも感染すると推定されている<sup>1)</sup>。ブタの MAC 症においても主たる感染経路は消化管を介するものである (Fig. 2)<sup>10)</sup>。

すべてのヒトが日常生活において MAC に曝露され、等しく感染の機会をもつにもかかわらず、発症するのは

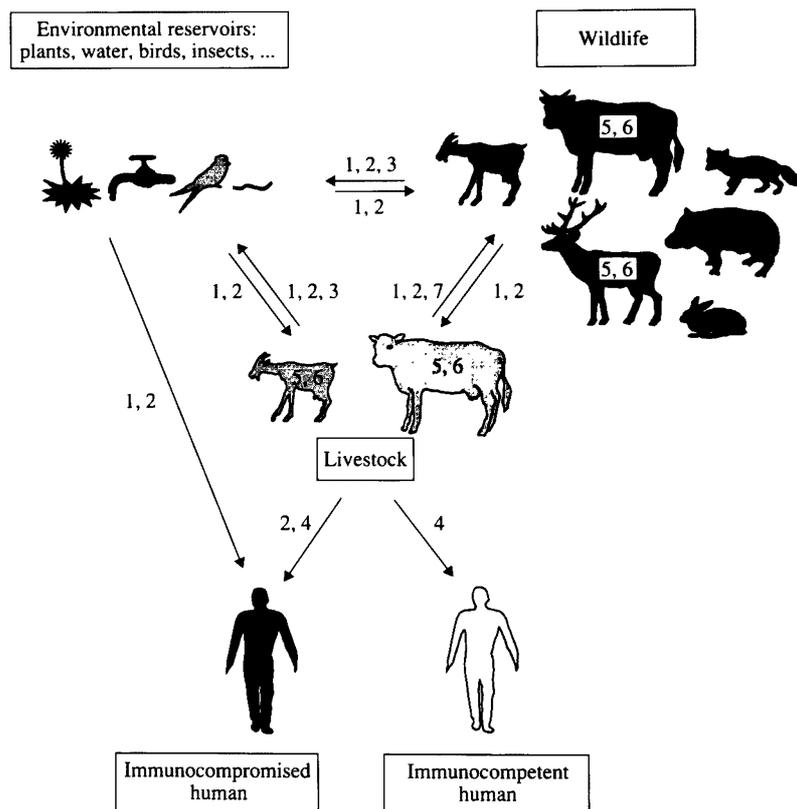
ごく一部のヒトに限られている。一般に MAC の毒力は結核菌よりも弱いと考えられており、何らかの感染防御能の低下をもつ宿主にのみ発症するとこれまで推測されているものの、その詳細は不明である。

### MAC 感染症の各種病型に関して

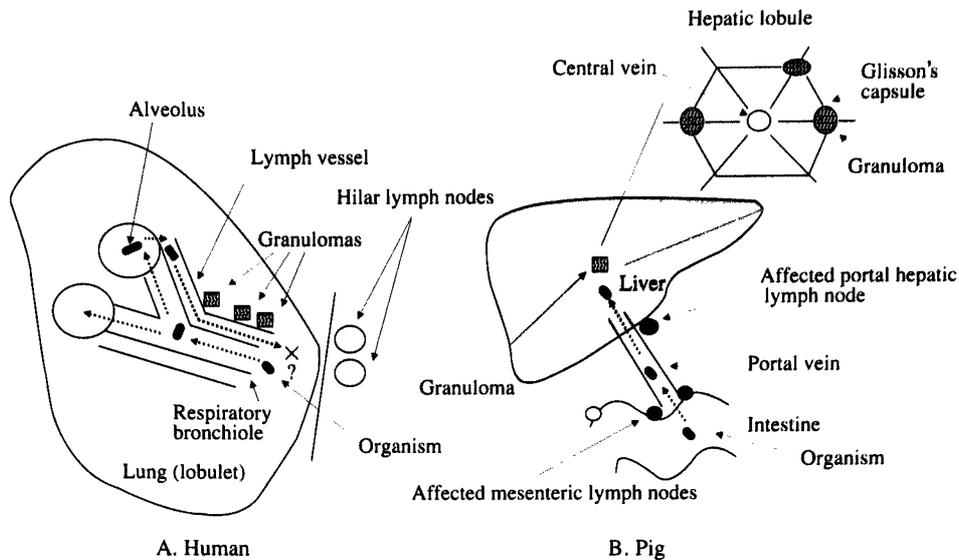
#### (1) Primarily fibrocavitary disease について<sup>1)</sup>

主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので、高齢者、喫煙者、あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる。われわれの経験でも塵肺に合併して肺 MAC 症においてこのような所見を呈することを示している<sup>11)</sup>。この病型においては肺結核との鑑別が困難である。従来、肺 MAC 症は、この病型が主体であったが、最近ではこの病型は減少しつつある。

本病型の特徴的病態は空洞形成にある。空洞形成は、臨床所見にも大きな影響を与える重要な所見である。画像所見と臨床所見を対比した Obayashi らの報告でも、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



**Fig. 1** Transmission and routes of infection of *Mycobacterium avium* complex (from reference 9). Illustration of possible transmission pathway of MAC between the environment, wildlife, livestock and humans. 1: Oral infection; 2: Infection by aerosols; 3: Passive infection; 4: Infection by derivative products; 5: Vertical transmission; 6: Horizontal transmission; 7: Infection by predation.



**Fig. 2** Comparison of development patterns of granulomatous lesion in *Mycobacterium avium* complex infection between humans and pigs (from reference 10).

(A) The initial infectious lesion is formed in alveolus in humans. Secondary, extensive granuloma formation is observed throughout the airways. However, the granulomatous lesion does not progress to hilar lymph nodes.

(B) The initial infectious lesion formed on intestinal wall and the lesions make progress to mesenteric lymph node in pigs. Then, granulomatous lesion disseminate hematogenously and lymphogenously to liver.

よび呼吸困難を呈する比率が有意に高いことが示されている<sup>12)</sup>。このことから空洞形成と臨床所見、特に排菌との強い関連が示唆されている<sup>12)</sup>。また同じく Obayashi らは *M. avium* と *Mycobacterium intracellulare* との画像所見を比較することにより、*M. avium* において空洞形成、および浸潤影を呈する比率の高いことを報告している<sup>12)</sup>。

#### (2) Nodular/bronchiectatic disease について

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稀であること、および 21 症例中 4 症例が死亡したこと、を報告した<sup>8)</sup>。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。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。

なぜ nodular/bronchiectatic disease において、中年女性の中葉または舌区を主体に発症するのであろうか。その正確な機序については不明であるものの、現在までに様々な仮説が提唱されている。たとえば中年の上品な女

性は咳をこらえることから、重力の強くなる部位の気道のクリアランスが悪化するという考え (The Lady Windermere syndrome)、体型との関連、遺伝子異常による疾患感受性の変化、などがある。また HLA の関連なども調べられている。HLA-A26 を有している患者において、病変が悪化する傾向があると報告されている。また家族集積の事例もあることから、遺伝的な背景も調査されており、natural resistance-associated macrophage protein (NRAMP1)、および interferon- $\gamma$  receptor 1 (IFN- $\gamma$ R1) 遺伝子の変異遺伝子の変異の有無が検討されているものの、negative data となっている。他に有力な説としては、更年期の女性に多いという考えの下、女性ホルモンの低下が関連しているのではないかの考えもある。この仮説に関しては、すでにいくつかの研究結果が報告されており、特にエストロゲンの関与が示唆されている。また主婦に多いことから、洗濯・炊事などの家事労働との関連 (飛沫となった菌体の吸入) も仮説として考えられる。

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<sup>13)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>15)</sup>。

Obayashiらの検討でも、MACのみを検出し、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、これら25症例においては経時的変化により bronchiectasis のスコアの有意な悪化を示したと報告している<sup>16)</sup>。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ている。

手術材料を用いた解析により、Fujitaらは、気管支拡張および小結節性陰影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報告している<sup>17)18)</sup>。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ている<sup>18)</sup>。気管支内腔を維持するための基本的構造が破壊されると、周囲の線維化に伴い、気管支は虚脱、または拡張することが類推される。また気管支上皮はしばしば剝離し、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<sup>18)</sup>。これらの変化により、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る。

### (3) Hypersensitivity-like disease<sup>1)</sup>

1997年、カナダのKahanaら<sup>19)</sup>、Embilら<sup>20)</sup>は、新たなタイプのMAC症を報告した。患者は浴槽への入浴習慣のある12～48歳の6人の健常人で、いずれも呼吸困難、乾性咳嗽を主訴としており、入浴後に発熱、悪寒をきたした例も見られた。胸部CT所見では、びまん性のスリガラス影と小葉中心性の微細粒状影を呈し、開胸肺生検で得られた組織所見では、壊死のない肉芽腫、肺胞洗浄液とともに浴槽からもMACが検出されている。その後も同様の症例が“hot tub lung”として報告されている。

### (4) Disseminated disease<sup>1)</sup>

血液、骨髄、リンパ節、腸管などの管腔臓器や、肝などの実質臓器を含めた全身の諸臓器に菌が播種した病型をとる例が見られる。胸部X線上、縦隔リンパ節の種張以外には肺野の所見に乏しく、空洞形成は認められない。1980年以前はきわめて稀であったこの病型もエイズ末期、特にCD4陽性T細胞が50 cells/ $\mu$ L以下に減少した症例にきわめて高率に発症することが明らかとなって以来、エイズ患者の増加とともにこの病型の頻度は増加している。エイズ以外の患者としては白血病や臓器移植後、severe combined immunodeficiency syndromeなどで、この病型の発症が報告されている。

さらに近年、IFN- $\gamma$ レセプターやIL-12などTh1系の細胞性免疫にかかわるサイトカインの異常を基礎に有する全身播種型の症例が報告されており、全身の細胞性免疫能の著しい低下が、発症要因かつ病像の形成要因であることが確立されている (Fig. 3)<sup>21)</sup>。

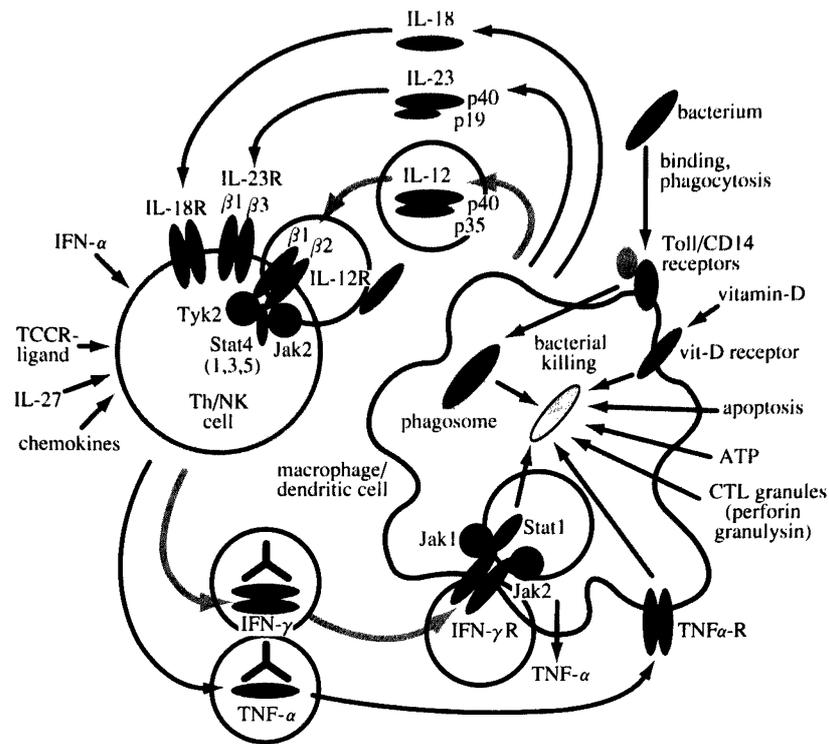
MACは、自然界の土壌や水などに広く存在する抗菌薬である。エイズ患者に合併する非結核性抗酸菌症の中で、64.0～96.1%を占め、最も多い起炎菌である。MACのうちエイズ患者に合併するのは、97%が *M. avium* である。

MACはHIV感染症の病初期から合併してくる結核と異なり、病期が進行し免疫能が低下すると (CD4陽性細胞数50/ $\mu$ l以下)、高頻度に合併する。エイズ患者の3分の1から2分の1に合併すると言われている。進行したエイズ患者では、2年間で全身播種性のMAC症になる率は40%である。エイズ患者に合併するMAC症は呼吸器に限局した病像を呈することは少なく、ほとんどが全身播種型である。したがって、診断は喀痰培養ではなく、血液培養である。

感染経路は消化管・呼吸器とされているが、主に消化管であり経口的に感染する。エイズ患者で播種性のMAC症を合併した群と合併しなかった群で危険因子を調べたところ、有意差があったのは屋内水泳と生の魚介類の摂取であった。いずれも、経口的にMACに感染する可能性を示唆している。

### 肺MAC症の診断について<sup>1)</sup>

肺MAC症に関する病理学的理解が進んだことにより、肺MAC症の臨床診断は大きく変貌した。すなわち colonization という概念が消失したことである。最新のATS/IDSAのオフィシャル・ステイトメントに記載されている内容では、臨床診断としては、呼吸器症状を有し、単純写真において、結節影、または空洞陰影を呈し、あるいはHRCTにて、多発性の気管支拡張所見、および多発小結節陰影を認め、他疾患が否定される際に考慮す



**Fig. 3** The type 1 cytokine pathway and its reported genetic and acquired deficiencies (from reference 21). Circles represents related factors with *Mycobacterium avium* complex infection.

るとある。

細菌学的には、期間をあけて2回、喀痰からMACを検出すること、または気管支洗浄、あるいは肺胞洗浄液からの1回の病原体の培養で診断してよい、と記載されている。菌量の定量が必要なくなったのも、病理学的な解析により、colonizationの可能性が否定されたことによると考える。

### MAC症の治療に関して

肺MAC症の治療上の大きな進歩は、エイズ患者における播種性MAC症の治療の進歩の結果としてもたらされた。最近の検討では、ニューマクロライドであるクラリスロマイシンとアジスロマイシンが、MACに対する*in vivo*や臨床上の効力が優れていることが示されている。

エイズに播種性MAC症を併発した患者の治療の試みにより、この2つのニューマクロライドが単剤治療で臨床的にも細菌学的にも効力をもつことが示され、またクラリスロマイシンが多剤治療で臨床的にも細菌学的にも効力をもつことも示された。そして、肺MAC症においてもアジスロマイシンとクラリスロマイシンのいずれも、単剤で短期初回治療において相当な滅菌活性をもつことが示された。単剤でこの疾患の患者を治療することは適切ではないが、肺MAC感染症に対して単剤の*in*

*vivo* 活性が相当あることを示した最初の検討である。

最新のATS/IDSAのオフィシャル・ステイトメントに記載されている内容では、治療方針に関しても大きな変更がなされている。

まず nodular/bronchiectatic disease の大多数の患者においては、週3回のクラリスロマイシン (1,000 mg)、またはアジスロマイシン (500 mg)、およびリファンピン (600 mg)、およびエタンブトール (25 mg/kg) が推奨されている。

一方、primarily fibrocavitary disease、または重症の nodular/bronchiectatic disease においては、連日投与が推奨されている。具体的にはクラリスロマイシン (500・1,000 mg)、またはアジスロマイシン (250 mg)、リファンピン (600 mg)、またはリファブチン (150・300 mg)、およびエタンブトール (15 mg/kg) に加えて、治療初期には週3回のアミカシン、またはストレプトマイシンを追加することを考慮する治療法が推奨されている。治療期間は、培養が陰性になってから1年間である。

播種性MAC症においては、クラリスロマイシン (1,000 mg)、またはアジスロマイシン (250 mg)、およびエタンブトール (15 mg/kg) に、必要に応じてリファブチン (150・350 mg) を追加することが推奨されている。治療は症状の消失、および免疫再構築後に中止する。AIDS患者におけるMAC症に対する予防投薬としては、

CD4陽性Tリンパ球の数が、50 cells/ $\mu$ l以下で実施し、アジスロマイシン(1,200 mg/週)、またはクラリスロマイシン(1,000 mg/日)に効力があることが証明されている。リファブチン(300 mg/日)も有用である。

### おわりに

非結核性抗酸菌による感染症、特にMAC症に関して概説した。今後、肺MAC症と肺結核症との病理学的差異、なぜnodular/bronchiectatic diseaseが中年女性に多いのか、および感染経路などの解明が望まれる。

### 文 献

- 1) Griffith DE, Aksmit T, Brown-Elliott BA, et al.: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) 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.
- 3) Timpe A, Runyon EH: The relationship of "atypical acid-fast bacteria to human disease: a preliminary report. *J Lab Clin Med.* 1954; 44: 202.
- 4) Crow HE, King CT, Smith E, et al.: A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum. *Am Rev Tuberc.* 1957; 75: 199-222.
- 5) Lewis AG, Lasch EM, Armstrong AL, et al.: A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli. *Ann Intern Med.* 1960; 53: 273-285.
- 6) 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. *日胸.* 1980; 39: 866-878.
- 7) Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al.: Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology.* 1985; 157: 289-296.
- 8) 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.
- 9) Biet F, Boschirolu ML, Thorel MF, et al.: Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Vet Res.* 2005; 36: 411-436.
- 10) 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 他: 人類共通感染症としての抗酸菌症—特に *Mycobacterium avium* complex 症の比較病理. *結核.* 2007; 82: 539-550.
- 11) Fujita J, Kishimoto T, Ohtsuki Y, et al.: Clinical features of eleven cases of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease associated with pneumoconiosis. *Respir Med.* 2004; 98: 721-725.
- 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) Moore EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology.* 1993; 187: 777-782.
- 14) Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. *Radiology.* 1993; 187: 23-26.
- 15) Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE: Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. *Chest.* 1994; 105: 49-52.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al.: Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Respir Med.* 2003; 97: 933-938.
- 19) Kahana L, Kay M, Yakrus M, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest.* 1997; 111: 242-245.
- 20) Embil J, Warren P, Yakrus M, et al.: Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium avium* complex in hot tub water. *Chest.* 1997; 111: 813-816.
- 21) Ottenhoff THM, Verreck FAW, Lichtenauer-Kaligis EGR, et al.: Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae. *Nature Genet.* 2002; 32: 97-105.

---

The 82nd Annual Meeting Educational Lecture

---

OVERVIEW OF RESPIRATORY INFECTION CAUSED BY  
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

Jiro FUJITA, Kenji HIBIYA, Shusaku HARANAGA, Futoshi HIGA,  
and Masao TATEYAMA

**Abstract** Recently, the clinical importance of nontuberculous mycobacteria (especially, *Mycobacterium avium* complex [MAC] respiratory infection) has been increasing. In addition, an official ATS/IDSA statement about diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases has been published in February, 2007. In this review article, essence of this official statement will be introduced. In MAC respiratory infection, i) primarily fibrocavitary disease, ii) nodular/bronchiectatic disease, and iii) hypersensitivity-like disease are identified, and i) and ii) are clinically important. Primarily fibrocavitary disease is characterized by cavitary lesions in upper lung fields in elderly subjects, smoking patients, or patients with pneumoconiosis. Nodular/bronchiectatic disease is characterized by centrilobular nodules and diffuse bronchiectases in the right middle lobe and the left lingula in middle-aged women. In addition, disseminated MAC disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome should be considered. Further studies concerning

transmission route as well as mechanism of MAC disease should be performed.

**Key words:** Non-tuberculous mycobacterium, *Mycobacterium avium* complex, Clinical features, Radiological findings, Pathological findings

Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases (First Department of Internal Medicine), Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Correspondence to: Jiro Fujita, Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases (First Department of Internal Medicine), Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215 Japan.

(E-mail: fujita@med.u-ryukyu.ac.jp)