

肺 MAC 症の病型，男女別の臨床的検討

^{1,2}森本 耕三 ¹石川 理恵 ¹守屋 敦子 ¹増永 愛子
¹神宮 浩之 ¹安藤 常浩 ¹生島壮一郎 ¹折津 愈

要旨：〔目的〕肺 MAC 症の臨床像を明らかにする。〔方法〕2000年1月から2007年3月の期間に診断された肺 MAC 症120例を病型・男女ごとに4群に分け，患者背景，臨床データを中心に比較検討を行った。〔結果〕結節気管支拡張型（Nodular bronchiectatic type）の男性15例（以下 NB-M），女性71例（NB-F），結核類似型（Fibrocavitary type）の男性24例（FC-M），女性10例（FC-F）。各群の平均年齢は最低 NB-F 58.3歳から最高 FC-M 65.8歳であった。喫煙歴は FC-M で17例と多く，FC-F は2例と少なかった。また BMI は FC-F で16.9と最も低かった。既往歴は，FC-M で結核など明らかな基礎疾患が多く認められたが，FC-F では結核を既往に有する例が4例に認められただけであった。胸郭前後径は他の群では90 mm 以上であったのに対し，FC-F で平均75.2 mm と最も短かった。〔考察〕肺 MAC 症は病型を男女ごとに検討することで，異なる臨床背景があることが明らかとなった。
キーワード：肺 MAC 症，性別，臨床背景

はじめに

2007年に，10年ぶりとなる非結核性抗酸菌症（以下 NTM）の診断，治療に対するステートメントが ATS/IDSA から発表された¹⁾。10年間のエビデンスの蓄積により病型ごと，重症度に応じた対応を求めており，画一的な治療方法のみ示されていた1997年のガイドラインとは異なっている²⁾。しかし，治療効果の増強を図るような進歩はなく，肺 *Mycobacterium avium* complex 症（肺 MAC 症）の宿主因子，病原因子に関わる検討も未解決の部分が多い。肺 MAC 症の患者背景を明らかにする目的で，病型，男女ごとに4群に分けて臨床的検討を行った。

対象および方法

対象は日本赤十字社医療センターで，2000年1月から2007年3月までに喀痰抗酸菌培養陽性となり，DNA-DNA ハイブリダイゼーション法（DDH）により MAC が同定され，かつ2回以上培養陽性が確認されたか，または気管支洗浄液で MAC が1回陽性を確認された（以上2007年 ATS/IDSA statement に準ずる）症例のうち，観

察期間が12カ月以上可能であった例をレトロスペクティブに検討した。免疫不全，悪性疾患などを認めた例および肺野孤立結節陰影を呈した例は対象から除外した。

肺 MAC 症の病型は ATS/IDSA statement において，主に画像の違いに主眼が置かれ，fibrocavitary disease（ここでは結核類似型と表現する）と nodular/bronchiectatic disease（結節気管支拡張型）に分けられている。結核類似型には基礎疾患をもたない者から結核，COPD を合併する者が含まれ，背景が異なる者が混在している。また結節気管支拡張型が進展して空洞病変を形成することもある。今回の検討では診断時の画像所見を用い，上記2病型どちらかに分類する方法をとった。

〔検討内容〕

年齢，身長/体重/BMI，喫煙歴，基礎疾患，臨床症状，検査値（白血球，CRP，血沈，総コレステロール，総蛋白，血清アルブミン），胸郭前後径（anterior-posterior dimension），初期治療内容，治療経過。

胸郭前後径は Iseman³⁾らの報告に準じ，椎体前縁から胸骨後面下端部の距離を計測した。

〔統計処理〕

¹日本赤十字社医療センター呼吸器内科，²現：財団法人結核予防会複十字病院

連絡先：森本耕三，財団法人結核予防会複十字病院，〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24
 (E-mail: aquablueblue@yahoo.co.jp)
 (Received 1 May 2008/Accepted 13 Aug. 2008)

病型, 男女ごとの4群間においてBMI, 胸郭前後径の平均値について一元配置分散分析の後, Sheffe's F testにて多重比較を行った。危険率0.05にて有意差ありとした。

結 果

MAC培養陽性2336検体において, 診断基準を満たした症例は120例であった (Table 1)。内訳は結節気管支拡張型の男性15例 (NB-M), 女性71例 (NB-F), 結核類似型の男性24例 (FC-M), 女性10例 (FC-F) であった。平均観察期間は, 最短がFC-Fの64.5カ月から最長はNB-Fの93.3カ月。

〔患者背景, 臨床症状 (Table 1)〕

平均年齢は最低がNB-Fの58.3歳 (33~83歳), 最高がFC-Mの65.8歳 (46~85歳) であった。喫煙歴はFC-Mで最も多く17例あり, うち13例がBrinkmann Index (B.I) 600以上 (660~2400) の重喫煙者であった。一方, FC-Fは2例のみでB.Iはそれぞれ175, 600であった。NB群ではNB-Fにおいて喫煙歴に乏しいことが知られているが, 今回の検討ではNB-Mでも非喫煙者が多数を占めていた。BMIの平均はFC-Fで最も低く16.9 (SD=2.9) で

あった。NB-M, Fはそれぞれ19.2 (SD=2.71), 19.4 (SD=2.69) と差はなく, FC-Mは18.2 (SD=2.3) とやや低値であった。臨床症状は咳, 痰など気道症状がすべての群に認められた。体重減少, 発熱などの全身症状はFC-Mで多く認められた。肺基礎疾患は陳旧性肺結核がFC-Mに15例認められ, FC-Fでは4例であった。副鼻腔炎の既往に明らかな偏りはなかった。COPDと診断されている症例はNB-M, FC-Mの各1名のみであった。

〔検査所見 (Table 2)〕

白血球 (WBC), CRPは4群で明らかな差異は認めなかった。赤沈の平均はNB-M, NB-F, FC-M, FC-Fでそれぞれ20.3, 27, 53, 70.9 mm/時とFC群で高かった。総コレステロールはFC-Mで160.8 (SD=23.4) と他群に比較して低かった。総蛋白, 血清アルブミン値には差異は認めなかった。前後径 (Table 3) はFC-Fで75.2 mmと他群が90 mm以上であったのに対し, 低値であった。

〔初期治療内容, 治療状況 (Table 4, 5)〕

全群でクラリスロマイシン (CAM) を中心とした多剤併用化学療法が実施されていた。ニューキノロンの使用は, 各群主治医の判断により適宜追加されていたが, 一定の傾向は認められなかった。治療状況はNB-Mで, 治

Table 1 Clinical feature by sex of pulmonary MAC patients

	Nodular bronchiectatic type		Fibrocavitary type	
	male (NB-M) n=15	female (NB-F) n=71	male (FC-M) n=24	female (FC-F) n=10
Observation period, months (SD)	66.7±31.0	93.3±67.5	65.8±13.8	64.5±31.1
<i>M. avium</i> / <i>M. intracellulare</i>	13/2	59/12	17/7	8/2
Mean age, yr (SD)	62.3±0.7	58.3±11.6	65.8±13.8	61.1±13.9
Smoking history, n	3	3	17	2
Body height, cm (SD)	168.3±4.0	155.9±5.9	165±6.4	152.1±5.13
Body weight, kg (SD)	55.4±9.0	47.3±5.9	49.8±7.4	40.3±8.6
BMI, kg/m ² , (SD)	19.2±2.71	19.4±2.69	18.2±2.3	16.9±2.9
Alcohol abuse, n	0	0	0	0
Symptom, n				
Cough	6	33	15	6
Sputum	7	24	12	4
Hemosputum	1	11	4	3
Chest pain	1	0	0	0
Body weight loss	0	3	4	0
Fever	0	5	4	1
Fatigue	0	0	3	0
Dyspnea	0	0	1	0
None (Medical check)	6	22	4	2
Previous disease, n				
Sinusitis	3	3	3	0
Tuberculosis	2	7	15	4
COPD	1	0	1	0
G-I trouble	6	22	11	2
HL/DM/HT	6	13	9	2
Heart disease	3	3	1	1
Others	1	2	2	1

BMI: Body Mass Index, HL: Hyper ipidemia, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension
No statistical significance is seen in BMI

Table 2 Laboratory findings of MAC patients

	NB-M 15	NB-F 71	FC-M 24	FC-F 10
WBC, μ l	5305 \pm 1412	5305 \pm 1412	6766 \pm 2055	6233 \pm 1656
CRP, mg/dl	0.36 \pm 0.37	1.36 \pm 3.2	1.82 \pm 2.2	0.66 \pm 0.69
ESR, mm/h	20.3 \pm 17.8	27 \pm 21.9	53 \pm 32.8	70.9 \pm 31.0
T-cho, mg/dl	187 \pm 28.5	187 \pm 28.5	160.8 \pm 23.4	200.4 \pm 31.1
TP, g/dl	7.3 \pm 0.42	7.36 \pm 0.45	7.36 \pm 0.72	7.75 \pm 0.82
ALB, g/dl	4.3 \pm 0.3	4.12 \pm 0.2	3.91 \pm 0.35	4.15 \pm 0.44

Table 3 Comparison of anterior-posterior dimension

	NB-M 15	NB-F 71	FC-M 24	FC-F 10
Anterior-posterior dimensions, mm	99 \pm 11.7	93.9 \pm 23.4	98.2 \pm 23.8	75.2 \pm 21.2

No statistical significance is seen among 4 groups

療コース数が多かった一方、FC-M、FC-Fでは治療コース数は少なかったが、初回治療に難渋し、長期に及んでいるものが多かった。

考 察

自験症例を病型および性別ごとに分けて検討を行ったところ、FC-Mは、年齢が4群で最も高く、喫煙歴が多く、肺基礎疾患が結核をはじめ多岐にわたり、総コレステロール値が低値であった。FC-Mで喫煙歴が多いこと、基礎疾患を多く有することはこれまでの報告どおりであったが、高齢、総コレステロール低値については重症例が多く含まれたことによる可能性がある。FC-F群に比べ、全身症状が主体であったことはその反映と考えられる。初診時に高齢であることは、有空洞所見とともに予後悪化因子であるとされ³⁾、この群に4例の死亡例が認められた。LDL, HDLを含めた脂質代謝との関連についてさらに検討が必要と考えられた。既存肺疾患についてはCOPDが判明している患者はわずか1名のみであったが、今回の検討では、多くの症例が肺機能検査を実施されておらず、COPDの診断に到っていない可能性が高い。FC-Mでは重喫煙が多かったことからCOPD未診断例があるものと考えられる。

FC-FではFC-Mに比較して明らかに喫煙歴が少ない、BMIが4群で最も低い、陳旧性肺結核以外の基礎疾患が乏しい、胸郭前後径が短い、という特徴があった。結核類似型の基礎疾患としては陳旧性肺結核、COPD、塵肺などが知られており、そのため結核類似型は男性が多いとされている。FC-Fでは、これら基礎肺疾患は少なく、また喫煙歴が少ないことから別の発症機序を考える必要がある。BMIが4群中で最も低く、胸郭前後径が最も低かったことから、これら因子がMAC発症に対する感受性を高くした可能性がある。いずれにしてもFC-F例の

Table 4 Initial treatment for MAC patients

	NB-M n=15	NB-F n=71	FC-M n=24	FC-F n=10
RECAM400	2	11	6	4
RECAM600	4	16	6	4
RECAM (SM)	2	11	7	0
HRE	1	6	1	0
HRCAM	1	4	0	1
ECAM	0	2	1	1
CAM	1	1	0	0
Others	0	3	0	0
Conservative Tx	4	17	2	0

R: rifampicin E: ethambutol CAM: clarithromycin
SM: streptomycin H: isoniazid Tx: treatment

Table 5 Current treatment course of MAC patients

	NB-M n=15	NB-F n=71	FC-M n=24	FC-F n=10
On 1st therapy	1	7	9	2
After 1st therapy	5	21	9	3
On 2nd therapy	2	7	2	3
After 2nd therapy	1	7	1	2
On 3rd therapy	0	4	0	0
After 3rd therapy	0	0	0	0
On 4th therapy	0	1	0	0
Conservative Tx	6	17	2	0

特徴であると思われた。胸郭前後径と肺MAC症との関連は、Isemanが1981年に肺MAC症の宿主側因子の一つの可能性として報告している³⁾。肺MAC症患者67人中18名(27%)が漏斗胸または胸郭前後径の短縮を認め、結核群や正常群と比較して有意差をもって多いことを述べている。ここでは病型については記されていないため、今回の検討に合わせた比較はできなかった。参考として、当院に人間ドック目的または肺疾患以外で通院中の患者男女各50人を検討したところ、男性:平均年

齢67.8歳(53~85歳),平均胸郭前後径125mm(SD=16.3),女性:平均年齢67.6歳(45~82歳),平均胸郭前後径114mm(SD=16.3)であった。これらはそれぞれ肺MAC症男性例,女性例に対し有意差をもって長かった。すべての群で対照群を有意に下回り,その中でも特にFC-Fが短いと言える。

NB-Fでは,観察期間は最も長く平均93.3カ月となった。倉島は気道進展型MAC症の予後は生存中央値で10年以上と推定している⁶⁾。前述したようにFC-Mでは,病状の進行により亡くなられた症例が4名あり,NBの観察期間が相対的に長期になった一因と考えられる。近年注目されるNBはやせ形の女性に多く,痩せが発症の誘因となっているという考え方があるが,本検討の平均BMIでの評価では,NB-M,NB-Fとも低値ではあるが正常範囲であった。また,平均総蛋白や血清アルブミンも正常範囲内であった。しかし長期治療例や2回以上化学療法を行っている患者を治療難渋例として選別し,体重の変化を追ったところ,結節気管支拡張型で約4kg/7年の体重減少が認められた。病状の進展の結果,痩せるという要素は大きいと思われる。治療については,3回以上行われている症例は5例あり最も多かった。クラリスロマイシン単剤使用による耐性菌の出現が問題視されており,MACにおいてもその重要性が示唆されている⁹⁾。当院の検討では,多剤併用を留意して行われている傾向が認められた。

今回の検討から各群の臨床背景の傾向が明らかとなった。男女ともに胸郭前後径が短く,特にFC-Fで顕著であったことについては,さらに多数例で検討を行う必要があると考えている。また,今後,肺MAC症例数の増加が推測されることから,男性のNB-Mも増えるものと思われる。本検討ではNB-Mは治療難渋例が最も少なかったが,さらに検討が必要である。治療上の問題点として難渋する結核類似型の治療法がある。陳旧性肺結核,COPD,塵肺などの局所脆弱性を基礎に発症する肺MAC症の存在は1950年代から知られ,その画像所見から結核類似型として認識されてきた。基礎疾患との関連から男性に多く⁷⁾,結核薬を中心とした治療に反応は乏しく,リファンピシン(RFP),エタンブトール(EB)

といった薬剤が導入された1970年代以降も,菌陰性化率は40%を超えることはなかった⁸⁾。今回のATS/IDSAのステートメントでは,治療戦略としてクラリスロマイシンを中心とした初期治療方法が述べられているのみで,長期的戦略については個々の症例に任されている¹⁾。宿主,さらに菌側の毒素の問題なども研究され,治療に還元されるべきものと考えられた。

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Barbara A, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, et al.: American Thoracic Society statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-S25.
- 3) Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM: Pectus Excavatum and Scoliosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 914-916.
- 4) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他: 肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の結核類似型と結節性気管支拡張型, その発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討. *日呼吸会誌.* 2006; 44: 3-11.
- 5) 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対比して—. *結核.* 2002; 77: 709-716.
- 6) 倉島篤行: 非定型抗酸菌症の治療はどうか。「結核 Up to Date 結核症+非定型抗酸菌症+肺アスペルギルス症」. 南江堂, 東京, 1999, 205-210.
- 7) Feldman WH, Davies R, Moses HE, et al.: An unusual mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of lung duration. *Am Rev Tuberc.* 1943; 48: 82-93.
- 8) Field SK, Fisher D, Cowie RL, et al.: *Mycobacterium avium* complex Pulmonary Disease in Patients Without HIV infection. *Chest.* 2004; 126: 566-581.
- 9) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and Molecular Analysis of Macrolide Resistance in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 928-934.

Original Article

CLINICAL COMPARISON OF MALE AND FEMALE PATIENTS
WITH PULMONARY DISEASE CAUSED BY
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (P-MAC)

^{1,2}Kozo MORIMOTO, ¹Rie ISHIKAWA, ¹Atsuko MORIYA, ¹Aiko MASUNAGA,
¹Hiroyuki KAMIYA, ¹Tsunehiro ANDO, ¹Souichiro IKUSHIMA, and ¹Masaru ORITSU

Abstract [Objectives] The objective of this study was to clarify clinical feature of Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease (P-MAC).

[Method] The present study was performed in 120 patients with P-MAC diagnosed during the period from January 2000 to March 2007. We divided P-MAC patients into four groups by the clinical disease type and gender, and retrospectively examined the clinical characteristics.

[Results] The subjects were 15 male (NB-M) and 71 female (NB-F) patients with nodular bronchiectatic disease (NB), and 24 male (FC-M) and 10 female (FC-F) patients with fibrocavitary disease (FC). The average age was lowest in the NB-F group (58.0 yrs), and highest in the FC-M group (65.8 yrs). There were 17 patients in the FC-M group and only two patients in the FC-F group with a history of smoking. The average body mass index (BMI) was 16.9, with the lowest value in the FC-F group. In the FC-M group, most of the patients had underlying pulmonary disease, whereas in the FC-F group, only four patients had underlying old pulmonary tuberculosis. The average anterior-posterior dimension was

75.2 mm, being lowest in the FC-F group, and more than 90 mm in the other groups. The proportion of refractory cases was lowest in the NB-M group.

[Conclusion] We thought that we were able to clarify characteristics of patients with disease caused by MAC by analyzing the types of the disease separately in men and women.

Key words : Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC), Gender, Clinical feature

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, ²Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kozo Morimoto, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.

(E-mail: aquablueblue@yahoo.co.jp)