

非結核性抗酸菌症を背景因子とする慢性壊死性肺アスペルギルス症

藤内 智 作並 通子 山本 泰司 武田 昭範
西垣 豊 藤田 結花 山崎 泰宏 藤兼 俊明

要旨：〔目的〕非結核性抗酸菌症（NTM症）を背景因子として発症した慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）の臨床的特徴を明らかにする。〔対象〕CNPA臨床診断例のうちNTM症の既往を有する41例。〔結果〕男性25例，女性16例で平均年齢は71.2歳。NTM症の病型は空洞形成型（結核類似型）が16例，中葉舌区型が25例，先行するNTM症診断からCNPA診断までの平均期間は1354日であり，NTM症の病型とCNPA発病までの期間に差はなかった。NTM菌種の内訳は *M. avium* 34例（82.9%），*M. kansasii* 6例（14.6%），その他1例（2.4%）であった。〔考察〕NTM症原因菌種として *M. kansasii* の割合が比較的高く，男性，*M. kansasii* 症例ではCNPA発症のリスクが高いと考えられた。過去当院で診療を行ったNTM症458例の後ろ向き解析では31例（6.8%）がCNPA臨床診断例に進展しており，空洞形成型のみならず中葉舌区型のNTM症であってもCNPAを発症しうることを念頭において診療すべきと考えられた。

キーワード：非結核性抗酸菌症，慢性壊死性肺アスペルギルス症

はじめに

2007年に改訂された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」¹⁾では陳旧性肺結核，肺気腫，肺のう胞，間質性肺炎，気管支拡張症などの呼吸器疾患を慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）発症の背景因子としてあげている。近年，上記呼吸器疾患に加え非結核性抗酸菌症（NTM症）を背景として発症するCNPA症例報告が散見されており，NTM症を既往にもつCNPA症例に遭遇する機会は少なくない。そこで今回われわれはNTM症に続発したCNPA症例の臨床的検討を行った。

対 象

1997年4月から2007年3月までの間に当院において診療を行い，「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」¹⁾のCNPA臨床診断基準を満たす症例中，NTM症の既往を有する41例を対象とした。肺結核の既往のある症例は対象から除外した。血清アスペルギルス抗原の

カットオフ値は現在0.5とされているが，本研究では当院における過去のCNPA症例をもとにした検討の結果から1.0以上を陽性として判定した。先行するNTM症の画像所見は主として肺MAC症で用いられる空洞形成型（結核類似型）と中葉舌区型に大別して検討した。

結 果

対象患者の背景を示す（Table）。平均年齢は71.2歳。男性25例，女性16例で平均BMIは18.2 kg/m²。気道由来検体からのアスペルギルス属真菌の分離は41例中15例（36.6%），アスペルギルス抗原陽性24例（58.5%），アスペルギルス沈降抗体陽性19例（46.3%），β-Dグルカン（MK法）陽性は9例（22.0%），β-Dグルカンの平均値は15.6 pg/mlであった。NTM症の病型は空洞形成型（結核類似型）が16例，中葉舌区型が25例で，先行するNTM症診断からCNPA診断までの平均期間は空洞形成型1340.1日，中葉舌区型1362.8日であり，NTM症の病型とCNPA発病までの期間に差はなかった。NTM菌種

Table Characteristics of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) cases complicated with non-tuberculous mycobacteriosis (NTM)

Age (mean)	71.2
Sex (male/female)	25/16
BMI (kg/m ²)	18.2
Laboratory findings	
Isolation of <i>Aspergillus</i> spp. from sputum	15
Anti- <i>Aspergillus</i> Ag	24
Anti- <i>Aspergillus</i> Ab	19
β-D-glucan	9
Radiological type of previous NTM	
Resembling pulmonary tuberculosis type	16
Micronodule and bronchiectasis type	25
Subspecies of mycobacteria	
<i>M. avium</i>	34
<i>M. kansasii</i>	6
Other	1
Duration from NTM diagnosis to CNPA (day)	1354

の内訳は *M. avium* 34例 (82.9%), *M. kansasii* 6例 (14.6%), その他1例 (2.4%) であった。

考 察

陳旧性肺結核、肺気腫、肺のう胞、間質性肺炎、気管支拡張症などによる気道の解剖学的破壊に伴う気流停滞や局所免疫能の破壊はアスペルギルス属糸状真菌の腐成性増殖に好環境となる。このような基礎呼吸器疾患を背景として発症する肺アスペルギルス症は高度の免疫不全患者に発症する侵襲性肺アスペルギルス症と対比して慢性型肺アスペルギルス症と称されることが多いが研究者によってさまざまな病型分類が行われ、用語の混乱を招いていた。わが国では2007年に改訂された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」でCNPAの診断基準が示され、疾患概念の整理が行われている。一方米国ではDenningらによって画像的に慢性肺アスペルギルス症を細分化する考え方が提唱されており²⁾、国際的に標準化された診断、治療、治療効果判定基準の制定が急がれる。

わが国のガイドラインでは上記呼吸器疾患がCNPAの背景因子となることが示されており、過去10年間に当院で経験したCNPA臨床診断症例における主たる背景呼吸器疾患の割合も陳旧性肺結核41.4%、肺気腫16.1%、肺のう胞12.1%、間質性肺炎14.9%、気管支拡張症3.9%と上記5疾患が大半を占めていた。一方、本ガイドライン上背景因子として取り扱われていないNTM症は空洞・気管支拡張等の気道病変を形成するなどCNPA発症のリスクは高いと考えられ、NTM症を背景としたCNPAの報告も散見されており³⁾⁴⁾、当院でのCNPA臨床診断例においても11.5%がNTM症を既往に有しており

比較的頻度が高い。

NTM症からのCNPA発症率を推定するため1997年4月から2007年3月までの10年間に当院で診断したNTM症458例 (男性159例, 女性299例) を対象として後ろ向きに検討を行った。本研究で検討したCNPA 41例のうち31例がこの集団から発生しており、NTM症例の6.8%がCNPAに進展していることが明らかになった。NTM症診断からCNPA診断までの期間が約4年と結核の場合より短期間であり単純な比較は困難であるが、同一期間に経験した肺結核815例からのCNPA発症34例 (4.2%) を凌駕していた。これらの41症例の排菌状況を検討すると排菌持続例が10例 (24.4%) であり、当院におけるNTM症の排菌持続率10.6%より高くなっており、NTMに対する治療に抵抗性の症例が、CNPAに進展する可能性が示唆された。近年のNTM症罹患率の増加⁵⁾ を考慮すると、NTM症を背景因子として発症するCNPA症例は今後さらに増加することが推測され、NTM症例ではCNPA発症を念頭に慎重に経過観察すべきであることが示唆された。

NTM症からCNPAに進展した例では男性例が多く、菌種別には *M. kansasii* 症例での比率がやや高かった。男性NTM症例でCNPA発症が多い理由は今回の検討では明らかではないが、結核の遺残空洞がアスペルギルス症の好発部位であることを考えると *M. kansasii* 症例のように空洞形成傾向が強いNTM症ではCNPA発症率が高いことが推察される。空洞の大きさについては空洞形成型16例中、空洞径の大きなもの (結核病型I型) 3例 (18.8%), 小さなもの (II型) 13例 (81.2%) であった。当院の後ろ向きコホートとして用いたNTM症458例における空洞形成型120例でのI型, II型はそれぞれ12例 (10%), 108例 (90%) であり、ややCNPA進展群でI型の比率が高いが、推計学的に有意差はなく、空洞のサイズとCNPA発症の間には関連性は低いものと考えられる。空洞形成の見られない中葉舌区型のNTM症からのCNPAも多数例認められることから、NTM症の病型にかかわらずCNPAを発症しうることを念頭において診療すべきと考えられた。

ま と め

本研究の結果、NTM症発症後10年間に6.8%の症例がCNPA臨床診断例に進展することが明らかになった。男性、*M. kansasii* 症例に頻度が高いが、中葉舌区型のNTM症であっても慎重に経過観察すべきと考えられる。診断に際しては、アスペルギルス抗原・抗体等の血清診断の陽性率が50%前後であり必ずしも高くないので、喀痰検査、画像所見等の検査を定期的に行い診療することが重要と考えられる。

本研究の要旨は第82回日本結核病学会総会（平成19年6月，大阪）で発表した。

文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 協和企画，東京，2007.
- 2) Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al.: Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis. 2003 ; 37 Suppl 3 : S265-80.
- 3) Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, et al.: Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Thorax. 2000 ; 55 : 717-719.
- 4) Kobashi Y, Fukuda M, Yoshida K, et al.: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respiriology. 2006 ; 11 : 809-813.
- 5) 坂谷光則：非定型（非結核性）抗酸菌症の臨床. 日脚. 2000 ; 59 : 557-564.

Original Article

ANALYSIS OF CHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS (CNPA) CASES COMPLICATED WITH NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS (NTM)

Satoru FUJIUCHI, Michiko SAKUNAMI, Yasushi YAMAMOTO, Akinori TAKEDA, Yutaka NISHIGAKI, Yuka FUJITA, Yasuhiro YAMAZAKI, and Toshiaki FUJIKANE

Abstract [Objective] To clarify the clinical feature of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) complicated with non-tuberculous mycobacteriosis (NTM).

[Subjects and methods] Forty-one CNPA cases underlying NTM were analyzed according to their clinical backgrounds.

[Results] Concerning the radiological type of prior NTM, CNPA cases were classified into two groups; 1) resembling pulmonary tuberculosis that usually shows cavitary lesion and 2) micronodule and bronchiectasis pattern, and more than half of cases (61.0%) were classified as the latter type. Average duration between prior NTM and CNPA was 1354 days. Isolation of *Aspergillus* spp. from sputum was 15 out of 41 (36.6%). Positive rates for *Aspergillus* galactomannan antigen and anti-*aspergillus* antibody were 58.5%, 46.3% respectively. With regard to subspecies of mycobacteria, *M. avium* was most

frequent (82.9%). Since 6.8% of NTM cases develop CNPA within 10 years, careful observation of CNPA was required for the management of NTM.

Key words: Non-tuberculous mycobacteriosis, Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Dohoku National Hospital

Correspondence to: Satoru Fujiuchi, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Dohoku National Hospital, 7 Hanasaki, Asahikawa-shi, Hokkaido 070-8644 Japan. (E-mail: fujiuchi@dohoku.hosp.go.jp)