

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症における 空洞画像の分布とその経過の検討

¹倉島 篤行 ²堀部 光子

要旨：〔目的・対象〕肺MAC症治療において空洞の有無は重要な要素である。肺MAC症での空洞の肺内での分布とRFP, EB, CAM化学療法による空洞の推移を47例56個の空洞を対象に検討した。〔結果〕肺MAC症化学療法開始前の空洞は肺結核初診時のそれに比べS², S³, S⁹, S¹⁰に有意に多く、独特の分布様式が見られた。標準化学療法による肺MAC症空洞外径の推移では、平均22カ月後で拡大が42.1%、不変が0.2%、縮小が56.1%であったが、空洞外径は全例平均で治療前に比べ3.1 mmの有意な縮小が見られた。治療前の空洞平均外径は、肺の上葉に位置するupper groupと中葉あるいは舌区、下葉に位置するlower groupで差がなかったが、治療後の空洞縮小はlower groupで有意に大きく、空洞縮小例での経過日数もlower groupで有意に短かった。14例に空洞消失を認めたが消失までの平均経過日数は971日であり、やはりlower groupで短い傾向が認められた。

キーワード：*Mycobacterium avium* complex (MAC), 化学療法, 空洞, 肺結核, 分布

はじめに

現行薬剤あるいはその組み合わせでは難治な肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症化学療法において、空洞の有無は疾患転帰の重要な一要素である。強力な化学療法がなかった時代の肺結核と同様に、好気的環境である空洞は組織内などに比べ抗酸菌増殖が旺盛であり、病変進展の大きな契機になると推測される。また、空洞の存在は外科治療適応の決定にとっても重要な要素である。

今回われわれは、肺MAC症を構成する諸病変のうち、空洞の分布と非結核性抗酸菌症化学療法が空洞経過に与える影響を画像により検討した。

対象と方法

筆者らが所属する2病院の2008年以降外来継続受診中の肺MAC症501例中、治療として外科手術を行った33例を除外し、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会の推奨するrifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM) からなる標準的化学療法を行い、か

つ経過中2時点以上でCT画像を追跡可能な47例56個の空洞を対象とした。空洞は、嚢胞や気管支拡張の一部分との混同を避けるため、壁厚1 mm以上の肺野の孤立した円周画像で拡張気管支との明らかな連続がないものとした。

これらに対し以下の2つの検討を行った。

(1) 肺MAC症の空洞分布について、化学療法開始時に近い時期のCT画像上にて空洞の属する区域を同定し、区域ごとの頻度を計測した。なおこの際、左上葉S¹⁺²a, bは右S¹と相同としS¹と表記し、左S¹⁺²cを右S²と相同としS²と表記し左右を合計して表示した。対照として、2010年に複十字病院を受診した初診の菌陽性肺結核につき、初診時に近いCT画像を得られる80例173個の空洞について同様の計測を行った。

(2) 肺MAC症の空洞の大きさを空洞外径の最大値と最小値の平均値として計測、化学療法開始時に近いCT画像と最近のCT画像について同一空洞の経過と経過日数の算出を行った。空洞推移の場合、右上葉にある場合はupper lobe group, 中葉・下葉にある場合をlower lobe group, 左肺は舌区と下葉をlower lobe group, それ以外を

¹公益財団法人結核予防会複十字病院, 公益財団法人結核予防会結核研究所, ²独立行政法人国立病院機構東京病院放射線科

連絡先: 倉島篤行, 公益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: kurashimaa@fukujuji.org)

(Received 26 Aug. 2011/Accepted 11 Oct. 2011)

upper lobe groupに属するものとして検討を行った。

これら空洞の計測は著者の2人が独立に計測し、異なった場合は両者計測の平均値を採用した。統計的解析はJMP version 9.2によった。

結 果

(1) 空洞分布について

Fig. 1に示すように、肺MAC症の空洞分布はS¹ 10.2%, S² 34.7%, S³ 20.4%, S⁴ 4.1%, S⁵ 2%, S⁶ 6.1%, S⁷ 0%, S⁸ 4.1%, S⁹ 10.2%, S¹⁰ 8.2%であった。これに対し、菌陽性肺結核初診時の空洞分布はS¹ 41.6%, S² 13.3%, S³ 19.1%, S⁴ 3.5%, S⁵ 2.3%, S⁶ 12.7%, S⁷ 3.5%, S⁸ 3.5%, S⁹ 1.7%, S¹⁰ 1.7%であった。両者の空洞分布についての分散分析ではF値8.95, p値<0.001で有意な差が認められた。すなわち化学療法開始時の肺MAC症空洞分布は、菌陽性結核症の初診時空洞分布とは違いが見られた。

(2) RFP, EB, CAMによる化学療法下の空洞推移

化学療法開始時に近いCTと最近のCTにおける47例56個の空洞平均外径の推移で、全例の平均では空洞平均外径は18.6 mmから15.5 mmと3.1 mmの縮小が見られ、対応のある関係の検定でp値は0.032と有意な差であった。これをupper lobe groupとlower lobe groupに分けて検討すると (Fig. 2), upper lobe groupでは0.93 mmの縮小に対してlower lobe groupでは6.72 mmの縮小で、両群間ではp値0.047で有意な差が見られた。すなわちRFP, EB, CAMによる肺MAC症の標準的な化学療法は有意に空洞の縮小をもたらし、かつ上葉に比し中葉または下葉に存在する空洞に対してその効果は有意に大きかった。

考 察

抗酸菌症にとって空洞の存在は、好気的環境による増殖菌量の増大、内腔面への薬剤の到達低下、肺内他領域

への散布源となる、など治癒への大きな阻害要因である¹⁾²⁾。RFP登場以降の抗結核化学療法においても空洞の存在は再発の高リスクであり³⁾、多剤耐性結核症では今日においても空洞病巣には基本的に摘除以外に有効な治療手段はない。肺MAC症においても空洞は除菌⁴⁾や再排菌⁵⁾に大きな影響をもつことが指摘されてきた。

今回のわれわれの検討では、化学療法開始に近い時期の肺MAC症肺内での空洞分布は肺結核症に比し、S¹よりS²に多く、S⁶には少なく、S⁹, S¹⁰で多い傾向が認められた。

肺結核初感染病巣の位置は全肺葉に頻度の差がなく分布するが、二次結核発症時は血行性あるいは管内性に散布した肺尖部病巣から始まり、apico-caudalに進展することが知られている。この病変局在の理由については多くの議論があるが⁶⁾、今日ではペルー高地結核疫学調査などから肺内酸素不均等分布の影響とする説が有力である⁷⁾。

二次結核症空洞病変は、発症直後の病巣よりやや時間を経過したものであり、その部位は二次結核発症時病巣より肺全体に進展拡散する下流に位置すると考えられる。肺結核空洞の肺内分布について区域レベルまでの局在を明らかにした過去の検討は少なく、検索した範囲では268個の空洞をステレオX線装置で検討したSweanyなどの報告⁸⁾、剖検例から684個の空洞局在を検討した島村の報告がある⁹⁾。われわれのCT画像による結核症空洞の肺内分布はS¹の比率がかなり高い点でこれらの報告と異なるが、Sweanyなどの検討はsingle cavityのみを対象とし、発病から比較的短い時期で検討しているが、1930年代のX線装置での小空洞検出能力には問題があるであろうし、島村の剖検肺での検討では肺結核発症時からの時間経過の影響を無視できないと考えられる。

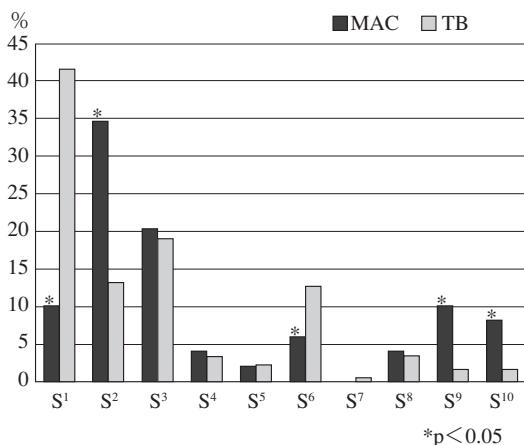


Fig. 1 Frequency of initial cavities location according to pulmonary segments

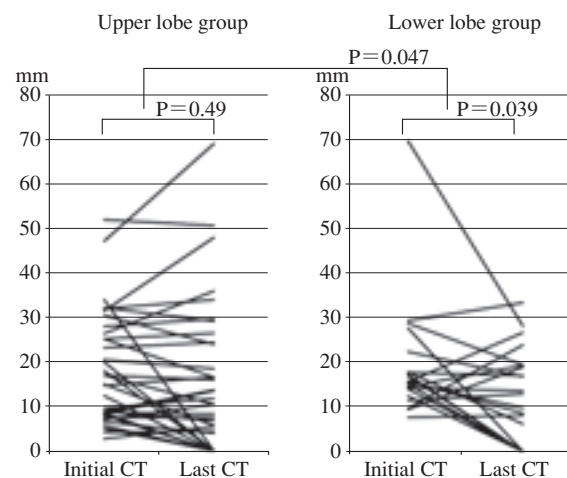


Fig. 2 The course of cavity diameter in the upper lobe group and in the lower lobe group

	MAC (21.8 m mean observation period)	TB (36 m mean observation period)
Shrinking	32 (56.1%)	261 (53.6%)
Same size	1 (0.2)	113 (39.2)
Enlargement	24 (42.1)	35 (7.1)

Tanaka S, Matsumoto M, Mokuno J, et al: The clinical observation on 514 cavities.
Recent advances in tuberculosis research. 1956 ; 5 : 193-196.

Fig. 3 Course of MAC cavities and TB cavities (the era of used SM, INH, PAS)

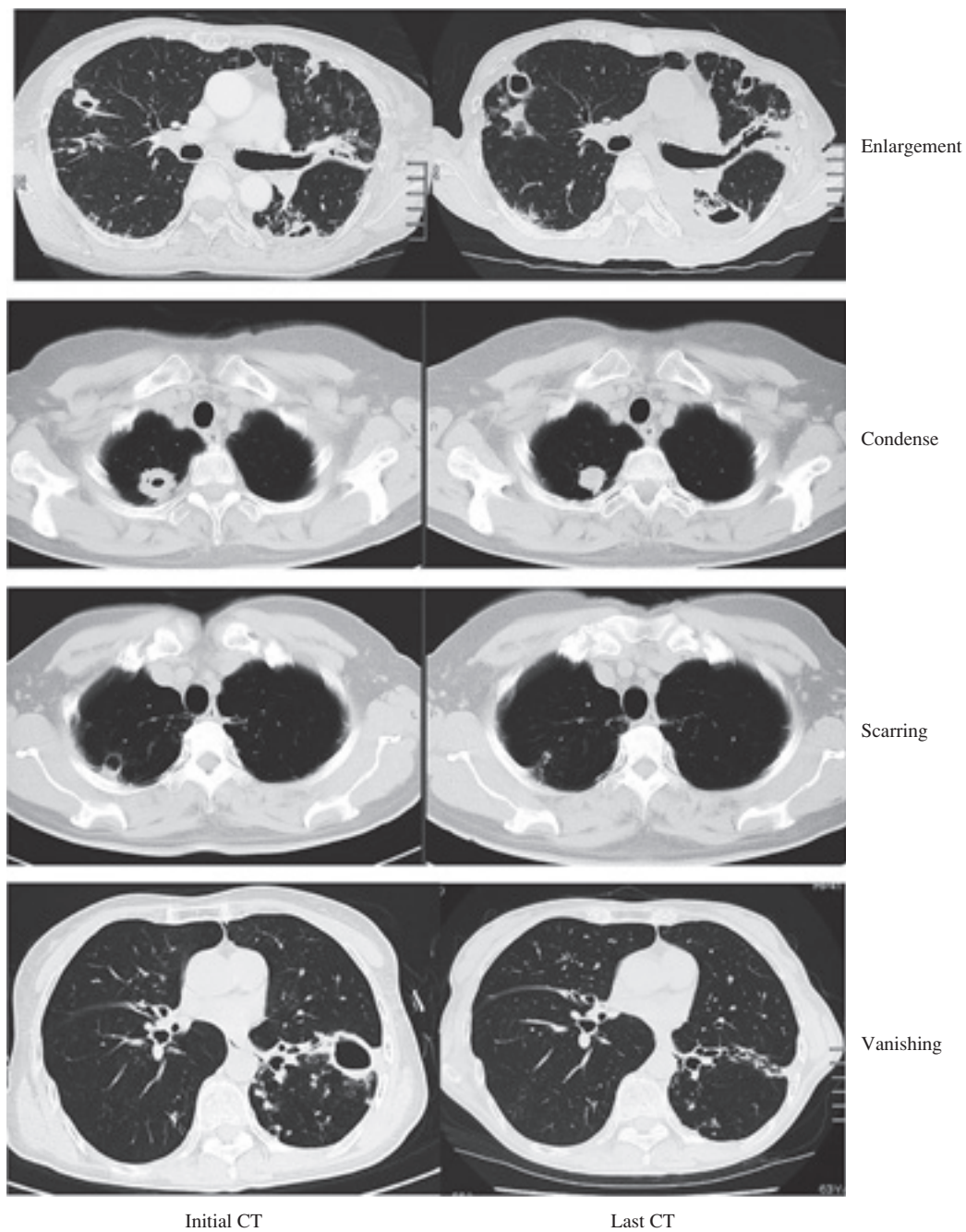


Fig. 4 Variety of the cavities course

なお、空洞ではないが、二次結核発病時の初発病巣が肺尖部そのものなのか、あるいは鎖骨下領域にあるのかは1920年代に激しい論争的であったとされるが¹⁰⁾、その後からは最近のWoodringなどの区域レベルでの分布検討に至るまで、初発病巣はS'領域 (apical segment) に最も多いと認められている¹¹⁾。

肺MAC症初期病巣分布がなぜ中葉舌区に多いのかは依然不明であるが、下出は中葉舌区型肺MAC症では結核症と異なり、病巣は概ね中葉舌区に始まり上葉へ進展

することを指摘している¹²⁾。肺MAC症空洞の分布は、図示したように意外に中葉舌区そのものには多くなく、むしろ肺内での病変拡散方向を反映していると思われた。

肺内での生理的状態の局在についてはWestの有名な業績があるが、肺尖部から肺底部までの高さに応じ換気・血流比が異なることにより、組織pH等の微小環境が異なることが指摘されている¹³⁾。他方、同じ抗酸菌でも結核菌と非結核性抗酸菌では至適発育pHは異なることが指摘されており¹⁴⁾、これらが肺MAC症での病巣分布局

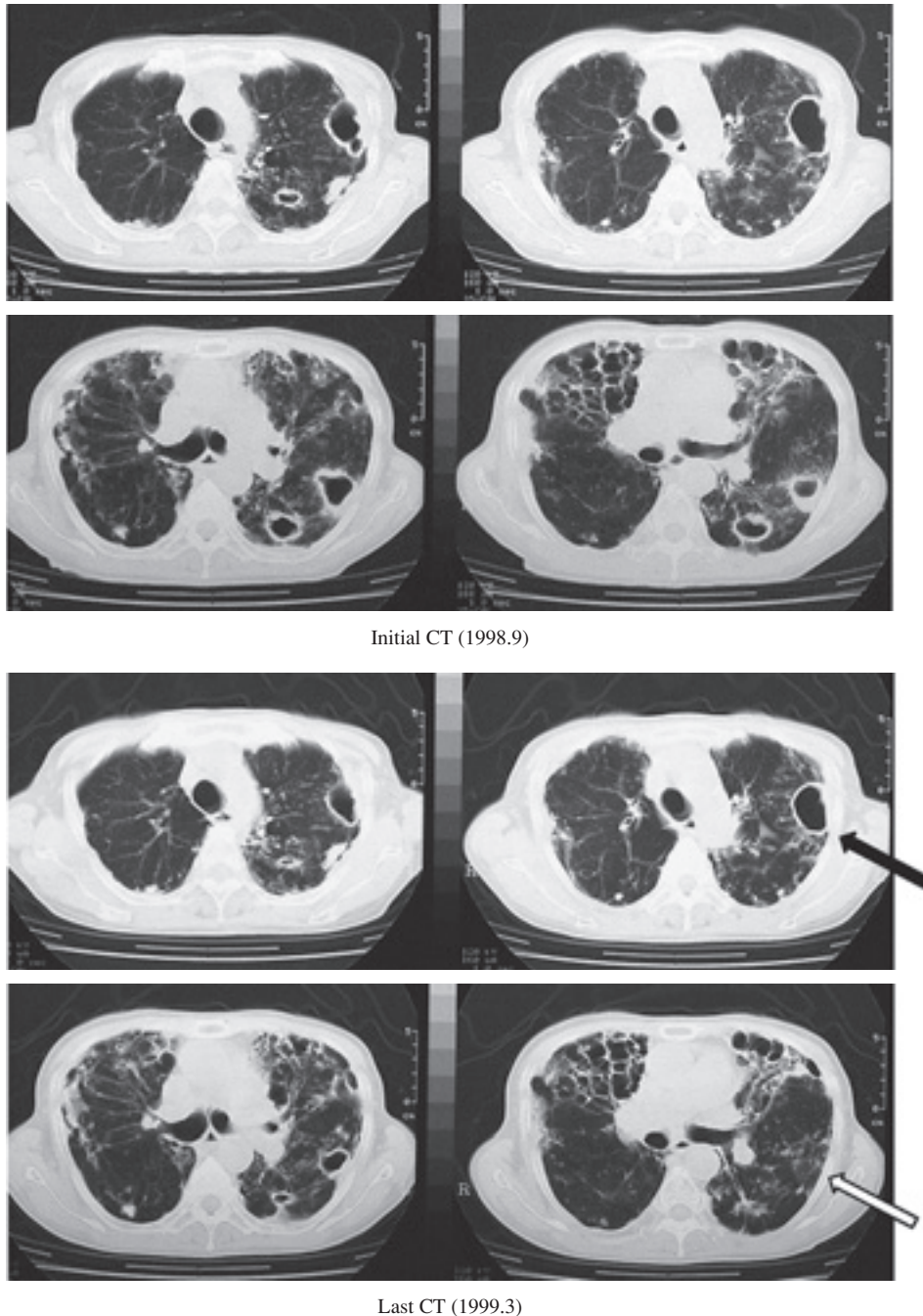


Fig. 5 The difference of cavity reduction at the location belonging to the upper lobe or the lower lobe in the same case. The filled arrow shows the upper lobe cavity which size unchanged. The open arrow indicates the lower lobe cavities which disappearing.

在に影響を与えているかもしれない。

次に空洞の推移について検討する。

Fig. 3に示すように、肺MAC症空洞は平均観察期間22カ月後で縮小は56.1%、不変は0.2%、拡大は42.1%であった。これは1954年に肺結核空洞554個の転帰を検討した田中などの平均観察期間36カ月後で縮小が53.6%、不変が39.2%、拡大が7.1%という結果と比べると¹⁵⁾、縮小はほぼ同率だが拡大はかなり多く、現代の肺MAC症化学療法の空洞病変に対する効果はstreptomycin (SM), isoniazid (INH), para-amino-salicylic acid (PAS)時代の結核化学療法に劣ると考えられた。安平などは肺結核空洞の転帰を癒痕化、充実、薄壁化、縮小、不変、硬化、拡大と分類しており¹⁶⁾、肺MAC症でもほぼ同様の転帰を認めた (Fig. 4)。

空洞の推移をupper lobe groupとlower lobe groupと分けて検討すると、Fig. 2のようにlower lobe groupで有意に縮小頻度が高かった。なお、化学療法開始時でのupper lobe groupの空洞平均外径は19.3 mm、lower lobe groupでの空洞平均外径は18.2 mmで、両者間に有意差はなかった。空洞縮小例での平均経過日数はupper lobe groupで888.8日、lower lobe groupで464.1日で、やはり下方で有意に短かった。また、Fig. 5に見られるように、同一例で同時に上方と下方に空洞を認める例は明らかに下方で縮小がより顕著に認められた。今回検討例中、空洞の完全消失例は14例であり、その平均経過日数は971日であり、upper lobe groupでの1138.9日に対しlower lobe groupでは775日であり、有意差はないがlower lobe groupのほうが短い傾向が見られた。

一般に結核症の場合は、上葉の空洞が先行し中下葉の空洞はより新鮮であり化学療法へのresponseがより良好であるという仮説が成り立ちそうであるが、肺MAC症の場合は、病巣の進展軸が中下葉から上葉にということは少なからずあり¹²⁾、結核症と同一には考えられない。

今回検討例中、upper lobe groupとlower lobe groupに同時に空洞を認めたのは2症例のみで、それも初診時から上下に空洞を認め、その新旧の検討は不可であった。この2例以外はすべて上下どちらかの方に空洞が存在した例であり、画像のみで空洞の新旧を判定するのは不可であった。これらで観察されるlower lobe groupでより化学療法効果が優越しているように見える理由は、既述のWestの説に従えば肺尖部と下葉での血流の比は10倍以上であり¹³⁾、それによる薬剤到達量の差などが可能性としてあがるが、今のところ不明である。

文 献

1) Canetti G: Present aspect of bacterial resistance in tuber-

- culosis. Am Rev Respi Dis. 1965 ; 92 : 687-703.
- 2) Palaci M, Dietze R, Hadad DJ: Cavitory disease and quantitative sputum bacillary load in case of pulmonary Tuberculosis. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 4064-4066.
- 3) The TB trials consortium: Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. Lancet. 2002 ; 360 : 528-534.
- 4) 白井正浩, 早川啓史, 中野泰克, 他: 肺Mycobacterium avium complex 感染症の予後に関する検討. 日呼吸会誌. 2004 ; 42 (10) : 875-879.
- 5) 倉島篤行, 長山直弘: 肺MAC症の治療—再排菌例の検討. 第80回総会シンポジウム「非結核性抗酸菌症の治療」. 結核. 2006 ; 81 : 38-41.
- 6) Goodwin RA, Des Prez RM: Apical localization of pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary histoplasmosis, and progressive massive fibrosis of the lung. Chest. 1983 ; 83 : 801-805.
- 7) Rustand TR, Sherrid AM, Minsh KJ: Hypoxia: a window into Mycobacterium tuberculosis latency. Cellular Microbiology. 2009 ; 11 : 1151-1159.
- 8) Sweany HC, Cook CE, Kegerreis R: A study of the position of primary cavities in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc. 1931 ; 24 : 558-582.
- 9) 島村喜久治: 「結核性空洞の断層写真」. 金原出版, 東京, 1956, 2.
- 10) 岩崎龍郎: 「結核の病理」. 保健同人社, 東京, 1951, 151-157.
- 11) Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, et al.: Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJR. 1986 ; 146 : 497-506.
- 12) 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.
- 13) West JB, Dollery CT: Distribution of blood flow and ventilation perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO₂. J Apple Physiol. 1960 ; 15 : 405-410.
- 14) Kindholm-Levy PJ, Heifets LB: Clofazimine and other rimino-compounds: minimal inhibitory and minimal bactericidal concentrations at different pHs for Mycobacterium avium complex. Tubercle. 1988 ; 69 : 179-186.
- 15) 田中伸一, 松本光雄, 李野寿一, 他: 化学療法による空洞 (514個) の臨床的推移. 結核研究の進歩. 1956 ; 14 : 193-196.
- 16) 安平公夫, 小原幸信: 充実性空洞—肺結核の特殊な諸問題. 「結核全書」第1版, 藤田真之助, 岩崎龍郎, 北本治, 他. 金原出版, 克誠堂出版, 東京, 1959, 70.

Original Article

DISTRIBUTION OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX (MAC) DISEASE CAVITIES AND THEIR COURSE UNDER CHEMOTHERAPY¹Atsuyuki KURASHIMA and ²Mitsuko HORIBE

Abstract The presence of a cavitory lesion is important factor for pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) treatment.

[Purpose] Clarify the location of pulmonary MAC cavities and the changes of these cavities.

[Material & Methods] We observed the location of 56 cavities in 48 patients with pulmonary MAC on computed tomography (CT) images and evaluated the changes in the external diameter of these cavities before and after treatment with a regimen of rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and clarithromycin (CAM).

[Results] These pulmonary MAC cavities were significantly frequently located in segments S², S³, S⁹, and S¹⁰, and their distribution was different from that of pulmonary tuberculosis at the patients' initial visit. Examination of the external diameters of these cavities after chemotherapy showed that 42.1% of cavities expanded, 0.2% were unchanged, and 56.1% shrank. The mean diameter of the cavities decreased significantly (by 3.1 mm) after chemotherapy.

The mean size of the cavities in the upper lobe did not differ from the mean size of the cavities in the lower lobe before chemotherapy; however, the reduction in cavity size was significantly higher in the lower lobe cavities. In 14 cases, the cavities disappeared under the standard chemotherapy regimen in an average of 971 days, and there was a tendency for lower lobe cavities to disappear more rapidly.

Key words: *Mycobacterium avium* complex (MAC), Chemotherapy, Cavity, Tuberculosis, Distribution

¹Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Radiology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)