

肺非結核性抗酸菌症に合併した胸膜炎の臨床的検討

佐渡 紀克 中村 保清 北 英夫

要旨：〔目的〕肺非結核性抗酸菌（NTM）症による胸水貯留例の報告は少なく、またその頻度に対する報告も少ない。そこで当院で経験した症例を報告する。〔対象〕2009年1月から2014年1月までに当院を受診した肺NTM症患者116人について検討した。〔結果〕NTMによる胸膜炎と診断した症例は7例、6.0%であった。7例中6例がMAC症で1例は*M. abscessus*であった。既往歴としては、潰瘍性大腸炎、ステロイド内服加療を受けている関節リウマチ、網膜色素変性症の患者がそれぞれ1例ずつみられた。胸水検査は7例で施行された。胸水の抗酸菌塗抹陽性例は認めなかったが、4例で抗酸菌培養陽性であり、その全例がMACであった。また7例中4例で胸水はリンパ球優位であった。胸水中ADA値の平均は86 U/mlで、7例中5例でADAが50 U/ml以上であった。5例においては気胸の合併を認めていた。胸水貯留を認めた7例中5例でNTMに対する抗菌薬による治療が行われ、その全例で胸水の減少、あるいは消失が認められた。〔結論〕NTM胸膜炎の実態を明らかにするため、さらなる症例の蓄積が必要である。

キーワード：非結核性抗酸菌症，胸膜炎，気胸

緒 言

結核性胸膜炎と比較し非結核性抗酸菌（NTM）による胸膜炎は頻度が低いとされている。その理由としてNTMは、塵埃、土壌、水などの環境常在菌であるため減感作が自然に成り立ち、アレルギー機序が起こりにくいと考えられている¹⁾。そのため肺NTM症による胸水貯留例の報告は散見されるものの、その頻度に対する報告は少なく不明な点が多い。気胸を合併した胸水貯留例については報告を散見するのみである。

われわれはNTM症による胸水貯留例および気胸合併例の実態を明らかにすることを目的とし、当院を受診した肺NTM症患者116人のうち、胸水貯留を認めた12例を抽出し、そのうち肺NTMにて胸膜炎をきたした胸水貯留例7例について、患者の特性、胸水の性状、治療の反応、画像所見を検討した。

対象と方法

2009年1月から2014年1月までに当院を受診した肺

NTM症患者116人のうち、肺NTM症による胸膜炎例、さらに胸膜炎に気胸を合併した症例について検討した。肺NTM症の診断は、日本結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準である臨床的基準、細菌学的基準に基づいて診断した。これらの症例において患者の特性、胸水の性状、治療の反応や画像所見につき検討した。当院を受診した肺NTM症患者のうち、胸部X線写真で胸水貯留所見のある患者を12例抽出した。それらの中で、両側胸水貯留例は心不全や肝疾患など他の疾患から由来する可能性が否定できないために除外した。片側の胸水貯留例において、他の疾患が除外でき、NTM症の病状や胸水の性状、治療に対する反応をはじめとした臨床経過から、NTM症による胸膜炎と診断できた症例7例を選んだ。それらの症例において患者の特性、胸水の性状、治療の反応、画像所見について検討した。

結 果

肺NTM症に合併した胸水貯留例は12例であった（Table）。そのうち、他疾患によると考えられる胸水貯

Table Pleural effusion accompanied by nontuberculous mycobacteriosis

Case	Smoking history	Mycobacterium species	Diagnosis of NTM	Pneumo-thorax	Pleural effusion	Diagnosis of P.E	Mycobacterium smear in P.E	Mycobacterium culture in P.E	Color of P.E
1	77F never	<i>M. abscessus</i>	2012/7	○	Right	2012/5	—	—	Clear yellow
2	66M 45 pack-year	<i>M. avium</i>		○	Left	2008/8	—	—	Slightly bloody
3	74M 61.3 pack-year	<i>M. avium</i>	2010/3	○	Left	2010/3	—	○	Turbid yellow
4	81F never	<i>M. avium</i>	2009/1	×	Left	2011/2	—	—	Clear yellow
5	72F never	<i>M. avium</i>	2009/1	○	Right	2008/12	No examination	No examination	No examination
6	58F never	<i>M. avium</i>	2009/8	×	Left	2012/9	—	○	Turbid yellow
7	100F never	<i>M. avium</i>	2005	○	Right	2008/5	—	○	Clear yellow
8	78F never	MAC	2010/6	○	Right	2012/12	—	○	Clear yellow
9	75M never	<i>M. avium</i>	2009/2	×	Left	2009/1	—	—	Turbid yellow
10	96F never	<i>M. intracellulare</i>	2008/3	×	Bilateral	2010/2	No examination	No examination	No examination
11	72F never	<i>M. intracellulare</i>	2009/12	×	Right	2013/11	No examination	No examination	No examination
12	91F never	<i>M. avium</i>	2008/10	×	Bilateral	2010/6	No examination	No examination	No examination

	Mycobacterium in sputum	ADA in P.E (U/ml)	Lymph % in P.E	Medication	Change in P.E after treatment	Type	Cause of P.E
1	Smear positive (gaffky 2)	123.7	94	INH, EB, RFP	Disappear	Fibrocavitary	NTM
2	Culture positive	18	35	No treatment	No treatment	Nodular/bronchiectatic	NTM
3	Culture positive	124.9	96	CAM, EB, RFP, SM	Decrease	Nodular/bronchiectatic	NTM
4	Smear positive (gaffky 5)	13.2	16	No treatment	No treatment	Fibrocavitary	NTM
5	Smear positive (gaffky 3)	No examination	No examination	No treatment	No treatment	Fibrocavitary	Unclear
6	Culture positive	148	100	CAM, EB, RFP, SM, LVFX	Decrease	Nodular/bronchiectatic	NTM
7	Culture negative	83.6	94	LVFX, CAM	Disappear	Nodular/bronchiectatic	NTM
8	Culture positive	90.6	39.3	CAM, EB, RFP	Decrease	Nodular/bronchiectatic	NTM
9	Culture positive	11.7	79	No treatment	No treatment	Fibrocavitary	Bacterial
10	Smear positive (gaffky 3)	No examination	No examination	No treatment	No treatment	Nodular/bronchiectatic	Bacterial
11	Smear positive (gaffky 2)	No examination	No examination	LVFX, CAM, EB, RFP		Fibrocavitary	Bacterial
12	Culture positive	No examination	No examination	CAM		Nodular/bronchiectatic	Heart failure

P.E: pleural effusion

留例（症例9, 症例10, 症例11, 症例12）を除外した。症例9, 症例10, 症例11は細菌感染中に片側胸水が出現し, 抗生剤の投与にて消失したことから除外, 症例12は両側胸水, 心嚢水貯留, BNP高値であること, 利尿剤で反応したことから心原性胸水と考え除外した。また, 肺NTM症と断定できない症例（症例5）を除外した。

肺NTMによる胸水貯留と診断された患者は7例, そのうち気胸を合併した胸膜炎例は5例であった。それらの患者の特性について, Tableに示した。7例中6例はMAC症（5例は*M. avium*）, 1例で*M. abscessus*と診断された。胸水貯留例では*M. avium*が大半を占めたが, これは当院のNTM症例116例のうち73例が*M. avium*であり*M. intracellulare*よりも多く診断されていたことが原因と考えられる。また7例中5例が女性, 2例が男性であった。既往歴としては, 潰瘍性大腸炎（症例1）, ステロイド内服加療を受けている関節リウマチ（症例4）, 網膜色素変性症（症例7）の患者がそれぞれ1例ずつみられた。胸水検査は胸水貯留例7例のうち全例において施行されていた。色調は黄色胸水が6例, 淡血性胸水が1例であ

った。胸水の抗酸菌塗抹陽性例は認めなかったが, 胸水検査が行われた7例中4例で抗酸菌培養陽性であり, その全例がMACであった。また7例中4例でリンパ球優位の胸水を認めた。胸水中ADA値の平均は86 U/mlで, 7例中5例でADAが50 U/ml以上であった。

胸水貯留を認めた7例中5例でNTMに対する抗菌薬による治療が行われたが, その全例で胸水の減少, あるいは消失が6カ月以内に認められた。難治性気胸が遷延し, Endobronchial Watanabe Spigot (EWS)を施行した症例を1例認めた。

考 察

肺NTM症による胸膜炎の発症頻度については, Christensenらの*M. intracellulare* 114症例の報告では5%, 市木らの304症例による検討では9例（3%）と報告されている²⁾³⁾。われわれの116人についての検討では7例（6.0%）であった。肺NTM症による胸膜炎の発症頻度についての検討は多くはないものの, 比較的同等の頻度を示していると考えられる。また, NTM胸膜炎に気胸を合

併した胸水貯留例は116人のうち5例(4.3%)であった。気胸を併した胸水貯留例の報告は稀であり、市村らの報告では304例中2例(0.7%)のみで、症例報告を含めてもわれわれの検索しえた範囲では5例のみであった。しかし今回のわれわれの検討においては116例のうち5例と、比較的高い割合で認めた。これはわれわれの症例では、病状の進行により荒蕪肺をきたしている症例が多かったことが要因のひとつと考えられる。気胸を起こした5例のうち胸水から菌が検出された3例についてはNTM症により気胸を併発したことが考えられるが、併存する別の疾患が原因で自然気胸を併発した可能性は否定できないと考えられる。

NTMによる胸膜炎の機序は明らかにされていないが、①肺病変が直接胸膜に波及して胸膜炎を発症する機序、②ブラの破裂などで気胸を併発し、抗酸菌が肺野病変から胸腔内に波及し、胸膜炎を発症する機序、の2つをKotaniらは示している⁴⁾。

また、胸水貯留例7例のうち6例でMACが検出されており、MACの検出が高頻度にみられた。これは、われわれの肺NTM症例116例のうち97例と大部分を肺MAC症が占めていることが多分に影響しているものと考えられた。

胸部画像では、病変の拡がり、肺結核症の学会分類に基づく、3に相当するものが3例、2に相当するものが4例であった。病型はFibrocavitaryが2例、Nodular/bronchiectaticが5例であった。NTM症の病状の進行により荒蕪肺をきたしている症例が多かったが、病変が軽微であるものの病変が胸膜直下にあるために気胸および胸膜炎をきたしたことが推測される症例も認められた。

肺NTM症による胸水貯留例のうち、活動性肺病変を伴わない胸膜炎の報告もみられるが^{5)~8)}、われわれの症例では認めなかった。また胸水中ADA値は7例中5例で50 U/ml以上を示していた。

NTM症による胸膜炎では胸水はリンパ球優位であることが報告されており⁹⁾、われわれの症例でも胸水中の白血球分画でリンパ球が優位である症例を7例中4例認めた。好中球優位である症例は2例認めたが、これらの症例では膿胸や細菌感染の合併も完全には否定できないと考えられる。

胸膜炎を併した7例中5例で抗菌薬治療が行われており、使用薬剤はINH(1例)、EB(4例)、RFP(4例)、CAM(4例)、LVFX(2例)、SM(2例)で、全例で2~4例の薬剤を併用して使用していた。症例1では、*M. abscessus*に対して一般的ではないINH、EB、RFPでの加療がされている。それは臨床的にNTMによる胸膜炎、気胸を疑い加療を開始するにあたり、当初MAC陰性であることまではわかっていたが、菌種の正確な同定には

時間がかかったため、頻度から考え*M. kansasii*を想定しINH、EB、RFPで加療を開始したためである。薬物治療が行われた症例ではすべて、6カ月以内に胸水の減少、あるいは消失を認めた。肺NTM症に対しての抗菌薬の治療効果は必ずしも良好ではなく過去には予後不良の報告も散見されるが、肺NTM症の胸膜炎に対しての治療反応は、われわれの症例においては比較的良好な結果であった。

しかし、NTM症に併した気胸の予後は不良であり、萩原ら¹⁰⁾の16例の検討においては5年強の間に16例中7例の死亡が認められている。われわれの症例6例でも5年以内に3例の死亡が確認されている。これは萩原らも考察しているが、NTMに伴う気胸は荒蕪肺をきたすような重症なNTM症におこることが多いためと考えられる。

ステロイド投与例、血液疾患、腎疾患や糖尿病などの宿主の免疫能の低下をきたす症例がNTM症の胸膜炎の誘因となる可能性が示唆されていたが¹¹⁾、われわれの症例でも、基礎疾患としては潰瘍性大腸炎やステロイド内服中の関節リウマチなど宿主の免疫能の低下をきたす症例を認めていた。

NTM症による胸膜炎の診断は、胸水中からNTMが検出されれば診断は比較的容易である。しかし胸水中から菌が検出されない症例でも、他疾患が原因の胸水貯留が否定でき、胸水中ADA値や白血球分画などから総合的に判断し、NTM症の加療にて胸水が減少した症例を認めた。胸水からNTMが検出されなかった症例に対してのNTM胸膜炎のはっきりとした診断基準はないが、これらの症例は臨床的にはNTMによる胸膜炎と考えられた。

今までのNTM症による胸膜炎の報告例では、胸水中からのNTMの検出を認めた症例の報告が比較的多いが、胸水中からNTMが検出されていない症例においても、加療により治療効果が得られた症例も認められている。臨床的に判断した例も含めると、報告例以外にもNTM症による胸膜炎症例はさらに多いことが考えられる。肺NTM症による胸水貯留例について頻度や患者や胸水の特長、臨床像など、さらなる検討および症例の蓄積が必要と考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 神宮浩之, 豊田恵美子, 小林信之: 胸水貯留を認めた肺 *Mycobacterium kansasii* 症の1例. 結核. 2004; 79: 397-400.

- 2) Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al.: Pulmonary Manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. *AJR*. 1979 ; 133 : 59-66.
- 3) 市木 拓, 植田聖也, 渡邊 彰, 他: 胸膜炎を合併した肺非結核性抗酸菌症の検討. *日呼吸会誌*. 2011 ; 49 : 885-889.
- 4) Kotani K, Hirose Y, Endo S, et al.: Surgical treatment of atypical *Mycobacterium intracellulare* infection with chronic empyema: A case report. *J Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2005 ; 130 : 907-908.
- 5) Okada Y, Ichinose Y, Yamaguchi K, et al.: *Mycobacterium avium-intracellulare* pleuritis with massive pleural effusion. *Eur Respir J*. 1995 ; 8 : 1428-1429.
- 6) 川本 仁: 右胸水で発症した *Mycobacterium avium* complex 症の一例. *日呼吸会誌*. 2000 ; 38 : 706-709.
- 7) Nagaia T, Akiyama M, Mita Y, et al.: *Mycobacterium avium* complex pleuritis accompanied by diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 ; 48 : 99-104.
- 8) Yanagihara K, Tomono K, Sawai T, et al.: *Mycobacterium avium* complex pleuritis. *Respiration*. 2002 ; 69 : 547-549.
- 9) Gribetz AR, Damsker B, Marchevsky A, et al.: Nontuberculous mycobacteria in pleural fluid. Assessment of clinical significance. *Chest*. 1985 ; 87 : 495-498.
- 10) 萩原恵里, 椎原 淳, 榎本崇広, 他: 気胸を合併した非結核性抗酸菌症16例の臨床的検討. *日呼吸会誌*. 2010 ; 48 : 104-107.
- 11) 石黒 卓, 高柳 昇, 齊藤大雄, 他: *Mycobacterium avium* complexによる胸膜炎の2例. *日呼吸会誌*. 2010 ; 48 : 151-156.

————— Original Article —————

CLINICAL ANALYSIS OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTION COMPLICATED BY PLEURISY

Toshikatsu SADO, Yasukiyo NAKAMURA, and Hideo KITA

Abstract [Objective] There are few reports describing pleurisy caused by nontuberculous pulmonary mycobacteriosis; in addition, there are few reports describing the frequency of cases.

[Method] We retrospectively studied 116 consecutive cases of nontuberculous mycobacteriosis occurring between January 2009 and January 2014.

[Result] Of these, 7 patients (6.0%) were diagnosed with pleuritis caused by nontuberculous pulmonary mycobacteriosis. One patient each had a history of ulcerative colitis, rheumatoid arthritis treated with steroids, and retinitis pigmentosa. Pleural effusion was examined in all 7 cases. In addition, nontuberculous mycobacteria were cultured from pleural effusion in 4 of the 7 cases; all were cases of *Mycobacterium avium* complex infection. The mean adenosine deaminase level in pleural effusion was 86 U/mL, and in 5 out of 7 cases, the

adenosine deaminase level was greater than 50 U/mL. Pneumothorax occurred with pleuritis in 5 cases. Pleuritis was treated with NTM therapy in 5 cases, and pleural effusion decreased or cleared completely in all cases.

[Conclusion] To reveal pleurisy accompanied by nontuberculous mycobacteriosis, further consideration is needed.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, Pleurisy, Pneumothorax

Takatsuki Red Cross Hospital

Correspondence to: Toshikatsu Sado, Takatsuki Red Cross Hospital, 1-1-1, Abuno, Takatsuki-shi, Osaka 569-1045 Japan. (E-mail: toshsado@gmail.com)