

緑膿菌感染合併肺 *Mycobacterium avium* complex 症患者の臨床的特徴の検討

^{1,2}本間 千絵 ¹萩原 恵里 ¹新谷 亮多 ¹奥田 良
¹関根 朗雅 ¹北村 英也 ¹馬場 智尚 ¹小松 茂
¹小倉 高志

要旨：〔目的〕緑膿菌感染合併肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の臨床的特徴を明らかにするため、後方視的に非緑膿菌感染合併肺 MAC 症患者と比較検討を行った。〔対象と方法〕2012年度から2015年度までに当院に初診し、肺 MAC 症と診断された患者322人のうち緑膿菌感染合併患者41人(12.7%)を対象とし、後方視的に非緑膿菌合併患者と臨床像を比較検討した。〔結果〕緑膿菌感染合併肺 MAC 症患者は非合併肺 MAC 症患者と比べ、統計的に有意に、より低いBody Mass Index (18.7±2.9, $p<0.05$)、CTにおける病変がより広範囲 ($p<0.05$) で、他一般細菌の同時検出が多くみられた (68.3%, $p<0.05$)。年齢 (71.3±7.9)、CTにおける下葉への拡がり (86.5%) や MAC 抗体陽性率 (82.6%)、他非結核性抗酸菌の検出 (14.6%)、クラリスロマイシン耐性 (2人, 13.3%)、死亡率 (3人, 7.3%) について有意差はみられなかったが、緑膿菌感染合併肺 MAC 症患者に多い傾向がみられた。〔考察〕肺 MAC 症に緑膿菌感染を合併する場合、空洞の有無よりも病変の拡がりおよび、より低いBody Mass Index が関連した。緑膿菌感染合併肺 MAC 症患者は一般細菌との混合感染、他非結核性抗酸菌の同時検出がより高頻度に認められ、緑膿菌検出は複数菌の混合感染の指標になる可能性、また予後もより悪い可能性が示唆された。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺 MAC 症、緑膿菌感染

緒 言

非結核性抗酸菌症は慢性、難治性の経過をたどることが多いが、臨床経過や治療法等明らかにされていないことも多い。近年世界的に非結核性抗酸菌症は増加傾向を示し、本邦でも非結核性抗酸菌症、中でも大多数を占める *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は増加している¹⁾。また、肺 MAC 症はしばしば他の微生物との合併感染を生じ、宿主因子とともに気管支拡張症の炎症増悪、進行に関係する²⁾。

以前より肺 MAC 症の予後不良因子として、発症時高齢、低Body Mass Index (BMI)、空洞の存在、クラリスロマイシン (CAM) 耐性が知られている^{3)~5)}。一方、非嚢胞性線維症による気管支拡張症患者では、年齢、低BMI

に加え気管支拡張の拡がりや低1秒量、緑膿菌感染合併、一般細菌合併等が予後不良、重症化因子として報告され⁶⁾⁷⁾、緑膿菌感染合併は同疾患の死亡率を3倍上昇させる⁸⁾。

予後因子、重症化因子として重要である緑膿菌感染と気管支拡張症を有する患者のMAC合併は、過去に報告があり⁹⁾¹⁰⁾、MACを合併する患者は緑膿菌を合併しにくいとされる一方⁹⁾¹¹⁾、MACが頻回に検出される気管支拡張症患者のほうが、MACを合併しない気管支拡張症患者よりも緑膿菌合併が高率だったとされる報告もみられる¹⁰⁾。しかし肺 MAC 症患者に限った緑膿菌感染合併に関する臨床的特徴に関する報告は少ない。

今回の研究では、緑膿菌感染合併肺 MAC 症患者における臨床的特徴を明らかにするため、非緑膿菌感染合併

¹神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科、²現：川崎市立多摩病院救急災害医療センター

連絡先：本間千絵，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科，〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1 (E-mail: chie_homma0209@yahoo.co.jp)

(Received 24 Jun. 2017/Accepted 11 Dec. 2017)

肺MAC症患者の臨床的特徴と、後方視的に比較検討を行った。

対象・方法

(1) 評価期間・患者選択

2012年4月から2016年3月までに神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科を初診し、肺MAC症と診断された患者322人のうち緑膿菌感染合併患者41人(12.7%)を対象とした。基準として、①2回以上の喀痰・胃液陽性¹²⁾もしくは1回以上の気管支洗浄液陽性患者、②1回の喀痰に加えMAC抗体陽性¹³⁾でかつ胸部CT検査所見から非結核性抗酸菌症に矛盾しないと判断された患者とした。緑膿菌感染合併肺MAC症患者については1回以上の喀痰検査で緑膿菌の検出が確認できたものとし、喀痰の質は問わないこととした。緑膿菌の検

出時期に関しては、①同日の喀痰で抗酸菌とともに一般細菌を採取し緑膿菌が検出されたもの、②肺MAC症の治療中に抗酸菌が持続的に排菌されている状況下で緑膿菌が検出され始めたもの、もしくは、③画像から肺MAC症を疑い検査を行っていたが検出されず最初に緑膿菌が検出され、後からMACが検出された患者も対象に組み入れた。胸部CTが撮影されていない患者(3人)は除外した。

(2) 評価項目

患者背景(性別、年齢、BMI、喫煙歴、既往疾患、呼吸器基礎疾患、主訴、受診動機)、画像所見についてはNodular-bronchiectasis (NB)型/Fibro-cavitary (FC)型/孤立結節影型、CTにおける病変の拡がり、気管支拡張の程度、肺葉の拡がりを、検査所見についてはGaffky号数(集菌法)、MAC抗体価(抗体価0.7 U/ml以上を陽性

Table 1 Patient characteristics

| | MAC w/o <i>P.aeruginosa</i> n=278 | MAC w/ <i>P.aeruginosa</i> n=41 | p-value |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Sex: Male/Female | 60/218 | 8/33 | p=0.84 |
| Age | 68.5±10.9 | 71.3±7.9 | p=0.11 |
| Body Mass Index, kg/m ² | 19.8±2.8 | 18.7±2.9 | p<0.05 |
| Smoking status | | | |
| current or former/never/unknown | 64/206/8 | 10/25/6 | p=0.53 |
| Underlying respiratory disease ^{a)} | 75 (27.0) | 17 (41.5) | p=0.07 |
| None or bronchiectasis | 208 (74.8) | 24 (58.5) | |
| History of tuberculosis | 25 (9.0) | 7 (17.1) | |
| Interstitial pneumonia | 18 (6.5) | 3 (7.3) | |
| COPD (emphysema/chronic bronchitis) | 10 (3.6) | 1 (2.4) | |
| Lung cancer | 10 (3.6) | 2 (4.9) | |
| Bronchial asthma | 10 (3.6) | 0 | |
| Collagen disease | 5 (1.8) | 2 (4.9) | |
| Asbestosis related lung disease | 1 (0.4) | 1 (2.4) | |
| Cystic lung disease | 1 (0.4) | 1 (2.4) | |
| Sinobronchial syndrome | 2 (0.7) | 0 | |
| Tuberculosis | 1 (0.4) | 0 | |
| Sarcoidosis | 0 | 1 (2.4) | |
| Chief complaint ^{a)} | | | p=0.87 |
| None or abnormal shadow | 119 (33.9) | 17 (34.0) | |
| Cough | 77 (21.9) | 12 (24.0) | |
| Sputum | 71 (20.2) | 7 (14.0) | |
| Sputum or haemoptysis | 25 (7.1) | 7 (14.0) | |
| Dyspnea or wheezing | 23 (6.6) | 5 (10.0) | |
| Fever | 13 (3.7) | 0 | |
| Follow up | 7 (2.0) | 0 | |
| Loss of body weight | 5 (1.4) | 1 (2.0) | |
| Fatigue | 3 (0.9) | 0 | |
| Loss of appetite | 2 (0.6) | 0 | |
| Chest pain | 2 (0.6) | 1 (2.0) | |
| Throat pain | 1 (0.3) | 0 | |
| Pneumothorax | 1 (0.3) | 0 | |
| Muscle weakness | 1 (0.3) | 0 | |
| Palpitation | 1 (0.3) | 0 | |

MAC: *Mycobacterium avium* complex *P.aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

Each value represents mean ±SD or number of patients (%).

a) Duplicated.

とした), MAC抗体陽性率を, 細菌学的特徴については他一般細菌・真菌, 他非結核性抗酸菌症の検出の有無(経過中一度でも検出のみられた場合を組み入れた)を, 治療・転帰〔治療内容, CAM耐性率(MIC \geq 32を耐性とした), 菌陰性化の有無, 死亡率, 転帰〕を設定し, それぞれ比較検討を行った。

(3) 統計学的解析

名義変数はFisherの正確検定もしくはカイ二乗検定, 連続変数はt検定を用いた。 $p<0.05$ を有意とした。

(4) 倫理問題

本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター臨床研究倫理委員会に承認された(KCRC-17-0005)。

結 果

(1) 患者背景 (Table 1)

緑膿菌感染合併肺MAC症患者は非合併肺MAC症患者と比べ, 有意により低いBMIであった(18.7 \pm 2.9 vs. 19.8 \pm 2.8, $p<0.05$)。年齢(71.3 \pm 7.9 vs. 68.5 \pm 10.9, $p=0.11$)、呼吸器基礎疾患の有無(17人[41.5%] vs. 75人[27.0%], $p=0.07$)について有意差はみられなかったが, 緑膿菌感染合併肺MAC症患者で年齢は高く, 呼吸器基礎疾患の合併率が多い傾向がみられた。

(2) 検査・画像所見 (Table 2, 3)

緑膿菌感染合併肺MAC症患者は非合併肺MAC症患者と比べ, 有意に多くの肺葉への拡がりを呈していた(4.8 \pm 1.3 vs. 3.8 \pm 1.8, $p<0.05$)。NB型における下葉への病変の拡がり(32人[86.5%] vs. 179人[72.8%], $p=0.07$)、またMAC抗体陽性率(19人[82.6%] vs. 99人[62.7%], $p=0.07$)について有意差はみられなかったが緑膿菌感染合併肺MAC症患者により拡がりが多くみられ, 陽性率も高い傾向があった。粒状影のみ, もしくは中葉舌区に局限したCT所見は緑膿菌感染合併肺MAC症患者にはみられなかった。抗酸菌塗抹陽性率について差はみられず同等であった(17人[41.5%] vs. 112人[40.3%], $p=1.0$)。

細菌学的特徴については, 他一般細菌の検出が緑膿菌感染合併肺MAC症患者で有意に多くみられ(28人[68.3%] vs. 113人[41.1%], $p<0.05$)、他非結核性抗酸菌症の検出(6人[14.6%] vs. 17人[6.1%], $p=0.10$)について有意差はなかったが緑膿菌感染合併肺MAC症患者に多い傾向にあった。

(3) 治療・転帰 (Table 4)

緑膿菌感染合併肺MAC症患者は非合併肺MAC症患者と比べ, 肺MAC症に対する治療内容や多剤治療後の菌陰性化率については差がみられなかった。CAM耐性率(13.3% vs. 3.3%, $p=0.13$)、また死亡率(7.3% vs. 2.9

Table 2 Characteristics of CT and laboratory findings

| | MAC w/o <i>P.aeruginosa</i> n=278 | MAC w/ <i>P.aeruginosa</i> n=41 | p-value |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|----------|
| NB/FC/nodule/unclassifiable ^{a)} | 246/18/1/13 | 37/2/0/2 | $p=1.0$ |
| Affected lobes | | | |
| Focal | 10 (4.1) | 0 | $p=0.07$ |
| Middle lobe and/or ligula only | 26 (10.6) | 0 | |
| Involving upper lobe not lower lobe | 31 (12.6) | 5 (13.5) | |
| Involving lower lobe | 179 (72.8) | 32 (86.5) | |
| Degree of bronchial dilatation | | | |
| 0: none | 31 (12.6) | 0 | |
| 1: tubular/2: varicose/3: cystic | | | |
| 1 | 108 (43.9) | 21 (56.8) | |
| 2 | 19 (7.7) | 0 | |
| 3 | 9 (3.7) | 2 (5.4) | |
| 1+2 | 28 (11.4) | 9 (24.3) | |
| 1+3 | 24 (9.8) | 2 (5.4) | |
| 2+3 | 7 (2.8) | 2 (5.4) | |
| 1+2+3 | 22 (8.9) | 1 (2.7) | |
| Number of involving lobes 0-6 ^{b)} | 3.8 \pm 1.8 | 4.8 \pm 1.3 | $p<0.05$ |
| Gaffky score | 2.2 \pm 3.1 | 2.3 \pm 3.3 | $p=0.93$ |
| MAC antibody titer ^{c)} , U/ml | 3.46 \pm 3.79 | 3.32 \pm 3.39 | $p=0.87$ |
| Positive rate of MAC antibody ^{d)} | 99/158 (62.7) | 19/23 (82.6) | $p=0.07$ |

Each value represents mean \pm SD or number of patients (%).

a) NB: Nodular-bronchiectasis type, FC: Fibro-cavitary type, nodule: Solitary pulmonary nodule type.

b) The lingula was considered to be a separate lobe.

c) MAC antibody titer cutoff: 0.7 U/ml

d) MAC w/o *P.aeruginosa*: n=158, MAC w/ *P.aeruginosa*: n=23.

Table 3 Concurrent isolation of other microorganism

| | MAC w/o <i>P.aeruginosa</i> n=278 | MAC w/ <i>P.aeruginosa</i> n=41 | p-value |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Other bacteria | <u>113 (41.1)</u> ^{a) b)} | <u>28 (68.3)</u> | <u>p<0.05</u> |
| Methicillin susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> | 36 | 8 | |
| <i>Serratia marcescens/liquefaciens</i> | 13 | 6 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12 | 9 | |
| <i>Haemophilus influenzae/parainfluenzae</i> | 11 | 1 | |
| <i>Enterobacter</i> spp./CRE | 11 | 4 | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 10 | 5 | |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 9 | 2 | |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 8 | 2 | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 8 | 4 | |
| <i>Escherichia coli</i> /ESBL-producing <i>E.coli</i> | 5 | 0 | |
| Coagulase negative staphylococci | 4 | 1 | |
| Methicillin resistance <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | 1 | |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 2 | 1 | |
| <i>Flavobacterium</i> | 1 | 0 | |
| <i>Nocardia</i> spp. | 1 | 0 | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0 | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1 | 0 | |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 0 | 3 | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 0 | 1 | |
| <i>Kluyvera</i> spp. | 0 | 1 | |
| <i>Leminorella</i> spp. | 0 | 1 | |
| <i>Delftia acidovorans</i> | 1 | 0 | |
| <i>Chromobacterium violaceum</i> | 1 | 0 | |
| <i>Providencia rustigianii</i> | 1 | 0 | |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | 13 | 0 | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | 2 | 0 | |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 2 | 0 | |
| Fungi | 17 (6.2) ^{a)} | 3 (7.3) | p=0.73 |
| Culture/Aspergillus antigen/Aspergillus precipitant antibody | 8/7/2 | 1/1/1 | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 3 | 0 | |
| <i>Aspergillus niger</i> | 2 | 0 | |
| <i>Penicillium</i> spp. | 2 | 0 | |
| <i>Wangiella dermatitidis</i> | 0 | 1 | |
| White molds | 1 | 0 | |
| Other nontuberculous mycobacteria | <u>17 (6.1)</u> | <u>6 (14.6)</u> | <u>p=0.10</u> |
| <i>Mycobacterium abscessus</i> | 6 | 1 | |
| <i>M.gordonae</i> | 3 | 3 | |
| <i>M.chelonae</i> | 4 | 0 | |
| <i>M.fortuitum</i> | 2 | 0 | |
| <i>M.peregrinum</i> | 1 | 0 | |
| <i>M.nonchromogenicum</i> | 1 | 0 | |
| <i>M.szulgai</i> | 0 | 1 | |
| <i>M.triviale</i> | 0 | 1 | |

Each value represents mean \pm SD or number of patients (%).

CRE: Carbapenem resistance *Enterobacter* species, ESBL: extra spectrum beta lactamases.

a) n=275. b) Duplicated.

%, p=0.16) についても有意差はなかったが緑膿菌感染合併肺MAC症患者で多い傾向がみられた。死因については、非合併肺MAC症患者は主病5人、間質性肺炎の急性増悪1人、不明2人、緑膿菌感染合併肺MAC症患者では間質性肺炎の急性増悪2人、不明1人であった。

(4) その他

緑膿菌感染合併肺MAC症における多剤治療歴のある

患者20人のうち、緑膿菌検出後MACの検出がみられない患者は8人(40%)、MACが持続的に検出されている患者は10人(50%)であり差はみられなかった。しかし評価人数が少なく、喀痰検査の施行回数にばらつきがみられた(多剤治療群6 \pm 6.5回 vs. 単剤/無治療群3 \pm 2.8回)。

肺MAC症の診断から緑膿菌検出までの期間を検討したところ、平均値180 \pm 665.0日であり、他院で診断を受

Table 4 Treatment for pulmonary MAC disease and outcome

| Treatment | MAC w/o <i>P.aeruginosa</i> n=278 | MAC w/ <i>P.aeruginosa</i> n=41 | p-value |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|---------|
| CAM-based multiple drug | 115 (41.4) | 20 (48.8) | |
| Single or doublet | 24 (8.6) | 4 (9.8) | |
| Resection + multiple drug | 1 (0.4) | 0 | |
| Resection | 2 (0.7) | 0 | |
| None | 136 (48.9) | 17 (41.5) | p=0.41 |
| Resistance of CAM ^{a)} | 4/122 (3.3) | 2/15 (13.3) | p=0.13 |
| Culture conversion of MAC ^{b)} | 61/97 (62.9) | 11/20 (55.0) | p=0.62 |
| Death (mortality) | 8 (2.9) | 3 (7.3) | p=0.16 |

CAM: Clarithromycin

Each value represents mean \pm SD or number of patients (%).a) Resistance: MIC \geq 32

b) Culture conversion was defined as the production of at least two consecutive negative culture.

けている患者もいるため期間にばらつきがみられた。MACと緑膿菌の同時期検出は19人(46.3%)、MAC検出後緑膿菌検出は18人(43.9%)であり、検出時期の違いにおける両者の差はみられなかったが、多剤治療歴はMACが先行している群に多かった。

考 察

今回、緑膿菌感染合併肺MAC症患者における臨床的特徴を明らかにするため、非緑膿菌感染合併肺MAC症患者と比較検討を行った。緑膿菌感染合併肺MAC症患者は非合併肺MAC症患者と比べ、有意により低いBMI、CTにおける病変がより広範囲で、他一般細菌の検出が多くみられた。年齢、CTにおける下葉への拡がりや血液検査のMAC抗体陽性率、他非結核性抗酸菌の検出、CAM耐性、死亡率について有意差はなかったが、緑膿菌感染合併肺MAC症患者に多い傾向がみられた。特に死亡率については、今回の研究で患者数も少なく、評価し難い結果であった。

今回の研究結果では、過去報告のある空洞の存在について、緑膿菌感染合併肺MAC症患者の場合は空洞の有無は関係が少なく、むしろ病変・肺葉の拡がりにより関係している可能性がうかがえた。この結果については非囊胞性線維症の気管支拡張症の予後因子⁸⁾⁹⁾に似る部分があると考えられ、肺MAC症であっても、緑膿菌は空洞ではなく、脆弱性のある拡張した気管支壁に定着・感染する可能性が考えられた。今回の結果で、より軽症と判断される、粒状影のみ、または一葉限局や中葉舌区に限局するような肺MAC症患者に緑膿菌感染合併例がみられなかったことからもうかがえる。

肺MAC症の発症機序として、慢性閉塞性肺疾患や陳旧性肺結核、囊胞性線維症のような既存構造の改変を伴う基礎疾患を有する男性に多い肺MAC症の場合は、同部位に経気道的に吸入されたMACが定着し感染を引き

起こすとされる¹¹⁾¹⁴⁾。しかし近年増加している、女性に多い中葉症候群を呈するNB型の肺MAC症の場合、これまで①もともと存在していた非特異的気管支拡張症に、吸入されたMACが気管支に定着したとする見方と、②末梢の肺組織にMAC病変が発生し、中枢側の気管支に病変が波及して時間とともに中葉舌区の気管支拡張症をきたすという見方とがあり、未だ一致した見解が得られていないが³⁾¹¹⁾¹⁵⁾、宿主因子とともに何らかの因子をもって肺MAC症が発症する。肺MAC症単独では、空洞を有する場合はより重症であることは前述のとおりであるが、NB型の場合、空洞がなくても、気管支拡張の病変が肺葉をまたがり進行する場合は、緑膿菌感染合併の可能性を念頭に置き慎重に経過をみる必要がある。

近年、非結核性抗酸菌症を合併する非囊胞性線維症による気管支拡張症患者は、合併しない患者と比べ緑膿菌を合併しにくいという報告がある⁹⁾¹¹⁾¹⁶⁾。またFujitaらは、MAC症患者に合併したメチリシン感受性ブドウ球菌(MSSA)と緑膿菌を比較した場合、MSSAはMACが陰性化したのちも検出されるのに対し、緑膿菌はMACが陰性化したのちには検出されていないと報告している¹⁷⁾。今回の結果では緑膿菌感染合併肺MAC症の多剤治療歴のある患者20人のうち、緑膿菌検出後にMACの検出がない患者とMACが持続的に検出されている患者とに明らかな差はみられなかった。評価人数が少数であること、喀痰検査の施行回数にもばらつきがみられるためさらなる検討が必要である。また肺MAC症の診断から緑膿菌検出までの期間についても、初診時にすでに他院で診断を受けている患者もいるためばらつきが大きく、またMACと緑膿菌の検出時期における両者の差はみられなかった。

今回の研究では、緑膿菌感染合併肺MAC症患者は一般細菌との混合感染、他非結核性抗酸菌の同時検出がより認められたが、過去の報告では気管支拡張を有する肺

MAC症患者では一般細菌との混合感染として、緑膿菌感染に続きMSSA, *Haemophilus influenzae*が多いとされる³⁾¹⁷⁾。今回の結果より、緑膿菌合併で混合感染がより有意であった理由として、広範な気管支拡張、拡がりをもつほど気道炎症もみられ一般細菌や他非結核性抗酸菌症の感染を合併しやすいと考えたが、過去に、非結核性抗酸菌症に一般細菌感染が合併する場合、画像所見の型や拡がりよりも、COPDや関節リウマチ等既存肺疾患の存在を示す報告がある¹⁷⁾。今回の結果で緑膿菌感染合併肺MAC症患者と非合併肺MAC症患者で呼吸器基礎疾患の有無には有意差がなかったが、より緑膿菌合併に多い傾向はみられており、過去の報告に近い結果であった。緑膿菌検出は他一般細菌や非結核性抗酸菌等複数の混合感染の指標になる可能性も示唆された。

本研究の限界として、治療内容や菌陰性化、死亡率等、転帰については観察期間が4年と短く長期予後についての詳細な検討ができなかったことが挙げられる。緑膿菌感染を合併した症例における緑膿菌に対する抗菌治療後の肺MAC症の経過についても、今後検討の余地があると考えられた。また、一般細菌、抗酸菌ともに喀痰検査回数にばらつきが大きく、喀痰の質や採取回数が評価を難しくさせた可能性もある。軽症の肺MAC症患者については近医への紹介も多く、患者の転帰・予後についての正確な評価が困難な結果であり、今後さらに対象人数を増やし検討が必要であると考えられた。

また非結核性抗酸菌症は肺活量低値、非嚢胞性線維症による気管支拡張症では、1秒量低値がそれぞれ重症化因子、急性増悪の因子と報告されているが⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾、当院では呼吸機能検査を行った患者が少なく、評価困難であったため今後の検討課題としたい。

結 論

当院を初診した肺MAC症患者322人のうち緑膿菌感染合併患者41人の臨床的特徴を明らかにするため、非緑膿菌感染合併肺MAC症患者と、後方視的に比較検討を行った。肺MAC症患者はFC型、またNB型の中でも空洞病変のある患者でより予後不良とされるが、緑膿菌感染を合併する場合、空洞の有無よりも気管支拡張の病変の拡がりより関連し、より低いBMIで他一般細菌や抗酸菌の検出率が高かった。非嚢胞性線維症による気管支拡張症に緑膿菌感染を合併した場合の予後は不良だが、呼吸器基礎疾患が肺MAC症であっても緑膿菌感染合併は重症であると考えられた。死亡率や予後については今後のさらなる検討が必要である。

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) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan (1). *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-1117.
- 2) Moulton BC, Barker AF: Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 211-217.
- 3) Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, et al.: Nontuberculous Mycobacteria in Non cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Bio Med Res Int.* 2015; 197950.
- 4) Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, et al.: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 660-664.
- 5) Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Open.* 2015; 5: e008058.
- 6) Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al.: The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 576-585.
- 7) Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al.: Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1357-367.
- 8) Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, et al.: A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 1602-1611.
- 9) Máiz L, Girón R, Oliveira C, et al.: Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 437.
- 10) Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, et al.: Nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005; 60: 1045-1051.
- 11) Winthrop KL, Aksamit TR, Olivier KN, et al.: The respiratory microbiology of patients with nontuberculous mycobacteria from the United States Bronchiectasis Research Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: A4541.
- 12) 高佐顕之, 萩原恵里, 関根朗雅, 他：胃液培養陽性で暫定診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の臨床的検討. *結核.* 2014; 89: 489-493.
- 13) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 793-797.
- 14) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, 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.

- 15) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他: 画像上, 中葉症候群を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の病理所見. 結核. 2002 ; 77 : 615-620.
- 16) Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al.: Adult patients with bronchiectasis: A first look at the US bronchiectasis research registry. abstract. Chest. 2017 ; 151 : 982-992.
- 17) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Prevalence and risk factors for chronic co-infection in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. BMJ Open Resp Res. 2014 ; 1 : e000050.

—————Original Article—————

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE WITH *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Chie HOMMA, Eri HAGIWARA, Ryota SHINTANI, Ryo OKUDA,
Akimasa SEKINE, Hideya KITAMURA, Tomohisa BABA, Shigeru KOMATSU,
and Takashi OGURA

Abstract [Objectives] Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease is often complicated with co-infection of other microorganism. Although isolation of *Pseudomonas aeruginosa* is a poor prognostic factor of non-cystic bronchiectasis, few studies had reported about pulmonary MAC disease. In this study, we aimed to illustrate the clinical characteristics of pulmonary MAC disease with *P. aeruginosa* in comparison with those without *P. aeruginosa*.

[Patients and methods] We identified 322 patients with MAC disease who visited our hospital from April 2012 to March 2016. *P. aeruginosa* were isolated in 41 (12.7%) patients with pulmonary MAC, and clinical characteristics of MAC patients with *P. aeruginosa* were compared to those without *P. aeruginosa*.

[Results] Compared to MAC patients without *P. aeruginosa*, patients with *P. aeruginosa* had significantly lower body mass index (18.7 ± 2.9 , $p < 0.05$), more affected lobes on CT scan ($p < 0.05$), and with concurrent isolation of other bacteria (68.3%, $p < 0.05$). Although not statistically significant, patients with *P. aeruginosa* tended to be older (71.3 ± 7.9), having lower lobe involvement on CT scan (86.5%), positive MAC antibody (82.6%), with concurrent isolation of other nontuberculous mycobacteria (14.6%), with higher resistant rate against clarithromycin (13.3%) and higher mortality

(7.3%).

[Conclusion] MAC patients complicated with *P. aeruginosa* infection were more likely to have lower body mass index and more extended lesion, with no difference found on existence of cavity. Concurrent isolation of other bacteria including other nontuberculous mycobacteria was more often in those patients. A complication with *P. aeruginosa* infection in MAC disease may suggest a risk of co-infection with a variety of organism and poorer prognosis.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, *Mycobacterium avium* complex disease with *Pseudomonas aeruginosa*.

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Yokohama, Japan

Correspondence to: Chie Homma, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0051 Japan.

(E-mail: chie_homma0209@yahoo.co.jp)

