一次感染型肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の経年的変化

恐田　尚幸　　小林　英夫

要旨：〔目的〕肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症（MAC 症）の病像が経年的に変遷しつつあるかどうかを解明するための臨床的検討を試みた。〔方法〕1993 年から 2009 年 3 月までの一次感染型 MAC 症 130 例を経時的に均等数に 3 群化し，後方視的に年代別群間の比較検討を行った。〔結果〕1 年間あたりの症例数は，第 1 期群（1993～2002 年）5.12 人/年，第 2 期群（2002～2006 年）10.98 人/年，第 3 期群（2006～2009 年）15.87 人/年であり，近年ほど症例増加がうかがわれた。また各群における女性の比率は 84.1%，74.4%，69.8% と近年ほど減少傾向であった（$p<0.05$）。BMI は推計学的有意性を認めないものの経年的増加の様相が，CRP と血沈は近年ほど低下の傾向がうかがわれた。〔結論〕一次型 MAC 症において定型的とされてきた「中高年のやせた女性」を中心とした発症傾向に，男性症例と非やせ型症例の増加が加わりつつある。一次型 MAC 症の臨床像解析には，経年的変化も考慮し検討することが望まれる。

キーワーズ：非結核性抗酸菌症，*Mycobacterium avium-intracellulare* complex，一次感染型，経年的変化，小結節－気管支拡張型

緒　　言

非結核性抗酸菌症（Nontuberculous mycobacterial infection；NTM 症）は増加傾向にあり[1)～4)]，とりわけ *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症（MAC 症）は本邦検出抗酸菌の 24% を占める[1)]。なかでも既存肺病変を有さない一次感染型 MAC 症については画像所見[5)～7)]，気管支鏡所見[8)～10)]，呼吸機能検査[7) 8) 11)]などの知見が蓄積され，特徴的臨床像が報告されてきた。しかし，ごく最近の著者らの臨床的印象として，Lady Windermere syndrome とも呼称され定型的とされてきた中高年のやせた女性[12) 13)]以外の症例を経験する頻度が増えてきたように感じられた。そこで本検討は，従来あまり着目されていなかった本疾患の経年的変化の側面を意図した解析を試みた。

対　　象

本検討での対象は，2007 年 ATS/IDSA statement[3)]および 2008 年肺非結核性抗酸菌症診断指針[14)]に合致するように評価し直した，いわゆる「一次感染型」[15) 16)]に相当する 130 症例である。すなわち，2 回以上の喀痰ないし 1 回以上の気管支洗浄液から *M. avium* または *M. intracellulare* が検出され，粒状影や気管支拡張像などの抗酸菌感染に相当する異常影が胸部 X 線および胸部 HRCT 上で確認され，既往肺疾患を有さない症例である。この一次感染型 MAC 症に相当する画像所見とは nodular-bronchiectatic disease とも分類される型で，small nodules，tree-in-bud appearance，bronchiectasis，bronchioloectasis などを示し，結核類似型に相当する症例を可能なかぎり排除した[2)～8) 14) 17)]。また，全身性の免疫低下状態[18)]に該当する症例は含まない。

方　　法

1993 年から 2009 年 3 月までの 130 症例を 3 群別化し，後方視的に年代間の比較検討を行った。一定期間ごとに群別化する検討では，症例数の群間アンバランスが大き

防衛医科大学校呼吸器内科

連絡先：小林英夫，防衛医科大学校呼吸器内科，〒359－8513
埼玉県所沢市並木 3－2（E-mail : kobahide@ndmc.ac.jp）
（Received 23 Oct. 2009 / Accepted 18 Jan. 2010）

く統計学的解析が困難であった。そこで，症例数を均等3分割する群別化を用い解析した。

検討項目は年齢，性別，喫煙歴，呼吸器症状，身長/体重/Body mass index（BMI），ツベルクリン反応，白血球数（リンパ球数），CRP，血沈である。結果は平均値±SDで示した。リンパ球値は石橋らの報告[19]を基に，全年齢層で平均値－1SDとなる1190/μl以下を低値とした。統計処理は，χ^2検定，2群間の差を等分散の場合はStudent's t検定，等分散でない場合はCochran Cox法による両側検定を用いた。有意性の基準は $p<0.05$ とした。

結　　果

対象130例の内訳は，男性31例（23.8%），女性99例（76.2%），平均年齢は62.3±10.8歳で，全体と男女別の背景因子をTableに示す。

3群別化は，第1期群が1993～2002年の44例（男性7/女性37），平均年齢61.3±10.4歳（男性67.9±9.6歳/女性60.0±10.2歳，p＝0.066），1年間あたりの症例数5.12人/年（男性0.81/女性4.31）である。第2期群は2002～2006年の43例（男性11/女性32），64.4±11.3歳（男性65.7±16.5歳/女性63.9±9.2歳，p＝0.738），10.98人/年（男性2.81/女性8.17），第3期群は2006～2009年の43例（男性13/女性30），61.4±10.7歳（男性64.2±14.6歳/女性60.2±8.5歳，p＝0.367），15.87人/年（男性4.80/女性11.07）である。1年間あたりの症例数に示されるように，近年ほど症例増加がうかがわれる（Fig. 1）。各群における女性の占める比率は84.1%，74.4%，69.8%と有意に減少していた（第2−3期群間 p＝0.010，第1−3期群間 p＝0.032，Fig. 1）。平均年齢は，男女間でも3群間にも変化はなかった。

BMI（Table）は全体で20.06±2.62 kg/m^2，男性が21.14±3.15 kg/m^2，女性は19.72±2.35 kg/m^{2}であった。経年的群別では19.53±2.74，20.14±2.18，20.51±2.87 kg/m^2

Table Patients' backgrounds

	Total	Male	Female
Number of cases	130	31 (23.8%)	99 (76.2%)
Age±S.D. (yrs)	62.3±10.8	65.6±14.0	61.3±9.5
Body mass index (kg/m^2)	20.06±2.62	21.14±3.15	19.72±2.35 *
Tuberculin skin test (mm)	16.01±10.78	15.81±9.06	16.07±11.19
WBC (/μl)	5268±1519	5803±1819	5099±1378
Lymphocyte (/μl)	1335±448	1419±463	1309±443
CRP (mg/dl)	0.66±1.60	1.16±2.99	0.50±0.72
ESR (mm/h)	26.17±27.64	24.37±31.50	26.72±26.51
Smoker	25	19 (76.0%)	6 (24.0%) *
Symptoms			
Cough	37	7 (18.9%)	30 (81.1%)
Hemosputum	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)

S.D.: standard deviation, WBC : white blood cell,
CRP : C-reactive protein, ESR : erythrocyte sedimentation rate
*p＜0.05

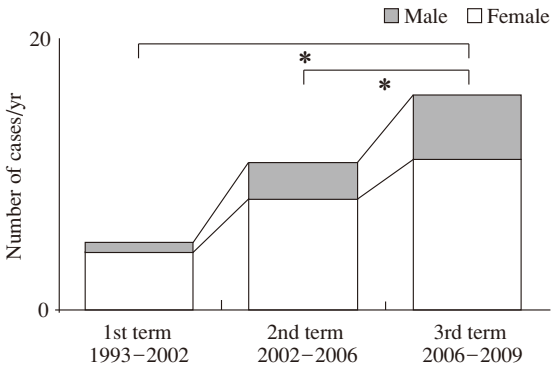

Fig. 1 Average number of cases per year in each term. Annual cases were gradually increasing. The percentage of female cases in 3rd term were lower than those in 1st term (*p＜0.05) and in 2nd term (*p＜0.05).

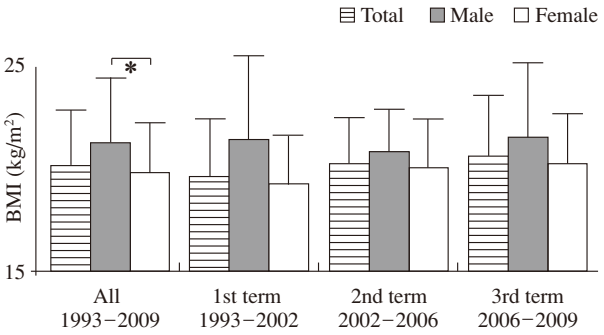

Fig. 2 Annual transition of mean body mass index (BMI) in each term. BMI were gradually higher in time, but not significant. BMI in males of all cases were higher than those in females (*p＜0.05). BMI in males of each term were also higher than those in females, but not significant. Mean value±1SE were plotted.

と有意差はなかった。男性のみの経年的変化は見られず，女性のみでは19.18±2.33，19.96±2.18，20.12±2.50 kg/m^2（第1−3期群間 p＝0.122）と推計学的有意性はないものの経年的増加の様相を示した（Fig. 2）。男女間には，全体で有意差が見られ（p＝0.026，Table），第1期群 p＝0.228，第2期群 p＝0.334，第3期群 p＝0.172と各群内での差はなかった（Fig. 2）。

ツベルクリン反応発赤径（Table）は16.01±10.78 mm（男性15.81±9.06，女性16.07±11.19，男女差なし），発赤陰性症例は38/116例（32.8%，男性7/女性31）であった。経年的群別では，13.18±9.44，16.34±11.86，18.38±10.54 mmと，第1−3期群間では有意に増加していた（p＝0.025，Fig. 3）。男性では17.80±10.33，17.00±9.57，14.00±9.66 mmと経年差はなかったが，女性では12.48±9.27，16.11±12.73，20.25±10.50 mm（第1−3期群間 p＝0.003）と経年的増加を示した（Fig. 3）。男女間では，第1期群 p＝0.246，第2期群 p＝0.841，第3期群 p＝0.086と差はなかった。

白血球数（Table）は5268±1519/μl（男性5803±1819，女性5099±1378，男女差なし）で，4000/μl以下の低値が27/129例（20.9%，男性2/女性25）に見られた。低値症例における女性の比率は92.6%を占めた。リンパ球数（Table）は1335±448/μl（男性1419±463，女性1309±443，男女差なし）で，1190/μl以下の低値症例は52例（40.3%，男性9/女性43）だった。3群間の経年的変化は見られなかった（白血球数5330±1330，5495±1924，4979±1190/μl，リンパ球数1353±378，1408±476，1246±478/μl）。群別の男女間では，白血球数，リンパ球数ともに有意差は見られなかった。

CRP（Table）は0.66±1.60 mg/dl（男性1.16±2.99，女性0.50±0.72，男女差なし）で，0.3 mg/dl以下の正常症例は108/129例（83.7%，男性23/女性85）であった。経年的群別では，0.78±1.67，0.86±2.22，0.33±0.10 mg/dlと，有意性はないものの近年の減少傾向が示唆された（第1−3期群間 p＝0.081）。男性は1.87±3.82，1.68±4.07，0.34±0.10 mg/dl（群間差なし），女性は0.576±0.795，0.568±0.932，0.327±0.105 mg/dl（p＝0.067）と，有意性はないものの近年の減少傾向を示した。男女間では，第1期群 p＝0.405，第2期群 p＝0.388，第3期群 p＝0.730と差はなかった。

血沈（Table）は26.17±27.64 mm/h（男性24.37±31.50，女性26.72±26.51，男女差なし），37/128例（28.9%，男性7/女性30）が正常であった。経年的群別では30.54±26.81，29.59±30.52，18.44±24.40 mm/hと，第1−3期群間では有意に減少していた（p＝0.030，Fig. 4）。男性は30.0±41.41，32.80±40.13，13.77±10.82 mm/h（第1−3期群間 p＝0.293），女性は30.27±23.92，28.55±27.46，20.47±28.28 mm/h（第1−3期群間 p＝0.129）と，有意性はないものの近年の減少傾向を示した（Fig. 4）。男女間では，第1期群 p＝0.917，第2期群 p＝0.706，第3期群 p＝0.268と差はなかった。

有喫煙歴は25/121例（20.7%，男性19/女性6），呼吸器症状は咳嗽37/123例（30.1%，男性7/女性30），血痰30/123例（24.4%，男性3/女性27）で（Table），いずれも経年的な差は認めなかった（data not shown）。全症例中の女性比率と比し，喫煙者中の女性比率が24.0%と有意に（p＝3.423×10^{-7}）少なかった。

また，菌種別の比率（*M. avium*/*M. intracellulare*）は，第1期群 79.5%/28.2%，第2期群 94.4%/8.3%，第3期群 87.5%/15.0%と経年的変化は見られなかった。

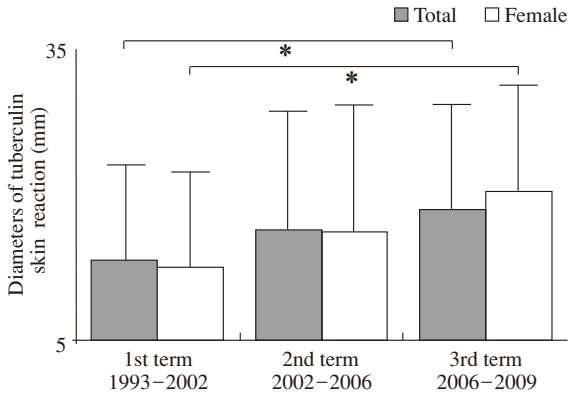

Fig. 3 Transition of diameter of tuberculin skin reaction in each term. Diameters of tuberculin skin reaction were gradually higher in time. Diameters of tuberculin skin reaction in total and females of 3rd term were higher than those of 1st term (*p＜0.05). Mean value±1SE were plotted.

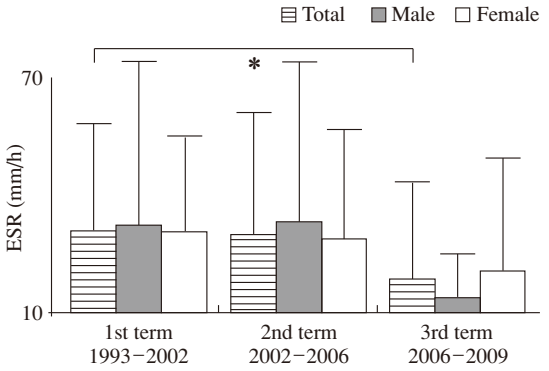

Fig. 4 Annual transition of mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) in each term. ESR was gradually lower in time. ESR in total of 3rd term were lower than those of 1st term (*p＜0.05). Mean value±1SE were plotted.

考　　察

本邦では1970年代より下出や束村らが一次感染型（原発型）NTM症についての詳細な検討を行い[15)16)]，それらの知見を基盤に，一次感染型MAC症の増加傾向が報告されている[1)~4)]。その臨床像として，Lady Windermere syndromeと称される中年以降のやせ型女性，中葉・舌区領域での好発などの特徴が欧米文献においても記述されてきた[1)~4) 12) 13) 17) 20)]。

著者らは最近15年間における症例増加を実感し，より積極的な診断を意図して，気管支鏡的アプローチを中心とした非結核性抗酸菌症の検討を報告してきた[8)~10)]。そして，一定の診断方針を継続してきたにもかかわらず，近年は病像・症例背景が変化しているのではとの印象を有した。著者らが最も実感した点は，男性症例の増加と非やせ型症例の増加である。そこで，経年的変化に主眼をおき，臨床的検討を行った。本稿では症例の群別化に際して，一定期間単位での群別化ではなく，サンプル数の均等化による群別化を選択した。症例数が少なく，かつバラツキが大きい集団を把握する目的では，特定時期どうしを比較するよりも，大きな経時的な流れを認識するうえでの推計学的有意性をより評価できるからである。

なお，画像所見・気管支鏡所見・呼吸機能については近年の本邦検討がなされており[5)~11)]，本対象においてもそれらの経年的変化を認識しえなかったため，今回の検討項目には含めなかった。

まず，年間症例数は初期の約3倍に増加してきた。一方で，女性優位の傾向が徐々に減少傾向を呈し，男性発症の増加が見られてきている。この性差傾向については従来[1)~4)]は記載が乏しく，今後のさらなる症例集積が望まれる重要所見であろう。女性優位発症の機序が解決されていない現況では男性症例増加の機序も明確ではないが，菌の環境内蔓延や病原性変化といった菌・ヒト・環境などの多角的な視点から検討されるべき課題と思われる[1) 3) 4) 21)]。

次に，統計学的有意性は得られなかったものの BMI も経年的に増加している様相がうかがわれた。従来MAC症では「やせ型」が多いとされていた[2)~4)]。一方では本稿対象である結節性気管支拡張型で BMI は低値とならないとも報告される[22) 23)]。本対象での BMI は第3期群においてさえも21 kg/m^{2}と低値であり，やせ型体型が主である点は不変だが，やせの程度が減じている可能性があろう。加えて女性に比し男性 BMI は有意に高値で，今後も継続着目すべき結果と思われる[22) 23)]。

今回は栄養状態の指標となりうるアルブミンやトランスフェリンなどの検討が十分なしえていない。リンパ球数，検討できた一部症例のアルブミン，コレステロール，免疫グロブリンには経年的変化を認めなかったが，MAC発症における栄養障害の関与が変化している可能性について，今後，nutritional index などを追加し検討したい[24)]。

ツベルクリン反応も経年的増加を示し，一部は統計学的有意性が得られた。栄養障害[25)]，BMI，血清アルブミンなどの低下によりツベルクリン反応も低下するので[22)]，本稿でのツベルクリン反応の増加傾向は，BMIの増加傾向と合致する成績であった。また，ツベルクリン反応における偽陽性反応の一仮説として，古くから非結核性抗酸菌の関与が挙げられてきたが[22) 26)]，一次型MAC症の30%以上は陰性であり，仮説をすべて支持することは困難な成績であった。

CRP，血沈は，経年的減少を示し，一部は統計学的有意性が得られた。一次型 MAC症でも炎症反応と画像所見の重症度が相関することから[27)]，「重症例が減少している可能性」と，「軽症診断症例が増加している可能性」[2)]について今後の追跡を要する。著者らの印象は，症例増加とともに本症の認知が普及し，より早期の症例発見に結びついたバイアスを推測している。

以上，本検討により，一次型 MAC症における経年的変化と背景因子の男女差が明らかとなり，近年の一次型MAC症は定型的とされてきた「中高年のやせた女性」に加え，男性症例と非やせ型症例の増加がうかがわれた。さらに症例を重ね，一次型 MAC症の経年的変化を検討することで新たな臨床像が確認できる可能性が示唆された。

文　　献

1）坂谷光則：第79回総会教育講演「非定型抗酸菌症」. 結核. 2005 ; 80 : 25−30.

2）Field SK, Cowie RL: Lung disease due to the more common nontuberculous Mycobacteria. Chest. 2006 ; 129 : 1653−1672.

3）Griffith DE, Akasamit T, Brown-Elliot 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.

4）Glassroth J : Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008 ; 133 : 243−251.

5）Tanaka E, Amitani R, Niimi A, et al.: Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 155 : 2041−2046.

6）Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al.: Nontuberculosis mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin section CT and histopathologic findings. Radiology. 2004 ; 231 : 880−886.

7）Song JW, Koh WJ, Lee KS, et al.: High-resolution CT

findings of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease: correlation with pulmonary function test results. Am J Roentgenol. 2008 ; 191 : 1070−1076.

8）小原一葉，小林英夫，斎藤　渉，他：一次感染型*Mycobacterium avium-intracellulare* complex症の気管支鏡的検討．気管支学．2004 ; 26 : 73−77.

9）叶宗一郎，小林英夫，杉本親寿，他：一次感染型 MAC 症における中枢気道病変の気管支鏡的検討．気管支学．2005 ; 27 : 630−632.

10）Kobayashi H, Sugimoto C, Kanoh S, et al.: Granulomatous bronchitis caused by *Mycobacterium avium* in an immunocompetent patient. J Bronchol. 2006 ; 13 : 23−25.

11）Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, et al.: Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* leads to air trapping distal to the small airways. Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 : 979−984.

12）Reich JM, Johnson RE : *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest. 1992 ; 101 : 1605−1609.

13）Yeager H: The Lady Windermere syndrome: is there a racial as well as a gender bias? Chest. 2008 ; 134 : 889−890.

14）日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会，日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針―2008年．結核．2008 ; 83 : 525−526.

15）束村道雄：*Mycobacterium intracellulare* 肺感染症のX線像（一次感染と二次感染）．結核．1975 ; 50 : 17−30.

16）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．日胸．1980 ; 49 : 866−878.

17）Wallace RJ, Zhang Y, Brown BA, et al. : Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 : 1235−1244.

18）日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解―2003年．結核．2003 ; 78 : 569−572.

19）石橋凡雄，原田泰子，高本正祇，他：リンパ球サブセットの正常値及び加齢に伴う変動．結核．1987 ; 62 : 654.

20）Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989 ; 321 : 896−898.

21）Archuleta RJ, Yvonne Hoppes P, Primm TP: *Mycobacterium avium* enters a state of metabolic dormancy in response to starvation. Tuberculosis (Edinb). 2005 ; 85 : 147−158.

22）奥村昌夫，岩井和郎，尾形英雄，他：肺*Mycobacterium avium* complex（MAC）症の結核類似空洞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.

23）森本耕三，石川理恵，守屋敦子，他：肺 MAC症の病型，男女別の臨床的検討．結核．2008 ; 83 : 711−715.

24）永田忍彦，松永和子，若松謙太郎，他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究．結核．2009 ; 84 : 611−616.

25）Chandra RK : Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. J Nutr. 1992 ; 122 (3 Suppl) : 754−757.

26）田坂博信：PPD−Bによる皮内反応．第67回日本結核病学会総会シンポジウムⅢ．*Mycobacterium avium* complex症の現況と将来．結核．1993 ; 68 : 47−50.

27）落合早苗，原田泰子，原田　進，他：一次感染型 *M. avium* complex 症の免疫学的検討．日呼吸会誌．2004 ; 42 : 232−238.

Original Article

CHRONOLOGICAL CHANGE OF PRIMARY TYPE PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE* COMPLEX INFECTION

Hisayuki OSOREDA and Hideo KOBAYASHI

Abstract [Objectives] Primary pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) disease was evaluated from the viewpoint of chronological change.

[Method] From 1993 to March 2009, 130 patients with primary-type MAC disease were divided into three groups according to the period of time when they were diagnosed as below, and compared between groups by retrospective review.

[Results] Average numbers of cases per year were 5.12 patients in the 1st period (from 1993 to 2002), 10.98 in the 2nd period (from 2002 to 2006), 15.87 in the 3rd period (from 2006 to 2009). The number of cases per year gradually increased with time, while the percentage of females gradually decreased with time (84.1%, 74.4%, 69.8% for each period, $p<0.05$). Patient BMIs (body mass indexes) showed an upward trend while CRP (C-reactive protein) and ESR (erythrocyte sedimentation rate) showed downward trends though these changes were not significant.

[Conclusion] Though primary-type MAC disease typically affects mid-elderly and slender women, the authors demonstrated that it is increasing among male and non-slender females. Changes in the clinical features of primary-type MAC disease over time were also observed.

Key words: Nontuberculous mycobacterial infection, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, Primary type, Chronological change, Nodular-bronchiectatic disease

Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, National Defense Medical College

Correspondence to: Hideo Kobayashi, Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, National Defense Medical College, 3−2, Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama 359−8513 Japan. (E-mail: kobahide@ndmc.ac.jp)