

第86回総会教育講演

比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療

倉島 篤行

要旨：今日、比較的稀な菌種による非結核性抗酸菌症とその治療に対するガイドが、かつてなく求められている。それは第一に、菌種同定技術が高度化し次々と新しい菌種が発見され、それらが日常診療に入り込んできていること。第二に、リウマチ治療に導入された新たな薬剤の影響で明らかに稀な菌種の非結核性抗酸菌症が増加していること。第三に、非結核性抗酸菌は150菌種以上が知られており、しかもその化学療法は一律ではなく、菌種ごとに蓄積された臨床経験に頼るしかない、などがある。また稀な菌種による非結核性抗酸菌症はそれ自体全世界的なレベルにおいても十分な症例集積は少なく、従って治療エビデンスも確立していない。しかし次の二つはかなり確かに推奨できると言える。*M. szulgai* 症はRFP, INH, EBを菌陰性化後1年間投与。*M. fortuitum* 症にはnew quinoloneを含む感受性薬を少なくとも2剤以上併用を菌陰性化後1年間投与。これ以外の菌種については化学療法レジメンおよび投与期間は確立されていない。一般に、不明あるいは未知の菌種においてはRunyon分類上での位置づけを確認し、同じ群において比較的推奨されている化学療法レジメンで開始するべきであろう。

キーワード：*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*, 化学療法

はじめに

今日、国際的に登録菌種とされている非結核性抗酸菌の菌種名は150を超え、結核菌群がわずか5菌種であるのに比べ、いかに複雑で多様性に満ちているか想像できる。

非結核性抗酸菌は、結核菌のように宿主がほぼヒトであるのとは異なり、環境に常在している菌である。従ってヒトでの非結核性抗酸菌症は、本来ヒトには弱い病原性しか示さない弱毒菌が特定の感受性ある宿主に寄生、感染し、なんらかのきっかけで発病すると考えられる。もちろんHIV感染末期のような重度の免疫不全個体では、通常ヒトには病原性を発揮しないような様々な環境常在菌の感染、発病がおきるのであり、非結核性抗酸菌も健康人には見られない稀な菌種での発病が多く報告されてきた。しかしここではnon-HIVの個体、immunocompetentな宿主での稀な菌種による肺感染症に限定する。

今日、本症に対する関心の高まりの中で、世界各国のnon-HIV非結核性抗酸菌肺感染症の病像が次第に浮き彫りになりつつある。すなわち先進国各国ではこの10年間に少なくとも2倍以上の増加を示し¹⁾、多くの国々で菌種別ではMACが主を占めるが、国や地域によりかなり菌種構成は異なっている。米国では中高年白人女性にいわゆるnodular bronchiectatic typeの肺*M. avium* complex (MAC) 症が高頻度になりつつあるが、人種的には必ずしもアジア人に多いわけではない²⁾。国境を越えたカナダでは米国と異なり*Mycobacterium xenopi* 症が増加している³⁾。ヨーロッパでは英国を中心に北欧などではMACの次は*Mycobacterium malmoense* が占めているが、大陸側のフランス⁴⁾やオランダ⁵⁾、デンマーク⁶⁾などでは非結核性抗酸菌症全体の頻度はきわめて低い。また台湾⁷⁾や韓国⁸⁾では、MACの次に占めるのはわが国のように*Mycobacterium kansasii* ではなくRapid growersであり、場合によりMACを上回ることも報告されている。

わが国では非結核性抗酸菌症の中で最も頻度が高いのはMACであり約7～8割、次に*M. kansasii*が約1～2割を占め、その他がいわゆる稀少菌種であり、近年Rapid growersが次第に増加していると思われる。

MACや*M. kansasii*など非結核性抗酸菌症の中でのいわば主要菌種疾患については多くの治療成績やガイドラインでの勧告が発表されているが、その他の稀少菌種については症例数の集積自体が世界規模レベルでも不十分であり、最適な化学療法は全く確立していないのが現状である。

なぜ今日、稀な菌種による非結核性抗酸菌症治療がテーマになりうるのか。一つには核酸菌種同定技術が進歩し新たな菌種が続々と登場し日常臨床の中に入り込んできていること。二つには近年関節リウマチ治療にかつてなかった種々の生物学的製剤（TNF α 阻害薬）が投入され、明らかに稀少菌種例は増加しつつあり、多くの呼吸器内科医がコンサルトを依頼される状況にあること。三つ目として、結核菌と異なり、非結核性抗酸菌は150菌種以上もあり、かつこれらの治療における薬剤あるいはその組み合わせの選択を*in vitro*感受性検査のみに頼れず、菌種ごとに蓄積された臨床経験に依存するしかない、などがあげられる。

以上のように稀少菌種治療についてはエビデンスそのものがなく、本稿でも文献記載と自験例をもとに最小限の概観を試みるのみである。また稀少菌種治療については従来よりはるかに記載が充実した2007年発表の米国胸部学会と米国感染症学会合同のガイドライン²¹⁾（ATS/IDSAガイドライン2007）内容を国際的なコンセンサスとして各菌種ごとに引用した。

なお抗菌薬が頻出するので抗菌薬略号を日本化学療法学会に準拠した以下を用いた。rifampicin (RFP), rifabutin (RBT), isoniazid (INH), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), sitafloxacin (STFX), moxifloxacin (MFLX), linezolid (LZD), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), faropenem (FRPM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem (MEPM), streptomycin (SM), kanamycin (KM), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), fosfomicin (FOM)

1. 非結核性抗酸菌菌種の分類と同定

古くから非結核性抗酸菌の分類は、固形培地上の形態や発育速度、光発色性などのコロニー性状、コード形成の有無、発育温度域、栄養要求性のほか、ナイアシン産生の有無やカタラーゼ反応を見るいわゆる生化学的方法などを総合し判定してきた⁹⁾。これらを1976年にRunyonが結核菌とハンセン菌を除きI群からIV群に大別した

Runyon分類が広く使われてきており、今日もその価値を失っていない（Table¹⁰⁾¹¹⁾。しかし近年はDNAハイブリダイゼーションやPCR法あるいは菌の16Sリボゾーム領域や*rpoB*遺伝子などの配列解析から系統発生的な分類同定法が登場してきた。両者は必ずしも一致はしないし、核酸同定は注目する領域によって系統樹なども若干異なる表現になる。核酸同定は遺伝子型であるがRunyon分類はいわば表現型であり、より臨床に近いと言えるかもしれない。

なお核酸法による稀少菌種の同定は、保険診療の立場からわが国臨床現場では極東のDDHマイコバクテリア‘極東’キットに依存している。DDH法自体は全ゲノムを使用した原理的に優れた方法であり、このキットも簡便な操作法や迅速性で非常に優れているが¹²⁾、開発当時の制約やその後登場した菌種あるいは、いくつかの類縁菌種において同定困難な場合が報告され、具体的には*M. shinshuense*を*M. marinum*とする、あるいは*M. heckeshornense*を*M. xenopi*とする、*M. lentiflavum*を*M. simiae*, *M. intracellulare*と判定するなどが報告されている¹³⁾。またTRC法やMTD法が*M. shinjukuense*を*M. tuberculosis*と判定しやすいなども知られている¹⁴⁾。臨床側で、病像や治療反応性などからこれらの誤謬に対処するのはきわめて困難である。稀な菌種に遭遇した場合は1種類の同定方法を過信せず、できるだけ異なった同定方法を併用するべきであろう。

2. 稀少菌種の頻度

既述したように、ヒトから分離される非結核性抗酸菌菌種構成は国や地域によって大幅に異なり、わが国でも地域によりかなり異なると思われるが、複十字病院の2004～2010年で日本結核病学会・呼吸器学会2008年診断基準該当非結核性抗酸菌症例は1029例であり、そのうちMAC、*M. kansasii*菌以外のいわゆる稀少菌種例は85例（8.3%）であった。Fig. 1はMAC、*M. kansasii*菌以外の菌種別頻度を表しているが、意外に*M. gordonae*症が多いことが判る。多くの施設で頻度は*M. gordonae*症より少ないかもしれないが、この疾患の最近の増加や難治性などから*M. abscessus*をまず取り上げる。

3. *M. abscessus* グループ

(a) *M. abscessus* 症

このグループでは*M. abscessus*は、Runyon分類ではIV群菌、rapid growers（固形培地で1週間以内にコロニー形成）の中に位置づけられ、1992年までは*M. chelonae* subspecies *abscessus*として独立した菌種ではなく亜種であった。わが国の東村は1986年に数値分析から*M. abscessus*は独立した菌種の可能性が高いと指摘¹⁵⁾、やはりわ

Table Description of mycobacterial species (from Kekkaku. 2008 ; 83 : 50)

Category group	Involvement in human disease					
	Common	Rare		None		
Slowly growing mycobacteria	TB complex	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> * <i>M. africanum</i> *	<i>M. microti</i> <i>M. caprae</i> <i>M. canettii</i>	<i>M. pinnipedii</i>		
		I# <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>	<i>M. simiae</i> <i>M. asiaticum</i>			
	II	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. xenopi</i> * <i>M. ulcerans</i> *	<i>M. gordonae</i> <i>M. heckeshornense</i> <i>M. intermedium</i> <i>M. lentiflavum</i> <i>M. shinshuense</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. bohemicum</i>	<i>M. interjectum</i> <i>M. nebraskense</i> <i>M. palustre</i> <i>M. parascrofulaceum</i> <i>M. parmense</i> <i>M. saskatchewanense</i>	<i>M. botniense</i> <i>M. cookii</i> <i>M. doricum</i> <i>M. farcinogenes</i> <i>M. hiberniae</i> <i>M. kubicae</i> <i>M. tusciae</i>	
		III	<i>M. avium</i> subsp. <i>avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. malmoense</i> *	<i>M. branderi</i> <i>M. celatum</i> <i>M. genavense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. terrae</i>	<i>M. triplex</i> <i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> <i>M. conspicuum</i> <i>M. heidelbergense</i> <i>M. lacus</i> <i>M. sherrisii</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>silvaticum</i> <i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> <i>M. gastri</i> <i>M. lepraemurium</i> <i>M. montefiorensis</i> <i>M. shottsii</i> <i>M. triviale</i>
Rapidly growing mycobacteria	IV	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i>	<i>M. fortuitum</i> subsp. <i>acetamidolyticum</i> <i>M. goodii</i> <i>M. mageritense</i> <i>M. thermoresistibile</i> <i>M. boenickei</i> <i>M. brisbanense</i> <i>M. canariensis</i> <i>M. conceptionense</i> <i>M. elephantis</i> <i>M. houstonense</i> <i>M. immunogenum</i> <i>M. manitobense</i> <i>M. massiliense</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. neoaurum</i> <i>M. neworleansense</i> <i>M. novocastrense</i> <i>M. parmense</i>	<i>M. peregrinum</i> <i>M. porcinum</i> <i>M. senegalense</i> <i>M. septicum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. wolinskyi</i>	<i>M. agri</i> <i>M. aichiense</i> <i>M. album</i> <i>M. alvei</i> <i>M. aurum</i> <i>M. austroafricanum</i> <i>M. brumae</i> <i>M. chitae</i> <i>M. chlorophenicum</i> <i>M. confluentis</i> <i>M. chubuense</i> <i>M. diernhoferi</i> <i>M. duvalii</i> <i>M. fallax</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. frederiksbergense</i> <i>M. gadium</i> <i>M. gilvum</i> <i>M. hackensachense</i>	<i>M. hassiacum</i> <i>M. hodleri</i> <i>M. holsaticum</i> <i>M. komossense</i> <i>M. madagascariense</i> <i>M. moriokaense</i> <i>M. murale</i> <i>M. obuense</i> <i>M. parafortuitum</i> <i>M. phlei</i> <i>M. poriferiae</i> <i>M. pulveris</i> <i>M. rhodesiae</i> <i>M. sphagni</i> <i>M. tokaiense</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. vanbaalenii</i>

(Boldface) Previously reported mycobacteria associated with human diseases in Japan.

*Mycobacteria frequently involved in human disease in some particular counties or areas. *M. leprae* can not be cultured *in vitro*.

"*M. visibilis*" is usually difficult in cultivation.

#Runyon's classification.

(Hajime Saito, 2007).

が国の楠などがDNA 相同性から独立菌種と提案, 国際的に認められた¹⁶⁾。

水, 土壌中から多く検出され, 一般的には外傷などに随伴した皮膚感染症例が多いが, 肺への感染例が次第に増加している。肺感染は多くの場合, 気管支拡張症などの先行疾患に続発するタイプが多いが, 近年では肺MAC 感染症のように中高年女性の nodular bronchiectasis type も増加している¹⁷⁾。画像的に他の抗酸菌症と比べ, 特異な所見があるわけではないが, 病変分布は早期からMAC 症より全肺野広範囲な傾向が指摘されている¹⁸⁾。肺感染症として成立すると菌の根絶はMAC よりはるかに困難であり, 非結核性抗酸菌症の中では最も難治と

言える。米国で最も積極的な治療を行ってきた Denver, National Jewish Health での 2003 年から 2008 年までの症例を解析した Jarand の報告では, 15% の外科手術例を含む平均 4.6 剤の多剤併用 69 例の平均 21.1 カ月観察での再排菌なし菌陰性化達成は 48% であったとしている¹⁹⁾。

M. abscessus 症は MAC のように, 先行する結核や sarcoidosis の後遺病変, 気管支拡張症などに続発するが, 中高年女性の nodular bronchiectasis type も見られる。

なお single clinic study であるが, cystic fibrosis 214 例から 5 例 36 検体の *M. abscessus* 分離があったが, パルスフィールドゲル電気泳動分析で症例間ではすべて別個の molecular type であり, ヒト-ヒト感染はないだろうと報

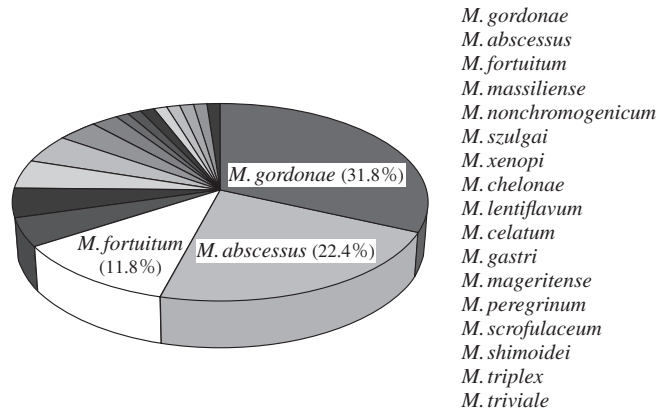


Fig. 1 Frequency of pulmonary non tuberculous mycobacteriosis due to other than MAC or *M. kansasii* (compatible to Japanese new diagnostic criteria 2008) from 2004 to 2010 at Fukuji Hospital visited 85 cases. The right side species are arranged in decreasing order of frequency.

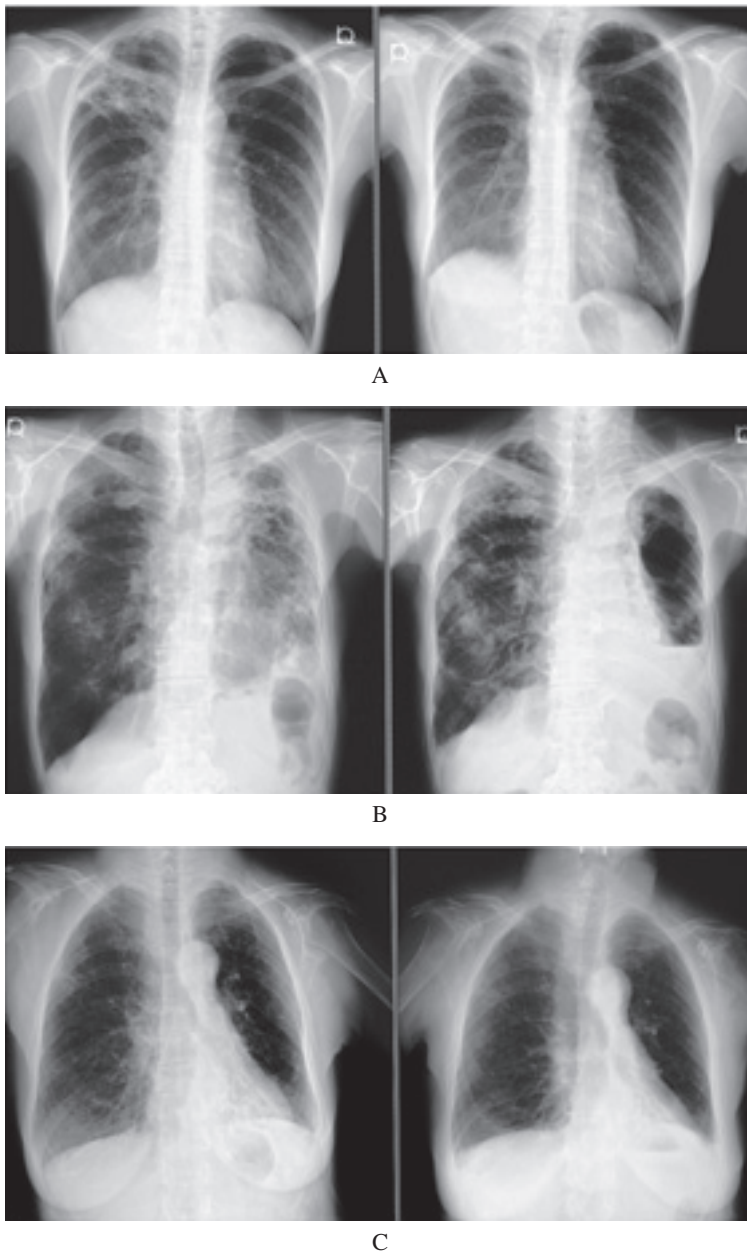


Fig. 2 Chest radiography of *M. abscessus* cases. Left side shows the initial radiography and right side shows the last radiography.
 A: 47 years old female. After the one year RFP, EB, CAM chemotherapy, right upper lobectomy was performed. After that negative conversion of bacilli continued.
 B: 73 years old male. Despite to treat with all possible drugs, gross excretion of bacilli continued and in his left side lung, unification of multiple cystic lesion into one large cavity evolved without aspergillus infection.
 C: 63 years old female. Chemotherapy composed of RFP, EB, CAM, KM, FRPM could not achieve negative bacterial conversion, but her clinical symptom and chest radiography have no exacerbation for 8 years.

告している²⁰⁾。

以下いくつかの典型例を記載する。

Fig. 2は、Aが化療後上葉切除を施行、以後菌陰性化を達成した例であり、病変が限局性であれば早期の外科手術は推奨される。Bは長期にわたりあらゆる化学療法を行ってきたが排菌は頑固に持続し、病変が次第に進展した例である。本例では真菌は検出されていないが、左肺はaspergillosisのごとく種々の構造破壊が融合し巨大な単一空洞に移行しつつある。Cは8年前から排菌が持続し種々の化学療法を行っているが、画像、臨床症状ともほぼ不変の状態を維持している。この例は後述する*M. massiliense*ではない。

以上の提示例は過去の治療であり、レジメン中にRFP, EBが含まれている例が多いが、2007年のATS/IDSAガイドライン2007²¹⁾は「*M. abscessus*には標準的な抗結核薬はすべて耐性であるとし、他の薬剤においても、たとえ個々の薬剤感受性に準拠し、経口薬のみならず注射薬を併用しても現時点で治癒可能な信頼できる化学療法レジメンはない」としている。推奨として未治療の場

合はCAM, AMK, CFXには感受性が高く、場合によりIPM, LZDが有用かもしれないとしている。

Fig. 2症例AのようにATS/IDSAガイドライン2007²¹⁾でも外科治療併用の有用性を推奨しているが、やはり肺MAC症より根治性は劣り、本例ではないが術後5年間の化学療法継続後でも再排菌をくりかえす事例も経験している。筆者は経口薬としてCAM, FRPM併用を基本とし、この2薬剤のみでは明らかに不十分なので、さらにAMK, KM, STFX, MFLXなどの併用を行うことを推奨する。一般に*M. abscessus*症の場合は病変が微少であっても観察で経過せず、早期から強力な化学療法を施行すべきである。

(b) *M. massiliense* 症

近年*M. abscessus*と同定された菌の中に異なる菌種として*M. massiliense*が提唱された²²⁾。韓国²³⁾、米国²⁴⁾から報告が相次ぎ、*in vitro*感受性検査で*M. abscessus*との差は明らかではないが臨床的予後が良い例が多いとされている²⁵⁾。

Fig. 3は*M. massiliense*と同定された2症例であるが、

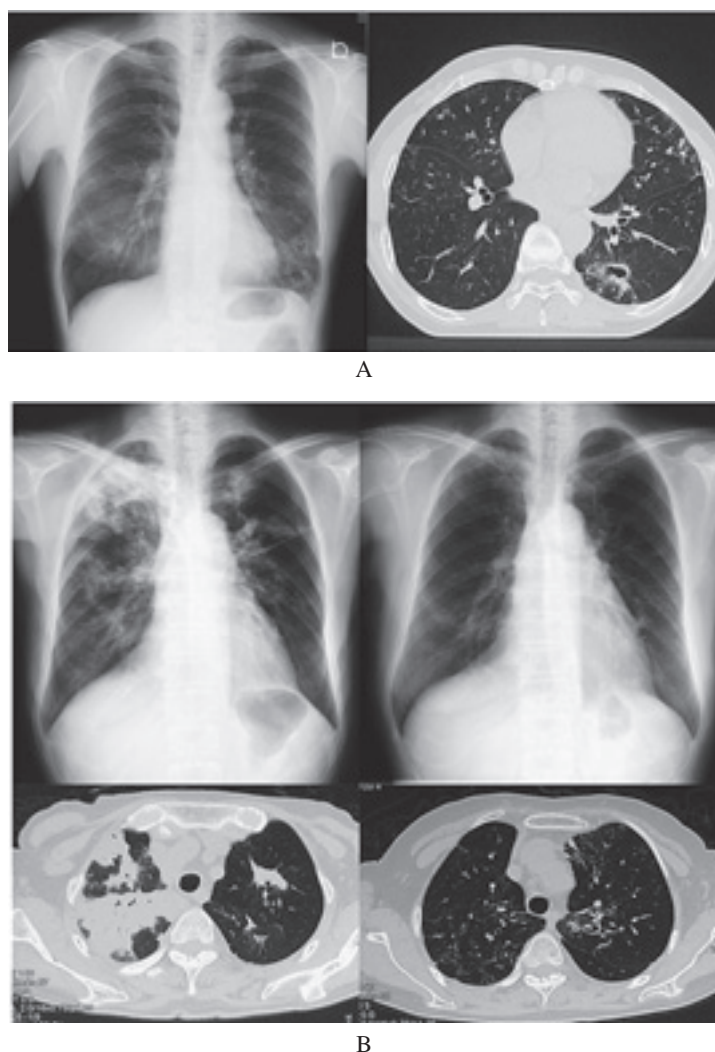


Fig. 3 Chest radiography of *M. massiliense* cases.

A: 59 years old female. After the 9 months CAM, FRPM chemotherapy, left lower lobectomy was performed. Post operative bacterial examinations persist bacterial negative conversion .

B: 73 years old male. Left side shows the initial radiography and right side shows the last radiography. After the 2 months AMK, MEPM, FOM, CMZ chemotherapy, mono therapy of LVFX treatment was continued for 2 years. Culture negative state is maintained .

いずれも比較的良好な予後である。

結核予防会複十字病院と国立病院機構東京病院の両施設で、DDH法にて*M. abscessus*と同定された任意の38菌株を16S rRNA遺伝子および*rpo B*遺伝子領域にて検討した結果は、*M. abscessus*が30例、*M. massiliense*が8例で、うち日本結核病学会・日本呼吸器学会2008年の診断基準²⁶⁾に合致する例は*M. abscessus* 23例、*M. massiliense* 7例であった。*M. massiliense*の7例はすべて排菌は陰性化し、両菌種30例中画像所見軽快7例のうち5例は*M. massiliense*症で、既報告と同じように*M. massiliense*症の予後は比較的良好であった。

現時点で*M. massiliense*が独立した菌種になるかどうかには異論もあり²⁷⁾、新菌種として確立するのは不明である。*M. abscessus*においてCAM耐性は*erm (41)*遺伝子も関与するとされ、これが*M. massiliense*では明らかに異なるという報告もある²⁸⁾。臨床的には従来*M. abscessus*とされてきた中には比較的臨床経過が良好な一群が見られることは明らかであり、帰趨が待たれるところである。

(c) *M. chelonae* 症

本菌種による肺感染症は*M. abscessus*よりさらに既存呼吸器疾患への寄生的な性格が強く、よく遭遇するのは肺結核症化学療法により結核菌陰性化後しばらくして*M. chelonae*が数カ月間排菌するというエピソードである。多くの場合、特別の治療なく排菌は消失する。*M. gordonae*と同様に病院内供給水²⁹⁾からや内視鏡洗浄器³⁰⁾からのアウトブレイクが報告されている。

化学療法に対する反応は概ね*M. abscessus*より良好で、ATS/IDSA 2007ガイドラインでは最適治療レジメンは確立していないが、CAM, TOBの感受性が高く、CAMを主軸にTOB, LZD, IPM/CSなどの併用を菌陰性化後12カ月としている²¹⁾。

4. *M. fortuitum* グループ

(a) *M. fortuitum* 症

この菌種による感染症治療は、現行薬剤でも稀少菌種の中で最も治療効果が優れていると言える。ATS/IDSA 2007ガイドラインでは分離菌の感受性はAMK, CFX, OFLX, IPM/CSなどに100%であり、CAMは80%で、感受性薬剤2剤以上の併用での菌陰性化後1年間の化学療法を推奨している²¹⁾。特にnew quinolone系薬剤のMICはほぼすべてで低く、臨床効果ともよく一致し、主軸薬剤としてnew quinolone系薬剤を推奨できる³¹⁾。

(b) *M. peregrinum* 症

本菌種による肺感染症報告はきわめて少ないが、自験例も含め多くは良好な予後であり、澤幡などの報告ではCAM, LVFX, EB, RFP, AMK, KM, SMによるMICはすべて2 µg/mlであるが、INHは32 µg/ml以上だったとし

ている³²⁾。

5. *M. szulgai* 症

本菌種による感染症も比較的治療反応は良好であり、Runyon分類はII群菌で、*M. kansasii*とは異なる群であるが、画像、症状など臨床像は類似し、一般的には化学療法も*M. kansasii*症と同様な対応で良く治療する。

ATS/IDSA 2007ガイドラインではほとんどの抗結核薬、new macrolide, quinoloneに感受性であり、最適治療期間は確立していないが、感受性ある3~4薬剤併用で菌陰性化後1年間で適切だろうとしている²¹⁾。

6. *M. xenopi* 症

本症はわが国ではあまり遭遇しないが、カナダ、英国、フランスなどではMACに次ぐ上位頻度菌種である³³⁾。43~45℃という高い至適発育温度のslow growerであり、一般的には肺結核やCOPDなど先行呼吸器疾患に続発し、画像的には上肺野の空洞所見が多いとされるが、若年世代では先行疾患なしに薄壁空洞で発症する例もある(Fig. 4)。小病変はともかく、一般に意外に治療は難渋する。複十字病院例では初発時45歳男性で1985年に*M. xenopi*が確定され、以後2006年まで21年間排菌が断続的に継続した例が見られている。

ATS/IDSAガイドライン2007では最適な治療レジメンや期間は未確立であり、かつ*in vitro*感受性と*in vivo*治療効果は一致せず、個々の菌による違いも多いとしている。RFP, EB, CAM併用を菌陰性化後1年間継続というのが控えめな推奨としている。しかしmacrolidesを含む化学療法でも再排菌が多く、適切な場合、外科切除も考慮すべきとしている²¹⁾。世界中から1255例を収集しメタアナリシスを行ったVaradi RGの報告では、なぜそうなのか解釈は困難であるが、事実としては短期効果でも長期効果でもレジメンにINH, aminoglycosideを含むprotocolは有意に劣り、macrolide, new quinoloneを含むレジメンは良い傾向にあったとしている³⁴⁾。

7. *M. gordonae* 症

*M. gordonae*は発育至適温度が低く、貯留水などの環境中に高い頻度で広く棲息し、気管支鏡などへのcontamination機会が最も多い菌種である。従ってヒト検体から検出されても機械的に診断せず、臨床症状や画像の悪化に伴う排菌かどうか十分な注意が必要であるが、時にヒトに明らかに起炎菌として働いているとしか解釈できない場合がある。臨床的な病型としては既存病変に寄生するタイプと中葉舌区型が主であるが、先行病変なしに肺野に小空洞として発病する場合も見られる³⁵⁾。

ATS/IDSAガイドライン2007では²¹⁾感受性検査データ

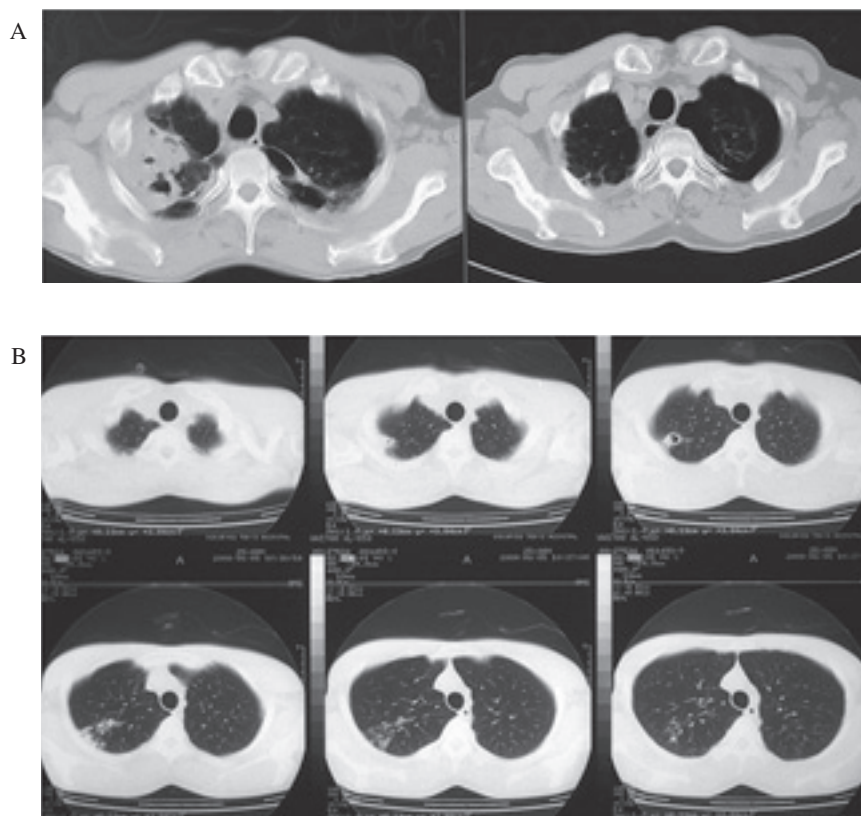


Fig. 4 Chest radiography of *M. xenopi* cases.

A: 68 years old male. RFP, EB, CAM chemotherapy has been effective. This radiography is a typical pattern as *M. xenopi* infection secondary to COPD.

B: 25 years old male. This case was treated as tuberculosis with RFP, INH, EB, PZA resulting good prognosis. In case of younger generation, *M. xenopi* pulmonary infection has a tendency of solitary small cavitary lesion.

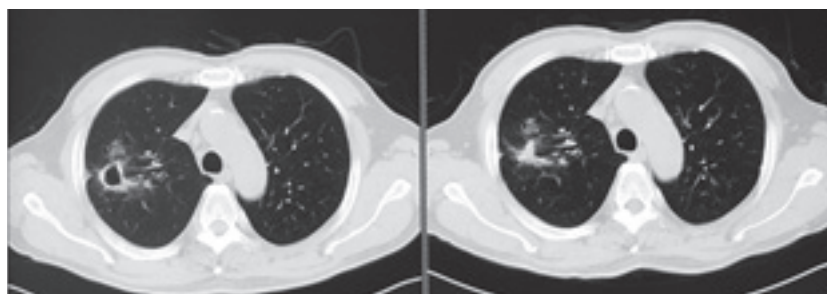


Fig. 5 Chest radiography of *M. terrae* case.

62 years old male. RFP, INH, CAM chemotherapy was started except EB for his visual disturbance. But the cavitary lesion evolved, after the chemotherapy converted CAM to STFX, shrinking ensued.

はあまりないが, EB, RBT, CAM, LZD, fluoroquinolones が有効であろうとしている。本菌も slow grower であり, ほとんどの場合, 標準的な RFP, EB, CAM 併用化学療法で菌陰性化と臨床所見の改善が得られている。

8. *M. terrae* 症

ATS/IDSA ガイドライン 2007 では²¹⁾, 最適レジメンは確立していないが, new macrolide, EB 他, 感受性ある薬

剤の併用が有用かもしれない。感受性薬剤としては CPFX, ST, LZD の報告があるとしている。Fig. 5 に 1 例を提示するが, 本例の場合視力障害があり EB 投与不可なので RFP, INH, CAM で化学療法を開始したが空洞は進展拡大し, RFP, INH, STFX 変更後, 縮小軽快を見た。

おわりに

非結核性抗酸菌症稀少菌種の治療は, 地図もなくコン

パスのみで未知の大陸を歩くようなものである。言及しえなかった菌種もかなりあるが、論旨を要約すると以下になる。

少なくとも次の二つはかなり確かに言えるだろう。

- *M. szulgai* 症：RFP, INH, EB を菌陰性化後 1 年間。
 - *M. fortuitum* 症：new quinolone を含む感受性薬を少なくとも 2 剤以上併用を菌陰性化後 1 年間。
- その他の菌種については確実なことは言えないが、
- *M. abscessus* 症：CAM, AMK or KM, IPM/CS, FRPM, STFX などが推奨できる。しかし治療は最も困難で、早期限局なら外科適応を早くから検討すべきである。
 - *M. chelonae* 症：TOB, CAM, IPM/CS, LVFX などを推奨。
 - *M. gordonae* 症：RFP, EB, CAM で良いだろう。
 - *M. xenopi* 症：CAM, new quinolone などが良いだろう。
 - その他の菌種あるいは未明、未知の菌種の場合の原則：多くの場合菌が確認された時点で少なくとも rapid grower (抗酸菌用固形培地上で 1 週間以内にコロニー形成) か slow grower (抗酸菌用固形培地上で 2 週間以上でコロニー形成) かは判っているので、とりあえず slow grower なら非結核性抗酸菌症化学療法として標準的な RFP, EB, CAM の多剤併用療法で開始し、他の性状が判ったら Runyon 分類で同じ群の化学療法に準ずる治療を行う。非結核性抗酸菌症化学療法は菌種により最適レジメンは異なるので菌種別記載の豊富な ATS/IDSA ガイドライン 2007 を参照し、さらに個々の文献での先例を探索すべきであろう。最近わが国でもサンフォード感染症治療ガイドが参照される機会が増えているが、準拠している文献がやや古いのと、わが国現行では使用不可能な薬剤がある、肺感染症のみが対象ではない、などに注意すべきである。

最後に *M. massiliense* の菌種同定は結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部結核菌情報科 鹿住祐子氏、国立感染症研究所ハンセン病研究センター所長 石井則久氏、感染制御部第六室室長 星野仁彦氏、主任研究官 中永和枝氏によっており、深く謝意を表します。

文 献

- 1) Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2002; 23: 553-567.
- 2) Byrd TF, Lyons CR: Preliminary characterization of a *Mycobacterium abscessus* mutant in human and murine models of infection. Infect Immun. 1999; 67: 4700-4707.
- 3) Marras TK, Chedore P, Ying AM, et al.: Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario. Thorax. 2007; 62: 661-666.
- 4) Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, et al.: French Mycobacteria Study Group: Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Eur Respir J. 2005; 26: 1092-1096.
- 5) Van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al.: Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. Thorax. 2009; 64: 502-506.
- 6) Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS: Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark; incidence and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 514-521.
- 7) Huang CT, Tsai YJ, Shu CC, et al.: Clinical significance of isolation of nontuberculous mycobacteria in pulmonary tuberculosis patients. Respir Med. 2009; 103: 1484-1491.
- 8) Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, et al.: Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest. 2006; 129: 341-348.
- 9) 豊原希一: 「同定検査法—結核菌の臨床細菌学」。結核予防会, 東京, 1960, 191-214.
- 10) Runyon EH: *Mycobacterium intracellulare*. Am Rev Respir Dis. 1967; 95: 861-865.
- 11) 斎藤 肇: 抗酸菌の培養・同定に関する最新情報. 第82回総会シンポジウム「抗酸菌検査法」。結核. 2008; 83: 49-52.
- 12) 江崎孝行: 病原細菌の系統保存活動から見えてきた菌種の再定義への課題. Microbiol Cult Coll. 2008; 24: 81-86.
- 13) 長野 誠, 市村禎宏, 伊藤伸子, 他: 16S rRNA 遺伝子および ITS-1 領域をターゲットとした Invader 法による 23 菌種の抗酸菌の同定—臨床分離株を用いた DDH 法との比較検討. 結核. 2008; 83: 487-496.
- 14) 青野昭男, 鹿住祐子, 前田伸司, 他: 結核菌群用同定キットで陽性を示した非結核性抗酸菌について. 結核. 2010; 85: 461-464.
- 15) Tsukamura M, Ichiyama S: Numerical classification of rapidly growing nonphotochromogenic mycobacteria. Microbiol Immunol. 1986; 30: 863-882.
- 16) Kusunoki S, Ezaki T, Tamesada M, et al.: Application of colorimetric microdilution plate hybridization for rapid genetic identification of 22 *Mycobacterium* species. J Clin Microbiol. 1991; 29: 1596-1603.
- 17) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1271-1278.
- 18) Han D, Lee KS, Yi CA, et al.: Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by *Mycobacterium abscessus*. AJR. 2003; 181: 513-517.
- 19) Jarand J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clin Infect Dis. 2011; 52: 565-571.
- 20) Bange FC, Brown BA, Smaczny C, et al.: Lack of transmission of *Mycobacterium abscessus* among patients with cystic

- fibrosis attending a single clinic. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 32 : 1648–1650.
- 21) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al., on behalf of the ATS mycobacterial diseases subcommittee: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 175 : 367–416.
- 22) Adekambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, et al.: Amoebal coculture of “*Mycobacterium massiliense*” sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2004 ; 42 : 5493–5501.
- 23) Kim HY, Kook Y, Yun YJ, et al.: Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* strains among Korean *Mycobacterium chelonae*–*Mycobacterium abscessus* group isolates. *J Clin Microbiol*. 2008 ; 46 : 3384–3390.
- 24) Simmon KE, Pounder JI, Greene JN, et al.: Identification of an emerging pathogen, *Mycobacterium massiliense*, by *rpoB* sequencing of clinical isolates collected in the United States. *J Clin Microbiol*. 2007 ; 45 : 1978–1980.
- 25) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 183 : 405–410.
- 26) 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.
- 27) Simmon KE, Brown-Elliott BA, Ridge PG, et al.: *Mycobacterium chelonae-abscessus* complex associated with sino-pulmonary disease, Northeastern USA. *Emerg Infect Dis*. 2011 ; 17 : 1692–1700.
- 28) Kim HY, Kim BJ, Kook Y, et al.: *Mycobacterium massiliense* is differentiated from *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium bolletii* by erythromycin ribosome methyltransferase gene (*erm*) and clarithromycin susceptibility patterns. *Microbiol Immunol*. 2010 ; 54 : 347–353.
- 29) 吉田志緒美, 富田元久, 露口一成, 他: 病院内に設置された飲料水供給装置に起因する *Mycobacterium chelonae* による擬似アウトブレイク. *環境感染誌*. 2009 ; 24 : 109–112.
- 30) 野村和代, 小川みどり, 常 彬, 他: 産業医科大学における *Mycobacterium chelonae* による内視鏡自動洗浄器の汚染とその対策. *産業医科大学雑誌*. 2000 ; 22 : 159–165.
- 31) Yang SC, Hsueh PR, Lai HC, et al.: High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 ; 47 : 1958–1962.
- 32) 澤幡美千瑠, 萩原恵里, 小倉高志: 健康な若年男性に発症した肺 *Mycobacterium peregrinum* 感染症の1例. *日呼吸会誌*. 2010 ; 48 : 866–870.
- 33) Dailloux M, Abalain ML, Laurain C: Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2006 ; 28 : 1211–1215.
- 34) Varadi RG, Marras TK: Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 ; 13 : 1210–1218.
- 35) 倉島篤行: MAC症以外の非結核性抗酸菌症画像所見. *結核*. 2009 ; 84 : 577–583.

— The 86th Annual Meeting Educational Lecture —

TREATMENT OF RELATIVELY RARE SPECIES NONTUBERCULOUS
PULMONARY MYCOBACTERIOSIS

Atsuyuki KURASHIMA

Abstract Today, a treatment guide of relatively rare species nontuberculous mycobacteriosis (NTM) is required ever-increasing. Because, new species are discovered continuously with advanced nucleic identification technique and these results entered routine clinical practice. Secondly, under the influence of newly introduced bioactive drugs for treatment of RA, rare species NTM cases has been really increased. And although there have been over 150 species NTM, the right chemotherapy regimen is not uniform like as TB treatment, it should only rely on accumulated clinical experiences for each species respectively. Case series of relatively rare species NTM are rare enough in itself at a global level, therefore the treatment is also less evidence. However, the following two may be written definitely recommended. *M.szulgai* pulmonary disease chemotherapy is recommended with RFP, INH, EB chemotherapy includes 12 months of negative sputum cultures. *M.fortuitum* pulmonary disease should be given at least more than two sensitive drugs including new quinolone for to

reach 12 months of negative sputum cultures. For other species, chemotherapy regimen and duration of treatment has not been established. In case of unspecified or unknown species mycobacteriosis, the chemotherapy regimen should be suggested the treatment of in relatively same group on Runyon classification.

Key words: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*, Chemotherapy

Clinical research adviser, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

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