

肺アスペルギルス症を合併した非結核性抗酸菌症の臨床的検討

石川 成範 矢野 修一 門脇 徹 若林 規良
木村 雅広 小林賀奈子 池田 敏和

要旨：〔目的〕過去12年間に当院で新規に診断した非結核性抗酸菌（NTM）症257例を後ろ向きに検討し、NTM症に慢性肺アスペルギルス症を合併した例を抽出し臨床的特徴を検討した。〔結果〕NTM症は、男性44%、女性56%で、そのうち慢性肺アスペルギルス症を合併したのは10例（3.9%）で、男性8例、女性2例と男性に多かった。慢性肺アスペルギルス症診断時の平均年齢は65.5歳で、NTM症診断後平均7年経過していた。先行するNTM症の病型は空洞形成（Cav）型6例、小結節・気管支拡張（NB）型4例であった。慢性肺アスペルギルス症診断時にNTMの排菌が持続していたのは5例であった。慢性肺アスペルギルス症診断時の画像所見は、数週間から数カ月で増悪する浸潤影や空洞壁の肥厚の進行を特徴とした。抗真菌薬による治療で臨床症状、炎症反応、画像所見のうち2つ以上に改善を認めた場合を有効とした場合、抗真菌薬は67%で有効であった。特に菌球形成や空洞壁肥厚のない浸潤影にて慢性肺アスペルギルス症を合併した症例では83%と高い有効性を認めた。〔考察〕NTM症の経過観察にあたっては、その病型によらず長期間にわたり慢性肺アスペルギルス症の合併を考慮した診療をすべきと考えた。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺アスペルギルス症、抗真菌薬

はじめに

近年、非結核性抗酸菌（NTM）症の増加に伴い、その経過観察中に慢性肺アスペルギルス症の合併例が散見されるようになった。NTM症と慢性肺アスペルギルス症は両者とも非特異的な臨床所見やtree-in-bud appearance、結節影、空洞などの共通の画像所見を呈するため、両疾患合併の早期診断は困難であると考えられる。しかしNTM症経過中の慢性肺アスペルギルス症の診断の遅れは予後不良につながる¹⁾ため、早期診断がきわめて重要である。藤内らは、慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）診断例においてNTM症の既往を有する症例の検討を行いNTM症の病型によらずCNPAを合併していることを報告した²⁾。今回われわれは、当院にてNTM症と診断され、その経過観察中に慢性肺アスペルギルス症を合併した症例の臨床像を後ろ向きに検討し、その臨床的

特徴について検討した。

対象と方法

当院において、1995年3月1日から2007年8月31日の間に、喀痰または気管支洗浄液よりNTMが検出され、臨床症状および画像所見よりNTM症と診断された257例を対象とし、その経過中に慢性肺アスペルギルス症を合併した10症例の臨床経過、診断法、治療経過等に関して検討した。NTM症の診断は、日本結核病学会の非定型（現・非結核性）抗酸菌症対策委員会の診断基準³⁾に従った。また慢性肺アスペルギルス症は「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」の肺アスペルギローマあるいはCNPAの臨床診断⁴⁾を満たす症例とした。 β -D-グルカン⁵⁾はファンギテック®テストMK（生化学バイオビジネス）にて測定し、20.0 pg/ml以上を陽性とした。アスペルギルス抗原は酵素結合免疫吸着法（試薬名：ブ

ラテリア®アスペルギルス；バイオラッドラボトリー）にて測定し、カットオフ値0.5以上を陽性とした。アスペルギルス抗体は補体結合反応（試薬名：Aspergillus Fumigatus Ag.®；Bio Rad社）にて測定し、4倍以上を陽性とした。抗真菌剤投与による治療効果の判定は臨床症状、炎症反応（CRP値が治療開始後、半減以下に低下した場合を改善と判定）、画像所見のうち2つ以上の改善を認めたものを有効と判断した。

結 果

対象としたNTM症257例の内訳は、男性114例（44.4

%）、女性143例（55.6%）、平均年齢は71歳であった。原因となったNTM菌種は*Mycobacterium avium* 105例（40.9%）、*M. intracellulare* 103例（40.1%）、*M. goodii* 8例（3.1%）、*M. kansasii* 7例（2.7%）、その他菌種34例（13.2%）であった。NTM症に対し化学療法を行ったのは135例（52.5%）（うち23例は手術を追加）、手術を行ったのは31例（12.1%）（うち8例は手術のみ）、年齢や症状等の理由により経過観察となったのは114例（44.4%）であった。このうち、経過観察中に慢性肺アスペルギルス症の合併を認めた10例（3.9%）の臨床像と診断根拠および治療効果（Table 1）とそのまとめ（Table 2）を示す。男性

Table 1 Overall findings of non-tuberculous mycobacterial cases complicated with pulmonary aspergillosis

Case	Sex/Age (years)	Phenotypes of NTM	At diagnosis of pulmonary aspergillosis					Treatment effects			
			Isolation of NTM	Radiological findings	Ag (ng/ml)	Ab	β DG (pg/ml)	Symptoms	CRP	Radiological findings	Judgment
1	M/55	Cav	+	CW thickening, FB Pleural thickening	1.1	ND	16.4	NC	NC	NC	NE
2	M/56	Cav	-	CW thickening, FB Pleural thickening	1.2	×16	11.7	NC	NC	NC	NE
3	M/69	Cav	-	CW thickening, FB Pleural thickening	1.8	×64	13.7	Im	Im	Im	E
4	M/59	Cav	+	CW thickening, FB Pleural thickening	0.8	-	<5	Observation			
5	F/65	NB	+	Infiltration Pleural thickening	0.7	ND	15.1	Im	Im	Im	E
6	M/67	Cav	+	Infiltration Pleural thickening	-	ND	<5	Im	NC	Im	E
7	M/78	NB	+	Infiltration Pleural thickening	0.6	ND	64.4	Im	Im	Im	E
8	F/70	NB	-	Infiltration Pleural thickening	0.9	ND	13.3	Im	Im	NC	E
9	M/65	NB	-	Infiltration Pleural thickening	1.4	×16	8.7	Im	Im	NC	E
10	M/72	Cav	-	Infiltration Pleural thickening	1.0	ND	ND	Ex	Ex	Ex	NE

NB: Nodular bronchiectasis type, Cav: Cavitory type, CW: Cavity wall, FB: Fungus ball, ND: Not done, β DG: β -D-glucan, NC: No change, Ex: Exacerbation, Im: Improvement, Ag: Anti-*Aspergillus* antigen, Ab: Anti-*Aspergillus* antibody, E: Effective, NE: Not effective, M: Male, F: Female

Table 2 Characteristics of non-tuberculous mycobacterial cases complicated with pulmonary aspergillosis

Mean age (years)	65.5
Sex (male/female)	8/2
Underlying pulmonary disease (+/-)	8/2
Pulmonary tuberculosis sequelae	5
COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	6
Pneumoconiosis	1
Smoking (+/-)	7/3
Radiological type of previous NTM	
Cavitory type	6
Nodular bronchiectasis type	4
Subspecies of mycobacteria	
<i>Mycobacterium avium</i> complex	9
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	1
Duration from NTM diagnosis to pulmonary aspergillosis diagnosis (years)	7.0
Culture for <i>Mycobacterium</i> at pulmonary aspergillosis diagnosis (positive/negative)	5/5

8例, 女性2例で男性により多く合併を認めた。NTM症に対する化学療法を行ったのは9例で, 1例は本人希望にて経過観察となった例であった。NTM症に対し手術を行った例には慢性肺アスペルギルス症の合併を認めなかった。慢性肺アスペルギルス症合併例のNTM症診断時の平均年齢は65.5歳で, NTM症診断後平均7年で慢性肺アスペルギルス症を診断した。しかし, そのばらつきは大きく比較的早期の5年以内の合併を5例で認める一方, 10年以上の経過後に合併した例も4例あった。NTM症の病型は空洞形成 (Cav) 型6例, 小結節・気管支拡張 (NB) 型4例であった。10例中, 喫煙歴を有したのは7例, 肺結核後遺症, 慢性閉塞性肺疾患, 塵肺等の肺に基礎疾患を有したのは8例であった。気道由来検体からのアスペルギルス属真菌の分離は10例中3例 (30%) であり, うち1例は気管支肺胞洗浄液より検出した。分離菌 *Aspergillus fumigatus* 2例, *A. flavus* 1例であった。アスペルギルス抗原検査は, 全例が陽性であった。アスペルギルス抗体検査は4例で施行し, 3例で陽性であった。 β -D-グルカン陽性は9例中1例 (11.1%) であった。NTM菌種は *M. avium* が6例 (60%), *M. intracellulare* は3例 (30%), *M. fortuitum* が1例 (10%) であった。慢性肺アスペルギルス症診断時のNTMの排菌の状態は, 排菌持続5例, 排菌停止5例であった。慢性肺アスペルギルス症診断時の画像は, 全例で胸膜の肥厚を認めた。菌球形成と空洞壁の肥厚で発症したアスペルギローマ例が4例 (症例3を提示; Fig. 1), 浸潤影の新たな出現にて発症したCNPA例が6例 (症例6を提示; Fig. 2) で, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は認めなかった。抗真菌剤の投与を行ったのは10例中9例で, 減量や中止を要する副作用 (薬剤性肺臓炎, 顆粒球減少, 肝障害, 視力障害, めまい) を5例 (55.6%) に認めた。うち3例は薬剤変更や減量等により投与続行可能であった。抗真菌剤投与により, 全体では6例 (66.7%) の有効性を認めた。浸潤影主体で発症した症例に限れば6例中5例 (83%) の高い有効性が確認できた。有効抗真菌剤はイトラコナゾール2例, ポリコナゾール3例, ミカファンギン1例であった。

考 察

慢性肺アスペルギルス症は, 肺嚢胞や気腫性変化などの慢性肺疾患や糖尿病, 慢性腎不全, 膠原病, ステロイド投与などによる免疫抑制状態などを基礎疾患として発症することが多い。一方, わが国のNTM症罹患率は, 推定値ではあるがこの10年間で約2倍の上昇を示している⁵⁾。NTM症を含む慢性肺疾患ではアスペルギルスがコロニゼーションや感染を引き起こしやす⁶⁾今後NTM症と慢性肺アスペルギルス症の合併例の増加が危惧され



Fig. 1 Chest radiograph in the case 3 at diagnosis of pulmonary aspergillosis showing a thin-walled cavity (arrow).



Fig. 2 Chest radiograph in the case 6 at diagnosis of pulmonary aspergillosis showing an infiltrative shadow (arrow).

る。現在までも非活動性の *M. kansasii* 症の大きな空洞性病変や *M. xenopi* 症によるアスペルギローマの合併⁷⁾⁸⁾や, *M. malmoense* や *M. avium* complex 症と慢性肺アスペルギルス症の合併など⁹⁾, NTM症と慢性肺アスペルギルス症との合併はいくつかの報告がある。また, 気管支拡張症とNTM症の合併例は, 高率に慢性肺アスペルギルス症を発症するとの報告もある¹⁾。しかし, NTM症と慢性肺アスペルギルス症は, いずれも tree-in-bud appearance や結節影や空洞などの画像所見を認めうるため, 両疾患合併の早期診断は困難と考えられる。そこでわれわれは,

NTM症と慢性肺アスペルギルス症を合併した症例の臨床像を明らかにするために、両疾患を合併した症例につき後ろ向きに検討した。

今回のわれわれの検討では、12年間に診断したNTM症257例のうち10例(3.9%)に両疾患の合併を認めた。しかしこれはアスペルギルス関連の検査をNTM症例に網羅的に行った結果ではなく、日常診療の中で診断しえた症例であるため過小評価であることが考えられる。実際、藤内らのNTM症の後ろ向きの検討²⁾では10年間で6.8%とわれわれより高率の両疾患の合併を認めている。また彼らは、慢性肺アスペルギルス症を合併したNTM症は*M.kansasii*によるものが比較的多かったと報告した。今回の検討の対象となったNTM症は、原因は不明だが*M.kansasii*によるものが本邦での他の報告¹⁰⁾より少なく、慢性肺アスペルギルス症合併率が低いことの一因と考えた。

今回対象となったNTM症は従来の報告¹⁰⁾と同様に女性に多く認めたが、慢性肺アスペルギルス症を合併した例ではほとんどが男性であった。男性において慢性肺アスペルギルス症合併が多い理由は今回の検討だけでは明らかではないが、喫煙歴を有するものや慢性閉塞性肺疾患などの基礎肺疾患を有する例が多くを占めたことと関連があるのかもしれない。今回の検討では手術を行ったNTM例において慢性肺アスペルギルス症の合併は認めなかった。これは、手術適応となるNTM症のほとんどが軽症で、術後破壊性病変の残存を認めなかったことによると考えた。逆に慢性肺アスペルギルス症を合併した例は、結果には示さなかったが、全例で空洞形成や気管支拡張等の破壊性病変を認めており、そういった手術適応とならない症例はより注意が必要と考えた。藤内らはNTMの排菌持続例は慢性肺アスペルギルス症合併をきたしやすくNTM症への治療抵抗性が慢性肺アスペルギルス症合併の高リスクであったと示した²⁾。今回のわれわれの検討でもNTM症の排菌持続例は、彼らの報告よりさらに高率で慢性肺アスペルギルス症を合併しており、慢性肺アスペルギルス症合併の高リスクと考えた。しかし、NTM排菌停止例であって慢性肺アスペルギルス症の合併を認める例もあり、破壊性病変の進行を認めている場合は注意が必要と考えた。藤内らの報告と同様に、慢性肺アスペルギルス症の合併例のNTM症の病型はCav型だけでなく、NB型も多く認めた。Cav型では空洞壁の肥厚や菌球形成主体で慢性肺アスペルギルス症を合併した例が多かったが、浸潤影の新たな出現にて発症した例もあり、注意が必要と考えた。一方、NB型では全例浸潤影にて慢性肺アスペルギルス症を合併した。

われわれは、抗真菌剤投与による短期での有効性につ

いて示したが、長期予後については検討できていない。しかし、NTM症経過中の慢性肺アスペルギルス症合併の診断の遅れが、その予後を不良にするとの報告は多数あり^{1)6)~9)11)12)}、重要な問題と考える。一方今回の慢性肺アスペルギルス症の合併時期の検討では、そのばらつきは大きく、5年以内の比較的早期から10年以上の長期経過後に合併する例を多く認めた。したがって、NTM症では長期間にわたり慢性肺アスペルギルス症合併に注意する必要があると考えられる。しかし、慢性肺アスペルギルス症の診断は、満足すべきゴールドスタンダードはなく、血清学的診断、呼吸器検体検査、画像診断にて総合的に行われている。さらにアスペルギルス属真菌の痰よりの検出はしばしば信用できないこともあると報告されている¹²⁾¹³⁾。われわれの検討では、気道由来検体からのアスペルギルス属真菌の分離は10例中3例のみであった。 β -D-グルカン陽性は11.1%で陽性を示したにすぎなかった。しかし、アスペルギルス抗原はカットオフ値を0.5にとると全例で陽性を示した。1.0にとると5例(50%)、1.5(「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」で指摘⁴⁾)とすると10例中1例(10%)のみが陽性と判定された。これは、藤内らがカットオフ値1.0を用いて報告したアスペルギルス抗原陽性率58.5%とほぼ同様の結果であった。特異度には問題があることが指摘されている⁴⁾が、高い感度を期待しカットオフ値を0.5としたうえでアスペルギルス抗原を定期的実施するのは、慢性肺アスペルギルス症早期診断のためには有益であると考えた。

藤内らはアスペルギルスを合併した症例ではほぼ全例(94.9%)に胸膜肥厚の進行を見た報告している¹⁴⁾が、われわれの検討でも同様であった。さらに、空洞壁の肥厚や菌球形成などの特徴的な所見だけでなく、徐々に悪化する浸潤影にも十分注意する必要があることも示した。以上より慢性肺アスペルギルス症合併の早期診断には、NTM症の病型によらず、NTM症発症後から長期にわたり、男性や破壊性病変を有するなど慢性肺アスペルギルス合併の高リスクNTM症に特に注目したうえで、定期的な血清学的検査や画像検査、必要に応じた喀痰検査や場合によって気管支鏡検査を含む積極的な真菌学的検索など総合的な診断をしていくことが重要と考えられた。

文 献

- 1) Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease and aspergillus-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 352-357.
- 2) 藤内 智, 作並通子, 山本泰司, 他: 非結核性抗酸菌症を背景因子とする慢性壊死性肺アスペルギルス症.

- 結核. 2008 ; 83 : 573-575.
- 3) 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.
 - 4) 深在性真菌症ガイドライン作成委員会編：「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」, 協和企画, 東京, 2007, 6-9, 45-47, 77-81.
 - 5) 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.
 - 6) Bollert FG, Sime PJ, MacNee W, et al.: Pulmonary *Mycobacterium malmoense* and aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J*. 2005 ; 25 : 324-328.
 - 7) Maliwan N, Zvetina JR: Pulmonary mycetoma following *Mycobacterium kansasii* infection. Report of seven cases. *Arch Intern Med*. 1985 ; 145 : 2180-2183.
 - 8) Johnston ID: *Mycobacterium xenopi* infection and aspergillosis. *Tubercle*. 1988 ; 69 : 139-143.
 - 9) Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, et al.: Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2000 ; 55 : 717-719.
 - 10) 坂谷光則：非定型抗酸菌症. 結核. 2005 ; 80 : 25-30.
 - 11) Bollert FGE, Sime PJ, MacNee W, et al.: Pulmonary *Mycobacterium malmoense* and aspergillus infection: a fatal combination. *Thorax*. 1994 ; 49 : 521-522.
 - 12) Debieuvre D: Pulmonary *Mycobacterium malmoense* and aspergillus infection. *Thorax*. 1995 ; 50 : 216.
 - 13) Munoz P, Alcala L, Sanchez CM, et al.: The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplantation recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2003 ; 75 : 326-329.
 - 14) 藤内 智, 山崎安宏, 松本博之, 他：既存肺疾患に続発した肺アスペルギルス感染の検討. 日呼吸会誌. 2004 ; 42 : 865-870.

————— Original Article —————

CLINICAL ANALYSIS OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS CASES COMPLICATED WITH PULMONARY ASPERGILLOSIS

Shigenori ISHIKAWA, Shuichi YANO, Toru KADOWAKI, Kiryo WAKABAYASHI,
Masahiro KIMURA, Kanako KOBAYASHI, and Toshikazu IKEDA

Abstract [Objectives] To clarify the clinical features of nontuberculous mycobacteriosis (NTM) complicated with chronic pulmonary aspergillosis (CPA), we analyzed 257 cases diagnosed with newly developed NTM during the last 12 years in our hospital.

[Results] Fifty-six per cent of the patients were females. Ten cases (3.9%) of them were complicated with CPA in their clinical course. Mean age at the diagnosis of CPA was 65.5 years, and 8 of 10 cases were males. The average period from the diagnosis of NTM to CPA was almost 7 years. Six NTM cases were classified as the cavitary type and 4 as the nodular-bronchiectasis type. At the time of the diagnosis of CPA, NTM bacilli were isolated in 5 cases, but in the other 5 bacilli were not detected. Radiologically it was found that in many cases the infiltrative shadow had increased and the cavity wall had thickened. Antifungal drug administration was effective in

67% of the cases. In particular, in cases with progressive infiltrative shadows, the antifungal drug was effective in 83% of patients.

[Discussion] For the clinical management of NTM, careful attention to the complication of CPA is required.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, Pulmonary aspergillosis, Antifungal drugs

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue Medical Center

Correspondence to: Shigenori Ishikawa, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue Medical Center, 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Shimane 690-8556 Japan. (E-mail: ishi-kma@matsue.hosp.go.jp)