

第88回総会特別講演

II. MAC症克服への展望

小川 賢二

要旨：肺MAC症診療に関する諸問題の考察を行った。罹患率や有病率の増加は明らかであると思われるが正確な疫学調査が早急に必要である。感染源・感染経路の研究は感染予防の観点から菌遺伝子タイピング法を用いて解明する必要がある。無症状発見例の診断に関し、近年開発された血清診断法の有効な活用法の研究が重要である。肺MAC症診療の中で最も重要な課題である治療に関しては、治療開始時期、治療期間、治療薬、外科治療併用の4項目について最近の知見をもとに考察した。治療開始時期に関しては、診断時の病態と日本株に特有な遺伝子挿入配列を保有する菌株に感染した場合に治療開始のタイミングが重要になること、治療期間に関しては、現在のガイドライン治療よりも長期のほうが予後を改善する可能性が高いこと、治療薬に関しては、ニューキノロン薬の選択法および新薬としてのソリスロマイシンへの期待を述べた。また、現行の化学療法のみでは病状コントロールの困難な症例に対し、適応症例にはできるだけ早期に外科治療を併用することにより予後の改善が望めることを言及した。

キーワード：肺MAC症、感染経路、遺伝子タイピング法、血清診断法、治療開始時期、治療期間、ソリスロマイシン

はじめに

肺 *M. avium complex* (MAC) 症は今やどの地域・どの病院でもよく見られるありふれた疾患になってきている。しかしながらこの疾患に対する予防・診断・治療に関する医療レベルはまだ高いとは言えない。近年感染予防を目的とした感染経路の研究、診断をより容易にするための血清診断法の開発、治療開始時期・治療期間・治療薬の研究などがさかに行われており、2012年までに得られた学会報告・論文を検討し、現在の医療レベルを確認するとともに今後のMAC症克服への展望を述べる。

肺MAC症診療に関する諸問題

未解決の問題を多く有する疾患であるが、今回は疫学・感染経路・診断法・治療に関する問題を取り上げ、それぞれの既存データや現時点での見解を検討してみた。

1. 疫学データ研究

(1) 罹患率

2001年の非結核性抗酸菌症協議会によるアンケート調査によると、本症は全抗酸菌中約29.2%の比率であり、全国罹患率は人口10万対5.9と推定されることが示された。2012年の日本結核病学会総会で長崎非結核性抗酸菌症研究会が発表した長崎県の2008年および2009年の罹患率はそれぞれ9.09, 8.52であった。また同じく2012年の日本結核病学会総会シンポジウムで森本らは、2010年の非結核性抗酸菌症死亡者数とコホート研究から得られた致死率より推定される全国罹患率は26.6であると発表した。これは驚くべき数値であり、早急に正確な疫学調査が必要であると考えられた。

(2) 死亡者数

2012年の日本結核病学会総会にて森本らは死亡統計による1980年～2010年死亡者数の推移を発表した。これによると1980年は男性22人、女性8人の計30人、1990年は男性76人、女性82人の計158人、2000年は男性295人、女性313人の計608人、2010年は男性409人、女性712人の計1121人であり、最近30年間で死亡者数は放物

線を描くように増加していることが明らかにされた。

2. 感染経路研究

(1) 生活環境としての浴室からの感染

特に浴槽内出水口・排水口・シャワーヘッド・浴槽水から分離したMAC菌と、そこで生活している肺MAC症患者喀痰から分離した菌の遺伝子タイピングが一致するというデータが国内外から報告^{1)~3)}されている。浴室菌が患者へ感染したのか、患者が浴室に菌を排出したことによりその菌が浴室に定着したものか分からないという議論がある。現時点で決着はついていないが、浴室内には通常ポリクロールな状態で分布しており、浴室が感染源になっている可能性が高いのではないかと考えられている。

(2) 土壌からの感染

Maekawaらは、症例対照研究⁴⁾(nonHIV肺MAC症患者 vs nonMAC気管支拡張症患者)から環境因子として土壌曝露が重要であると報告した。これは両群間で既知のNTM症の危険因子に有意差はないが、多変量解析にて週2回以上の土壌曝露歴が有意な因子であるというものであった。またFujitaら⁵⁾は、臨床分離株と同一の遺伝子タイプをもつ土壌由来株は高頻度土壌曝露患者群(農地・庭土)のみから分離されたと報告している。このことは土壌曝露が感染の危険因子であるという点に関し菌遺伝子タイピング法を用いて支持しているものと考えられる。

3. 肺MAC症の診断

「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」⁶⁾の発表により、従来複雑であった診断基準が簡略化され、誰にでも分かりやすい基準となった。簡単になったとは言え、感染症診断として当然のことながら原因菌の培養同定が求められている。近年本疾患は健診発見例が増加しており、無症状のケースが少なくない。この場合、確定診断のために内視鏡検査を行う必要が生じる。しかしながら、軽症の場合には診断されてもすぐに治療が開始されない場合もあることや、たとえ治療を行ったとしても完治するのが難しいという現状があるため、医師・患者ともに内視鏡検査に踏み切れないでいることは珍しくない。そこで、非侵襲的な方法による感染原因菌の診断法が求められていた。

Kitadaら⁷⁾は、MAC細胞表面に存在する糖蛋白質質(glycopeptidolipids: GPLs)抗原に対するGPL core IgA抗体を測定するEIAキットを開発し、高い感度・特異度をもって肺MAC症の血清診断が可能であると報告した。その内容は、カットオフ値を0.7 U/mlに設定すると感度は84.3%であるが、健常人・肺結核・他の肺疾患・MACコンタミネーションを完全に除外できるというものであった。すなわち特異度を100%にすることができるとい

う優れた内容であった。この後の研究により、MAC以外の非結核性抗酸菌の一部でも陽性になることが分かり特異度は90%台に下がったが、それでも十分に有用な検査法であることに変わりはない。この診断キットはキャピリアMAC抗体ELISAという商品名で保険適応を受け、現在は外注検査も可能となっている。

キャピリアMAC抗体ELISAの臨床での使い方と注意点であるが、以下の3点を挙げておきたい。①高い特異度から、陽性であればほぼMACと言えるため、典型的な画像+喀痰培養1回陽性の症例はMAC抗体陽性であれば確定診断としてよいだろうという点、②典型的画像のみで喀痰からの証明がなく内視鏡検査も困難な症例の場合、MAC抗体が陽性であればNTM症を強く疑う症例として慎重フォローもしくは症例の病状によっては治療的診断もありうる点、③*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*などの迅速発育菌でも陽性になることがあるため菌種確定には注意を要する点。

4. 肺MAC症の治療

未だ肺MAC症に対する決定的な治療法は存在しない。そのため、治療開始時期や治療期間も確実な見解が得られていないのが現状である。「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」⁸⁾が発表され、現行の治療薬に関しては具体的な使用法が示されたが、ニューキノロンの位置づけや、新薬登場の可能性などについてはほとんど触れられていない。そこで、本講演では2012年までに得られている学会発表や論文をもとに治療開始時期・治療期間・治療薬および外科治療併用に関する考察を行った。

(1) 治療開始時期の問題

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」⁸⁾における治療開始時期の考察として、「一般論としては早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がまだなく、臨床医の総合的な判断に依存する」と述べられており、治療開始時期に関する具体的な考え方は示されていない。そこで、2010年の本総会シンポジウムで行われたPro & Con「非結核性抗酸菌症は治療すべきか」と、ミニシンポジウムで中川らが発表した「MACの遺伝子的特徴」を取り上げ、現時点における治療開始時期の見解に関する具体的な内容を考えてみた。

< 1 > Pro & Conでの議論

A. 診断後すぐに治療すべき症例

- a. 空洞形成を伴う線維空洞型症例
- b. 結節・気管支拡張型症例でも病変の範囲が一側肺の3分の1を超える症例、気管支拡張病変が高度な症例、塗抹排菌量が多い症例、血痰・喀血症状を呈

する症例

B. 診断後経過観察としてよい症例

- a. 結節・気管支拡張型症例で、病変の範囲が一側肺の3分の1以内で気管支拡張病変が軽度かつ自覚症状がほとんどなく喀痰塗抹が陰性の症例
- b. 75歳以上の高齢者

※注意点：経過観察で10年ぐらい進行しない場合もあるが、1～2年で急速に悪化する症例もあり注意が必要。また高齢者でも病状の進行が速い場合には副作用に十分注意を払いながら治療を行う。

<2> 日本の臨床分離 *M. avium* が保有する遺伝子挿入配列：IS*Mav6* in *cfp29* に関する研究（中川）

ヒトに感染する *M. avium* subsp. *hominissuis* の病原因子を遺伝子の観点から研究⁹⁾¹⁰⁾している中で、鳥に感染するタイプの *M. avium* subsp. *avium* が保有する遺伝子挿入配列 IS*901* に類似した遺伝子挿入配列 IS*Mav6* を発見した。なお IS*901* は鳥に対する病原因子に関連しているのではないかと報告されている。現在のところわが国で臨床分離された約50%の *M. avium* 株が IS*Mav6* を保有することを見出した。さらに菌がもつインターフェロン- γ の強誘導蛋白をコードする遺伝子 *cfp29* の Shine-Dalgarno 配列に IS*Mav6* が挿入される株を発見した。すなわち IS*Mav6* の挿入により遺伝子の転写が阻止され *cfp29* 発現が障害を受けることにより、菌がヒトに侵入した際インターフェロン- γ 攻撃を受けにくくなるのではないかと推定されている。また、この菌側因子を臨床研究に応用し、病勢予測の関連因子として応用できないかを検討した。全国の国立病院機構から供与された菌株とその臨床データをもとに、診断後未治療経過観察していた46症例（46株）の解析を行った¹¹⁾。約18カ月の経過観察中、病状の悪化に伴い治療を開始した未治療悪化群の症例が17例（17株）、病状が安定しており治療が開始されなかった未治療不変群の症例が29例（29株）であった。全46株の IS*Mav6* in *cfp29* の存在陽性率を調べたところ、未治療不変群では3/29（10.3%）、未治療悪化群では9/17（52.9%）であり、未治療悪化群で有意に陽性率が高かった（ $P < 0.02$ ）。すなわち IS*Mav6* in *cfp29* を保有する菌に感染した症例は、肺MAC症の確定診断後早期に治療を開始すれば病状の進行を抑制することになる可能性が高く、治療開始時期の一つの指標になるのではないかと考えられた。

（2）治療期間の問題

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」⁸⁾における治療期間の考察として「薬剤投与期間について日米のガイドラインで記載されている“菌陰性化後約1年”はエビデンスではなく、従ってそこで終了しても良いとする論拠は得られていない。英国胸部学会

ガイドラインは薬剤投与期間を2年としており、わが国の長期観察報告ではATSガイドラインの指示期間以降も継続投与のほうが予後は良いとしており、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである」と述べられており、現在のガイドラインで示されている治療期間よりも長いほうがよいかもしれないという論調になっている。そこで、2011年本総会シンポジウムで森本が発表した「肺 *Mycobacterium avium* complex 症における治療期間の妥当性—臨床データから見た妥当な期間とは」と、2012年本総会シンポジウムで小橋が発表した「肺MAC症治療の実際」を治療期間の観点から検討してみた。

<1> 治療期間の妥当性の研究（森本）

研究の概略は、6カ月以上の標準治療を終了後2年間以上の経過観察が可能であった100症例を対象とし、①菌陰性化後1年で終了した群、②菌陰性化後1年を超えて終了している群、③それ以外の群に分け、First endpoint を治療終了時から2年間の再発率に設定し各種因子を単変量・多変量解析したものである。その結果、単変量解析による再排菌関連因子は、肺基礎疾患あり・BMI低値・空洞あり・治療期間が短い・病変の範囲が広い、であり、多変量解析による再排菌関連因子は、空洞の有無と長期治療が再排菌に有意に影響、ということが示された。以上の結果から2つの重要な考察がなされている。一つは「非空洞症例では標準治療期間より短いと再排菌率の悪化が認められたが、標準治療期間群と長期治療期間群との間で再排菌率に有意差は認めなかった」という点であり、もう一つは「有空洞症例では標準治療期間群に比べ長期治療期間群のほうが有意に再排菌率の改善が得られた。また、治療延長期間は平均9カ月であった」というものであった。すなわち、有空洞症例は現在ガイドラインで示されている治療期間よりも1年近く長いほうがよいという結論である。

<2> MAC症治療の実際（小橋）

研究の概略は、菌陰性化後1年間の治療という日米のガイドラインに沿った治療期間で菌陰性化が得られた症例のその後の臨床経過を、クラリスロマイシン（CAM）使用量が400～600mg/日であった103症例（このうち菌陰性化は62症例）と800mg/日であった40症例（このうち菌陰性化は33症例）の2群に分けて再発状況を検討したものである。その結果、CAM低用量群では標準治療終了症例の再発は24/36（67%）で、再発までの期間は平均8カ月間であった。これに対し平均6カ月間治療延長した症例の再発は9/26（35%）で、再発までの期間は平均10カ月間であった。また、CAM高用量群では、治療終了症例の再発は8/17（47%）で、再発までの期間は平均10カ月間であった。これに対し平均3カ月間治療延長した症例の再発は3/16（19%）で、再発までの期間

は平均12カ月間であった。以上の結果から標準治療期間で終了するのに比べ3~6カ月程度の治療延長により再発率の改善を得られたことが示されている。

2つの研究結果からは、現在のガイドライン治療期間よりも長期のほうが再発率を低下させる可能性が高いと考えられる。筆者の施設においても、標準化学療法治療期間終了後の再燃・再発が少なからず見られるため、症例により6~9カ月程度の治療延長を行うことが多い。

(3) 治療薬の問題

「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」⁸⁾において、標準治療薬に関する使用法が具体的に示されている。従ってこの項では本疾患に対し臨床現場で使用されるニューキノロン薬と今後登場が期待できる新薬について述べる。

<1> ニューキノロン薬の評価

ニューキノロン薬は本疾患の保険適応がなく、標準治療薬には含まれていないが、①標準治療薬のいずれかが副作用で使用できない場合の代替薬、②標準治療薬だけでは効果が乏しいときの追加薬、③CAM高度耐性菌に対するCAMの代替薬、として臨床現場では使用されている。2010年の本学会総会において、多田納らはマウスMAC感染症に対する抗菌活性の比較試験結果を発表している。それによると、MIC・MBC・MPCのすべてにおいてシタフロキサシン (STFX) = モキシフロキサシン (MFLX) > ガチフロキサシン (GFLX) > レボフロキサシン (LVFX)、また治療効果も STFX = MFLX > GFLX > LVFX であったと報告している。臨床研究はほとんどないが、Fujitaら¹²⁾は肺MAC症治療の有効性比較試験として、CAM+リファンピシン (RFP)+エタンブトール (EB) (n=14) vs GFLX+RFP+EB (n=13) を行い、両群間で除菌率・症状の改善・画像の改善に有意差を認めなかったと報告している。この2つの研究からは、本疾患に使用するニューキノロン薬は、現時点ではSTFXが妥当であろうと考えられる。肺MAC症の場合、病態として慢性気管支炎や気管支拡張症の合併があり、それらの病名で使うことが可能である。

<2> 新薬登場の可能性

現時点で最も有力な候補は、ケトライド系抗菌薬のソリスロマイシンである。本薬は2012年に米国で市中肺炎に対する臨床第II相試験が終了し、安全性においてはLVFXと同等以下であると発表されている。これより先の2010年のICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) において、ソリスロマイシンは*in vitro*, *in vivo*でMACに対し優れた効果を示すことがShoenらにより報告されている。その概略は、CAM感受性菌の場合はほぼ同等のMICと治療効果もち、CAM耐性菌の場合はソリスロマイシンのほうが

MIC・治療効果ともに優れているとの内容であった。本薬は日本に導入され、現在は臨床第I相試験が行われているところである。今後NTM症に対する臨床試験を是非行いたい期待の新薬である。

(4) 外科治療併用の問題

現行の化学療法標準治療薬では病状コントロールの困難な症例も少なくない。特に空洞や高度気管支拡張を有する場合には、内科的治療だけでは不十分と考えられる。「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針—2008」¹³⁾によると、「外科治療の目的は病勢の進行抑制や遅延など病状コントロールであること、術前術後の化学療法は必須であり、散布源となる粗大病変のない術後こそ相対的に非力な現今の化学療法であっても効果発揮の最適時期である」と述べられている。筆者の施設においても、特に60歳未満の適応症例に対しては、積極的に外科治療を併用している。内科的治療だけでは改善が乏しく化学療法終了の目途が立たなかった症例においても、外科治療併用後の化学療法が効果的で病勢コントロールが良好となり、化学療法を終了することができ、さらに長期にわたって再発・再燃の見られない症例を少なからず経験している。通常術前化学療法を3~6カ月行い、切除肺の組織培養で菌陰性であれば術後1年間、陽性であれば術後2年間の化学療法を施行している。なお、外科治療併用時は、ストレプトマイシン (SM) もしくはカナマイシン (KM) を術前・術後の各3カ月併用し、内科治療の効果を高めると同時に外科療法時における菌散布リスクの軽減に努めている。

ま と め

現在可能な肺MAC症に対するベストな診療をまとめてみた。

1. 早期診断に努める。
2. 治療開始のタイミングを見誤らないため診断後は十分なフォローを行う。
3. 治療を開始した場合には、副作用が生じたときでも原因薬剤の特定に努力し、使用可能な薬剤を2剤以上用いて治療を継続する。
4. 空洞性病変や高度な気管支拡張性病変を有する症例は、常に外科治療併用の可能性を念頭に置き、タイミングが遅きに失しないよう気をつける。
5. 治療期間については、切除不能な空洞や気管支拡張が多発している症例に対しては従来の標準的治療期間より1年程度延長することも考慮する。
6. 治療を終了した場合には必ず再発・再燃を念頭に置き、3~6カ月おきの定期的な画像フォローを行う。また、明らかな悪化を認めたときには治療再開を躊躇しない。

以上のような点に気をつけて診療を行うことにより、病変の拡大を抑制し呼吸不全への進展や死亡を回避することが重要である。すなわち今われわれにできることは、患者の重症化を防ぎその間に決定的な新薬の開発に力を注ぐことであると考えられる。

おわりに

肺MAC症に関しては今後も多くの課題を解決しなくてはならない。特に正確な罹患率や有病率の疫学調査は早急に行われるべきである。感染源や感染経路の研究は感染予防の面から重要である。早期診断や適正な治療は病状コントロールのために必要であり、今後も精力的に研究を進めることが大事である。増加の実態が明らかになれば、国や製薬企業からも研究・診療・新薬開発の援助が受けられるであろう。

最後に、本講演の機会を与えていただいた山岸文雄先生、並びに司会の労をお取りいただいた富岡治明先生に対し、この場をお借りし深謝いたします。

文 献

- 1) Angenent LT, Kelley ST, Amand A, et al.: Molecular identification of potential pathogens in water and air of a hospital therapy pool. *Proc Nat Acad Sci.* 2005 ; 102 : 4860-4865.
- 2) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al.: The recovery of *Mycobacterium avium* complex (MAC) from pulmonary MAC patients' residential bathrooms. *Clin Inf Dis.* 2007 ; 45 : 347-351.
- 3) Nishiuchi Y, Tamaru A, Kitada S, et al.: *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. *Jpn J Infect Dis.* 2009 ; 62 : 182-186.
- 4) Maekawa K, Ito Y, Hirai T, et al.: Environmental risk factors for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Chest.* 2011 ; 140 : 723-729.
- 5) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect.* 2012 ; 19 : 537-541.
- 6) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 他: 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.
- 7) 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.
- 8) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 他: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012 ; 87 : 83-86.
- 9) Inagaki T, Nishimori K, Yagi T, et al.: Comparison of a variable-number tandem-repeat (VNTR) method for typing *Mycobacterium avium* with mycobacterial interspersed repetitive-unit-VNTR and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing. *J Clin Microbiol.* 2009 ; 47 : 2156-2164.
- 10) Ichikawa K, Yagi T, Moriyama M, et al.: Characterization of *Mycobacterium avium* clinical isolates in Japan using subspecies-specific insertion sequences, and identification of a new insertion sequence, IS*Mav6*. *J Med Microbiol.* 2009 ; 58 : 945-950.
- 11) 中川 拓, 高橋弘泰, 市川和哉, 他: 日本における肺 *M. avium* 症の臨床像と菌遺伝子に関する多施設共同研究. *結核.* 2012 ; 87 : 687-695.
- 12) Fujita M, Kajiki A, Tao Y, et al.: The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolon-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J Infect Chemother.* 2011 ; 18 : 146-151.
- 13) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核.* 2008 ; 83 : 527-528.