

非結核性抗酸菌の併存が肺結核診療に及ぼす影響

¹勝部 乙大 ³吉川弥須子 ³滝澤 秀典 ^{1,3}長谷衣佐乃
^{1,3}森田 弘子 ^{1,3}野村 由至 ²小川 佳亮 ^{1,3}沼尾 利郎

要旨：〔背景〕肺結核治療中に喀痰から非結核性抗酸菌（Nontuberculous mycobacteria: NTM）はしばしば検出される。しかし、感染とコンタミネーション、コロナイゼーションの鑑別は困難である。〔目的〕肺結核治療中にNTMが併存した症例の臨床的特徴、病原性の有無、併存が結核診療に与える影響を検討した。〔対象と方法〕2013年1月から2013年12月の期間に当院で治療された肺結核患者59例を対象とし、経過中にNTMが1回以上培養された19例を併存群、NTMが確認されなかった40例を非併存群として臨床的特徴を後方視的に検討した。また、NTM併存群の18例に抗 glycopeptidolipid (GPL) core IgA 抗体の測定を行った。〔結果〕年齢、性別、基礎疾患の有無、陳旧性肺結核の有無、肺疾患の有無、画像所見、入院時の排菌量では両群に有意差は認めなかった。平均入院期間は入院中にNTMの併存を確認した群で98.8±7.9日、非併存群で58.3±3.5日と有意差を認めた。(p<0.001)。NTM併存群のうち18例で抗 GPL core IgA 抗体を測定したが、肺NTM症の診断基準を満たす13例を含め全例が陰性であった。〔結論〕結核治療中に併存したNTMは、コロナイゼーションやコンタミネーションである可能性が高い。しかし、入院期間延長に関連することが示唆された。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺結核、病原性、入院期間、抗 glycopeptidolipid core IgA 抗体

はじめに

肺結核治療中に喀痰から非結核性抗酸菌（Nontuberculous mycobacteria: NTM）が検出されることはしばしば経験される。このような症例では、肺結核治療が適切に行われ実際には退院基準を満たしても、NTM併存による抗酸菌検査の塗抹・培養陽性が結核によるものと判断されることで、入院期間が長期化するおそれがある。一方NTMが併存した場合、感染、コンタミネーション、コロナイゼーションの3つの状態が考えられるが、その鑑別は困難である。また、NTMを併存した症例の臨床的特徴や結核診療に対する影響についての報告は少ない。

目的

肺結核治療中にNTMが併存した症例の臨床的特徴、病原性の有無、併存が結核診療に与える影響を検討した。

対象

2013年1月から2013年12月の期間に国立病院機構宇都宮病院で治療された肺結核患者72例のうち、入院治療し生存退院した59例を対象とした。

方法

肺結核59例の臨床的特徴を後方視的に検討した。NTMの診断は、2007-American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) で定められている診断基準〔①散在性小結節を伴う多発性気管支拡張がある、②喀痰で2回NTMの培養陽性が確認されている〕を用いた。喀痰抗酸菌検査は、入院日から2カ月目までは2週間に1回、それ以降は1週間に1回とした。退院後は主治医の判断で喀痰抗酸菌検査を提出した。塗抹は蛍光染色法（オーラミン・ローダミン法）で、喀痰検体・菌株のPCRはコバス TaqMan®（ロシユ・ダイア

¹国立病院機構宇都宮病院呼吸器内科、²同臨床検査科、³獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

連絡先：勝部乙大，国立病院機構宇都宮病院呼吸器内科，〒329-1193 栃木県宇都宮市下岡本町2160
 (E-mail: 5okatsube@gmail.com)

(Received 25 Mar. 2015/Accepted 14 Jun. 2015)

グノスティックス)を用いた。培養法は液体培地(ミジット分離培養剤, 日本ベクトン・ディキンソン株式会社)と固形培地(2%小川培地, 極東製薬工業株式会社)を併用した。液体培地で菌株が検出された場合には同定検査を追加し, 小川培地で菌株が検出された場合にはコロニーの形態も参考に結核菌とNTMを鑑別した。入院から結核治療終了までの全経過中にNTMが1回以上培養された19例を併存群とし, NTMが確認されなかった40例を非併存群とした。両群間で年齢, 性別, 喫煙, 併存症, 薬剤感受性, 国籍, BMI, アルブミン(Alb), CRP, HbA1c, 陳旧性肺結核, 肺疾患, 入院時の排菌量, 画像所見について比較した。平均入院期間に関しては, 入院中にNTMの併存が確認された16例と, NTM非併存群40例で比較した。入院期間は, 入院日から2週間以上の標準的薬療法が実施された後, 咳・発熱・痰の症状が消失し, かつ異なった日の喀痰塗抹または培養検査が連続して3回陰性となった日までとした。入院中の経過からNTMの併存が疑わしい症例に対しては主治医の判断で菌株に同定検査を追加した。また, 入院中にNTMを併存した群のうち60日以上長期入院を要した14症例は, 菌株に対し退院後に同定検査を追加した。

NTM併存群19例のうち18例でキャピリア®*Mycobacterium avium* complex (MAC) 抗体ELISAキットを用いて抗glycopeptidolipid (GPL) core IgA抗体の測定を行った。

統計処理は, SPSS version 22.0 for Windows (IBM Japan, Ltd, Tokyo, Japan) を用いて行った。連続量データの統

計量は平均値±標準誤差(SE)で示し, 有意水準はいずれの検定も $p < 0.05$ とした。2群の臨床的特徴の比較において, 連続量データに対してはWelch's t-test, 順序尺度データに対してはMann-Whitney U test, 名義尺度データに対してはFisher's exact testで解析を行った。

結 果

NTM併存群の臨床的特徴を示す (Table 1)。年齢の平均値は 65.8 ± 3.9 歳で, 性別は男性が11例, 女性が8例であった。検出されたNTMの菌種は, *Mycobacterium avium*が17例, *Mycobacterium intracellulare*が1例, 菌種の同定ができなかったNTMが1例であった。2007-ATS/IDSAの診断基準を満たした症例は14例であった。抗GPL core IgA抗体は測定しえた18例全例が陰性であり, 13例はATS/IDSAの診断基準を満たしていた。NTM併存群で薬剤耐性結核菌は1例も認めなかった。全例でNTM検出時に陰影や症状の悪化はなく, NTM症としての治療は行わなかったが, NTMの排菌は19例中18例で自然に停止した。1例のみで治療開始8週後から結核治療終了まで排菌が継続していた。入院時からNTMを併存していた症例は1例で, 退院後にNTMを併存した症例を3例認めた。

NTM併存群と非併存群の臨床的特徴を比較した (Table 2)。男性の割合はNTM併存群で57.9%, 非併存群で47.5%であった。糖尿病などの基礎疾患を有する割合は31.6% vs 37.5% ($p=0.775$), 結核の既往や画像上結核

Table 1 Clinical background of NTM group

| Case | Age (years) | Sex | Nationality | Bacterial strain | Patients who met ATS/IDSA 2007 criteria | GPL core antibody | Duration from admission to NTM detection (weeks) | Continued NTM isolation | Hospitalization period (days) |
|------|-------------|-----|-------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 1 | 84 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 10 | — | 43 |
| 2 | 31 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 12 | — | 94 |
| 3 | 81 | F | Japan | <i>M. avium</i> | — | — | 0 | — | 63 |
| 4 | 32 | M | Peru | <i>M. avium</i> | + | — | 8 | — | 39 |
| 5 | 52 | M | Japan | <i>M. avium</i> | — | — | 11 | — | 112 |
| 6 | 64 | M | Japan | NTM | — | — | 14 | — | 169 |
| 7 | 69 | M | Japan | <i>M. avium</i> | — | — | 5 | — | 133 |
| 8 | 58 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 8 | — | 75 |
| 9 | 86 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 10 | — | 97 |
| 10 | 83 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 5 | — | 41 |
| 11 | 86 | F | Japan | <i>M. intra</i> | + | N.D | 13 | — | 41 |
| 12 | 57 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 9 | — | 99 |
| 13 | 64 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 12 | — | 90 |
| 14 | 82 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 4 | — | 56 |
| 15 | 84 | F | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 14 | — | 98 |
| 16 | 55 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 4 | — | 119 |
| 17 | 69 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 9 | — | 115 |
| 18 | 54 | M | Japan | <i>M. avium</i> | — | — | 11 | — | 126 |
| 19 | 60 | M | Japan | <i>M. avium</i> | + | — | 8 | + | 94 |

N.D=no data M=*Mycobacterium intra*=*intracellulare*

ATS=American Thoracic Society IDSA=Infectious Diseases Society of America

GPL core antibody=An EIA kit detecting serum IgA antibody to glycopeptidolipid core antigen specific for MAC

Table 2 Clinical background

| | NTM group (n = 19) | Non-NTM group (n = 40) | P-value | |
|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|---|
| Age (years) | 65.8±3.9 | 63.6±3.9 | 0.689 | a |
| Sex | | | 0.580 | b |
| Male | 11 (57.9%) | 19 (47.5%) | | |
| Female | 8 (42.1%) | 21 (52.5%) | | |
| Smoking history | 10 (52.6%) | 12 (30.0%) | 0.127 | b |
| Complications* | 6 (31.6%) | 15 (37.5%) | 0.775 | b |
| Drug resistance | 0 (0.0%) | 2 (5.0%) | >0.999 | b |
| Nationality | | | 0.416 | b |
| Japan | 18 (94.7%) | 33 (82.5%) | | |
| Others | 1 (5.3%) | 7 (17.5%) | | |
| BMI (kg/m ²) | 18.6±0.9 | 20.0±0.6 | 0.194 | a |
| Alb (g/dl) | 3.2±0.2 | 3.2±0.1 | 0.859 | a |
| CRP (mg/dl) | 4.1±0.7 | 4.7±0.7 | 0.564 | a |
| HbA1c (%) | 6.2±0.3 | 6.3±0.3 | 0.798 | a |
| Old pulmonary tuberculosis | 7 (36.8%) | 7 (17.5%) | 0.117 | b |
| Lung disease other than mycobacterial disease | 2 (10.5%) | 6 (15.0%) | >0.999 | b |
| Degree of smear positivity on admission | | | 0.306 | c |
| Mild (±~1+) | 10 (52.6%) | 26 (65.0%) | | |
| Moderate (2+) | 4 (21.1%) | 8 (20.0%) | | |
| Extreme (3+) | 5 (26.3%) | 6 (15.0%) | | |

*Complications: Diabetes mellitus, Autoimmune disease, Corticosteroid

BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, Alb: albumin, HbA1c: glycated hemoglobin

Data are presented as "n (%)" or "mean±SE".

P-value a: Welch's t-test, b: Fisher's exact test, c: Mann-Whitney U test

Table 3 Findings of chest CT

| | NTM group (n = 19) | Non-NTM group (n = 40) | P-value |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|
| Diffuse centrilobular nodules | 0 (0.0%) | 2 (5.0%) | >0.999 |
| Local centrilobular nodules | 12 (63.2%) | 25 (62.5%) | >0.999 |
| Consolidation | 4 (21.1%) | 9 (22.5%) | >0.999 |
| Cavity | 7 (36.8%) | 13 (32.5%) | 0.775 |
| Bronchiectasis | 2 (10.5%) | 0 (0.0%) | >0.999 |
| Nodular opacities | 0 (0.0%) | 1 (2.5%) | >0.999 |

P-value: Fisher's exact test

CT: Computed tomography

の既感染の所見を有する陳旧性肺結核症例の割合は36.8% vs 17.5% ($p=0.117$), COPDや間質性肺炎などの肺疾患を有する割合は10.5% vs 15.0% ($p>0.999$), 入院時の排菌量の分布も含めて ($p=0.306$), 2群間に有意差を認めなかった。また, 入院時の画像所見においても有意差は認めなかった (Table 3)。平均入院期間は入院中にNTMを併存した群 ($n=16$, 98.8 ± 7.9 日)が, 非併存群 ($n=40$, 58.3 ± 3.5 日)よりも有意に延長していた ($p<0.001$) (Fig. 1)。それぞれの群のうち塗抹3回陰性で退院した症例に限って比較しても, 併存群 ($n=11$)は 85.5 ± 7.3 日, 非併存群 ($n=39$)は 57.3 ± 3.4 日と入院期間に有意差を認めた ($p=0.003$)。入院中にNTMを併存した群のうち60日以上長期入院を要した症例は14例 (87.5%)であった。この14例の菌株に退院後同定検査を追加したところ, 4例は退院に近い時期にNTMが検出され,

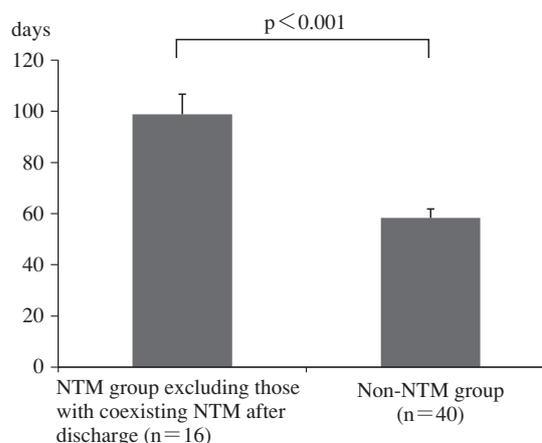


Fig. 1 Hospitalization period in NTM group excluding those with coexisting NTM after discharge and non-NTM group

Mean±SE, P-value: Welch's t-test

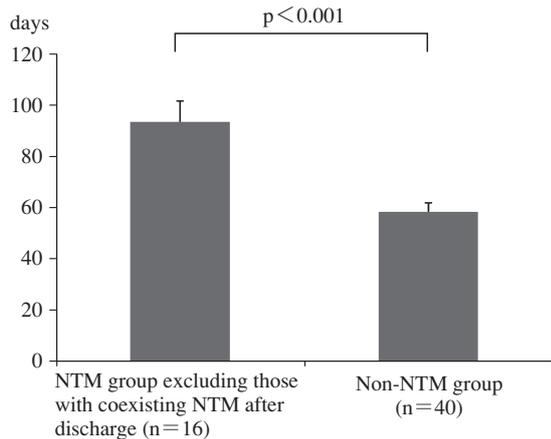


Fig. 2 Hospitalization period in NTM group excluding those with coexisting NTM after discharge and non-NTM group after performing additional identification tests

Mean ± SE, P-value: Welch's t-test

NTMの菌株を結核と誤認することで平均16.5日入院期間が延長していた。しかし、追加の同定検査結果を反映させても、平均入院期間は入院中にNTMを併存した群(93.4±8.2日)が非併存群(58.3±3.5日)よりも有意に延長していた($p < 0.001$) (Fig. 2)。

考 察

肺結核治療中にNTMが併存する原因として、加齢、compromised hostであること、および肺結核の治療に伴う胸膜癒着および胸膜炎、空洞性病変の存在などが報告されている⁷⁾。本検討では年齢、compromised hostに関係する基礎疾患および空洞性病変の有無で非併存群との有意差は認めなかった。しかし、NTM併存群の症例数が少ないために統計学的な有意差がつかなかった可能性は否定できない。

肺結核治療中にNTMが併存する頻度は1.2~10.8%と報告によって差がある^{2)~5)}が、本検討では32%と比較的高率であった。その原因として、検体採取時や検査室でのコンタミネーション、経過と培養結果が乖離している症例には菌株の同定検査を追加していたことが推測される。

Epsteinらは、MACが併存した結核症例の90%以上が結核治療のみで細菌学的・画像的に改善し再発を認めなかったため、併存したMACはコロナイゼーションであり臨床的に問題とならないと報告している⁶⁾。Junらも、培養陽性検体の65%が塗抹陰性で83%が50コロニー以下の少数であったことから、ほとんどの症例がコロナイゼーションやコンタミネーションであり病原性は低いとしている⁴⁾。一方、NTM併存症例の35%は2007-ATS/IDSAの診断基準を満たしているため、病原性を有するという

報告もある⁵⁾。しかし、結核診療中にNTMが併存した場合、結核の陰影が存在するため、診断基準を満たしたことでNTM感染とは言い切れない。本検討で診断基準を満たしたのは19例中14例(73.7%)であったが、NTMが持続排菌した1例を含め全例でNTM検出時に陰影や症状の悪化はなくNTM症としての治療は行っていない。Epsteinらの報告と同様に、NTM併存群と非併存群で臨床的特徴に差はなく、全例が結核治療のみで改善していることから、検出されたNTMはコロナイゼーションやコンタミネーションの可能性が高い。

本検討でわれわれは、感染とコロナイゼーション、コンタミネーションの鑑別の参考として、抗GPL core IgA抗体を測定した。MACの細胞壁を構成する糖脂質抗原であるGPLに対する抗GPL core IgA抗体は、カットオフ値を0.7 U/mlとすると肺MAC症患者に対する感度は84%、特異度は100%とされ、感染とコロナイゼーション、コンタミネーションの鑑別が可能であったと報告されている⁷⁾。しかし、病変が軽微でGPL抗原量が少ない場合や、免疫抑制剤の使用およびHIV感染などで抗体産生能力が低下している場合は感度が低下する可能性がある。本検討では抗GPL core IgA抗体は測定しえた18例全員が陰性であったが、感度が低下する明らかな要因は見いだせなかった。そして、肺NTM症の診断基準を満たした14例のうち抗GPL core IgA抗体を測定しえた13例全例が陰性であった。この結果から、結核治療中に併存したNTMがコロナイゼーションあるいはコンタミネーションである可能性が高いことが推測される。しかし検査の感度が84%であることから偽陰性症例の存在は否定できない。

臨床的特徴や抗GPL core IgA抗体の結果からは、コンタミネーションとコロナイゼーションの正確な鑑別は困難である。しかし、分子疫学解析はこれらの鑑別の参考になる可能性があり、今後検討が必要と考えられた。

肺結核治療中にNTMが併存することの問題点は、適切な結核治療をしても排菌が持続するため治療効果を正確に把握できないことである。NTM併存群と非併存群の生存率に差はなかったが、NTM併存で排菌が持続し医師の判断を妨げた結果、治療期間が延長し医療資源が浪費されたとの報告もある²⁾。本検討では、NTM併存群の入院期間は非併存群と比較して長期であった。2012年に市木らは治療開始後60日が経過すれば、塗抹で再陽転化した検体でも96.2%が培養陰性であったと報告しており⁸⁾、2004年に毛利らも入院肺結核患者で治療開始から培養陰性化するまでの期間は5.8±3.82週と報告している⁹⁾。これらの報告から、われわれは治療開始後約2カ月が経過した段階で、退院基準を満たさない症例や臨床的に明らかな改善を認めていても排菌が持続してい

る症例に主治医の判断で同定検査を追加していた。それにもかかわらずNTM併存群の入院期間は長期であり、さらに退院後に追加した同定検査の結果を反映させても、同様の結果であった。この理由は明らかでないが、結核の排菌が持続して入院が長期化したためNTM検出頻度が増加した可能性が考えられる。つまり、検査回数が増したためコンタミネーションの頻度が増加したのかもしれない。あるいは長期に結核を排菌する患者群にNTMのコロナイゼーションにつながる未検討の要因があるのかもしれない。

結 語

結核治療中に併存したNTMは、感染ではなく多くがコロナイゼーション、コンタミネーションである可能性が高い。

追加の同定検査の結果を反映させても、入院中にNTMを併存した群の入院期間は非併存群より有意に延長していた。その理由は明らかではなく、症例を蓄積して検討することが必要である。

謝辞：本報告に関して貴重な御意見を賜りました国立病院機構東名古屋病院 中川拓先生に深謝いたします。

本論文の要旨はEuropean Respiratory Society International Congress 2014（2014年9月、ミュンヘン）で発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

文 献

1) 下出久雄, 喜多舒彦: 非定型抗酸菌の臨床的研究. 日

胸. 1984; 43: 379-388.

- 2) Huang CT, Tsai YJ, Shu CC, et al.: Clinical significance of isolation of nontuberculous mycobacteria in pulmonary tuberculosis patients. *Respiratory Medicine*. 2009; 103: 1484-1491.
- 3) Morimoto K, Yoshiyama T, Okumura M, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis with a history of nontuberculous mycobacteriosis: a brief report of two cases. *Intern Med*. 2012; 51: 3435-3437.
- 4) Jun HJ, Jeon K, Um SW, et al.: Nontuberculous mycobacteria isolated during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2009; 103: 1936-1940.
- 5) Damaraju D, Jamieson F, Chedore P, et al.: Isolation of non-tuberculous mycobacteria among patients with pulmonary tuberculosis in Ontario, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 676-681.
- 6) Epstein MD, Aranda CP, Bonk S, et al.: The significance of *Mycobacterium avium* complex cultivation in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1997; 111: 142-147.
- 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) 市木 拓, 渡邊 彰, 植田聖也, 他: 肺結核治療中に喀痰塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例の検討. *結核*. 2012; 87: 537-540.
- 9) 毛利昌史, 石井貴子, 斉藤茂代, 他: 入院時排菌陽性結核症例における塗抹培養陰性化に要した期間の検討. *化学療法研究所紀要*. 2004; 34: 15-21.

Original Article

IMPACT OF COEXISTING NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA DURING THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Otohiro KATSUBE, ³Yasuko KIKKAWA, ³Hidenori TAKIZAWA, ^{1,3}Isano HASE,
^{1,3}Hiroko MORITA, ^{1,3}Yushi NOMURA, ²Keisuke OGAWA, and ^{1,3}Toshio NUMAO

Abstract [Background] Nontuberculous mycobacteria (NTM) are often detected in patients undergoing treatment for pulmonary tuberculosis. This clinical status is thought to represent NTM disease, contamination, or colonization, but discriminating between these three conditions is difficult.

[Purpose] We examined the clinical characteristics and pathogenicity of coexisting NTM among patients with pulmonary tuberculosis, as well as its impact on clinical practice.

[Patients and Methods] The subjects comprised 59 patients with pulmonary tuberculosis treated at the National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital between January and December 2013. Patients in whom NTM was detected in one or more cultures were defined as the NTM group (19 patients), and they were compared to the non-NTM group (40 patients). Antiglycopeptidolipid (anti-GPL) core antibody titers were investigated in 18 patients from the NTM group.

[Result] We observed no significant difference in patient characteristics (age, sex, complications, history of pulmonary tuberculosis, lung disease, chest imaging findings, degree of smear positivity on admission) between the two groups. Mean duration of hospitalization was markedly longer for the NTM group, excluding those with coexisting NTM after

discharge (98.8 ± 7.9 days), than for the non-NTM group (58.3 ± 3.5 days; $p < 0.001$). No anti-GPL core antibodies were detected in any of the 18 patients from the NTM group, including 13 patients who fulfilled the ATS/IDSA criteria.

[Conclusion] Coexisting NTM observed during treatment for tuberculosis likely results from colonization or contamination and usually has low pathogenicity. However, this finding is related to prolonged hospitalization.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, Pulmonary tuberculosis, Pathogenicity, Hospitalization, Antiglycopeptidolipid core antigen IgA antibodies

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital, ³Department of Pulmonary Medicine, and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University

Correspondence to: Otohiro Katsube, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital, 2160 Shimo-okamoto, Utsunomiya-shi, Tochigi 329-1193 Japan. (E-mail: 5okatsube@gmail.com)