

第91回総会教育講演

肺非結核性抗酸菌症

北田 清悟

要旨：近年、肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対する関心が高まりをみせ、様々な研究が発展してきている。本稿では肺NTM症の疫学および、そのなかでも最も頻度の高い肺 *Mycobacterium avium complex*（MAC）症の臨床像、診断法、治療について述べる。〔肺NTM症の疫学〕2014年に全国規模のアンケート調査が行われ推定罹患率は14.7人/10万人年であることが示され、肺NTM症が急増していることが明らかとなった。〔肺MAC症の臨床像〕肺MAC症は画像所見によって中葉舌区に多発する小粒状陰影と気管支拡張所見を呈する結節気管支拡張型、上葉の空洞を主な所見とする線維空洞型の2病型に大別され、その臨床像や経過は異なることが示されている。またこの2病型以外の病型の報告もある。〔肺MAC症の診断法〕肺MAC症は原則学会策定の診断基準を用いて確定診断する。2011年から保険収載されているキャピリア®MAC抗体ELISAはメタ解析の結果によると、推定感度69.6%（95%信頼区間62.1-76.1%）、特異度90.6%（95%信頼区間83.6-95.1%）であった。診断精度は良好であり、補助診断としての有用性が報告されている。〔肺MAC症の治療〕現在の肺MAC症に使用される薬剤は播種性MAC症の臨床研究を基に選択されているが、近年肺MAC症における臨床研究もさかに行われ、新たな知見が集積されつつある。

キーワード：疫学、肺MAC症、臨床像、診断法、血清診断、治療法

はじめに

肺非結核性抗酸菌（NTM）症は人から人への感染もなく、患者数も少なかったことから、これまで医師や研究者から注目されてこなかった病気である。しかし、近年、患者数の増加とともに関心が高まり、世界中で研究が進められ、次第にその実態が明らかとなってきた。NTMに関する書籍もここ数年次々と刊行され、一般臨床医にも情報が届くようになってきている。本稿では近年明らかにされてきた肺NTM症の疫学および、その中でも最も頻度の高い肺 *Mycobacterium avium complex*（MAC）症の臨床像、診断法、治療について述べたい。

肺非結核性抗酸菌症の疫学

非結核性抗酸菌は150種類以上あるが、一般の臨床家にとって馴染みのある菌種はわずかしかない。技術的な進歩もあり、この10年間で50種類以上の新種が同定さ

れ、臨床的意義のある菌種もいくつか明らかになっていく¹⁾。例えば、*M. abscessus* は *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *masiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の亜種にわかれ、それらの感染症の臨床像は異なることが明らかにされた²⁾。今後さらに新種が明らかになり、現行の治療ガイドラインも変化していくと思われる。

NTM症、特に肺NTM症は近年増加している³⁾⁴⁾。結核とは異なり、正確な統計がなく実態が明らかではなかったため、2014年に厚生労働科学研究委託費研究（AMED）として全国規模のアンケート調査が行われた。この調査結果から、肺NTM症の推定罹患率は14.7人/10万人年であることが明らかになった。これは、2007年に施行された同様の調査結果に比較して約2.6倍であり、2015年の結核罹患率を上回る数字であった。この数字は結核の減少とNTMの増加という臨床現場の実態ともよく一致している。菌種別ではMAC症が88.8%と最も多く、次いで *M. kansasii* 症4.3%、*M. abscessus* 症3.3%とな

っている。これまでの報告と同様に、南西日本で*M. intracellulare*が多いことが改めて確認された。海外との比較において、本邦は最も罹患率の高い国である。罹患率上昇の要因は明らかでないが、検査感度の上昇、疾患認識の普及、生活様式の変化などが推定されている。NTM症は結核とは異なり、完全に治癒することが稀な疾患であるため、有病率は罹患率の数倍から十数倍であると推定される。患者数増加に対応することが必要である。

肺MAC症の臨床像

肺MAC症は画像所見によって、中葉舌区に多発する小粒状陰影と気管支拡張所見を呈する結節気管支拡張型(NB型)、主に上葉に空洞を呈する線維空洞型(FC型)の2病型に大別される⁵⁾。前者は肺基礎疾患のない非喫煙、痩身の中老年女性に、後者は既存肺疾患を有する、喫煙、飲酒習慣のある中老年男性に多いとされる。また、NB型は緩徐な経過をとる症例が多い。単純胸部X線の経過をみた当院での検討では、10年の経過でも約半数において所見はほとんど変化がなく安定しており、残り半数においても空洞の出現などの著明な悪化は少数であった⁶⁾。NB型はFC型に比べ有意に生命予後が良好で、NB型の10年死亡率は4.8%であったのに対し、FC型は38.9%であった⁷⁾。頻度的には稀ではあるが、Hot tub lungとして報告された過敏性肺臓炎類似の病型や⁸⁾、肺癌などの腫瘍性病変との鑑別を有する孤立結節陰影をとる病型

も知られている⁹⁾。さらに、未だ認知度は低いが、ステロイドが有効な器質化肺炎を伴う病型や¹⁰⁾、上肺に胸膜肺実質線維弾性所見(PPFE)を伴う病型、乾酪性肺炎型などの存在も報告されている¹¹⁾。

肺MAC症の診断法

肺MAC症に特異的な臨床症状や画像所見はなく、さらにMACは土壌、水などの環境に常在するため、診断基準を用いて確定診断する⁵⁾。本邦では、2008年に日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同で肺NTM症診断基準を発表している¹²⁾。この基準は原則、MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus*に対して適応となり、他の菌種での肺感染症に対する基準は現在のところない。現行の診断基準は臨床的基準と細菌学的基準からなり、両者を満たすことで確定診断となる。

細菌学的基準は、過去の基準に比べ要件は大幅に緩和されているものの、複数回の培養確認に時間を要するなどの問題点がある。2011年に、最も頻度の高いMAC感染症に対する補助診断である血清診断(キャピリア®MAC抗体ELISA)が保険収載され、普及しつつある¹³⁾¹⁴⁾。MAC抗体はMAC壁抗原[glycopeptidolipid (GPL) core]に対する患者血清中のIgA抗体をELISA法で測定するキットである。GPLはMAC壁の主要な構成成分で細胞表層に存在し、MACの血清型を規定する。MAC以外にも*M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M.*

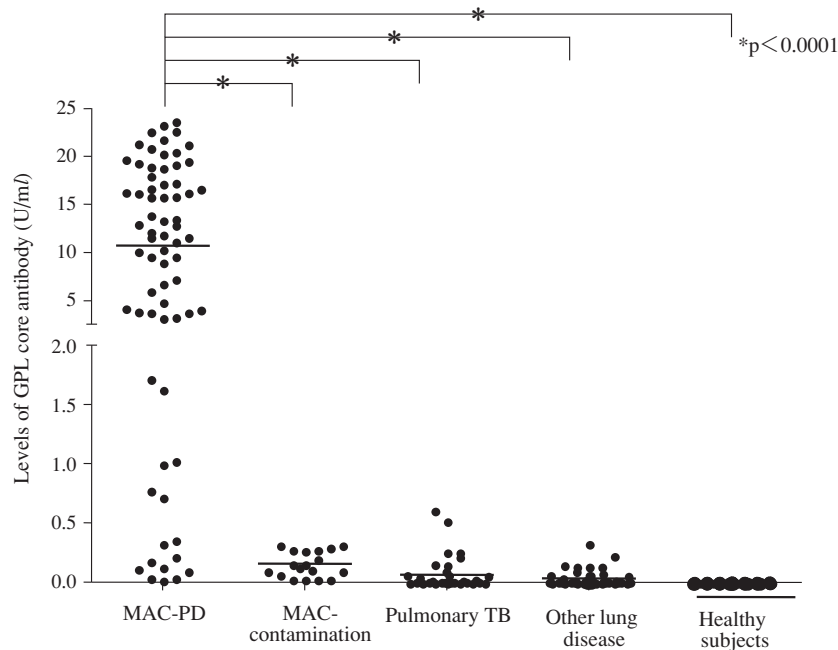


Fig. 1 The level of serum IgA antibody to GPL core antigen. Serum samples from six different institutions included 70 patients with MAC-PD, 18 with MAC contamination, 36 with pulmonary TB, 45 with other lung diseases, and 76 healthy subjects. Antibody levels in MAC-PD were significantly higher than in the other groups ($p < 0.0001$). All results are expressed as individual data, and horizontal bars indicate geometric means. (Cited from reference 14)

表1 肺MAC症に対するGPL-core抗体を用いた血清キットの診断精度 メタ解析

	全研究	MAC抗体キットを使用した研究	コホート型研究	関節リウマチ対象研究
研究数	16	14	4	3
肺MAC症患者数	1098	964	67	38
対照群数	2270	1918	682	432
診断オッズ比	24.8 (11.6–52.8) I ² =5.5%	23.1 (10.7–50.1) I ² =7.2%	17.4 (3.5–87.1) I ² =31.9%	200.1 (53.0–754.9) I ² =0%
ROC曲線下面積	0.873 (0.837–0.913)	0.874 (0.838–0.913)	0.853 (0.665–1.000)	0.946 (0.898–0.999)
感度	Not available	69.6% (62.1–76.1)	64.6% (51.9–75.6)	79.0% (30.1–97.1)
特異度	Not available	90.6% (83.6–95.1)	91.8% (70.6–98.1)	97.9% (87.3–99.7%)
陽性尤度比	Not available	7.4 (4.1–13.8)	7.9 (2.2–33.7)	37.6 (4.8–253.5)
陰性尤度比	Not available	0.34 (0.26–0.43)	0.39 (0.27–0.57)	0.21 (0.03–0.73)

文献15の表を一部改変し引用

smegmatis といった菌種に存在するが、主要な肺感染起因菌である *M. tuberculosis* や *M. kansasii* には存在しない。

開発時の多施設共同研究において、現行の診断基準を満たした肺MAC症70例、MAC菌1回のみでの検出で画像所見がなく臨床的に定着例と判断された18例、肺結核36例、他の肺疾患45例、健常コントロール76例を対象に検討が行われた。カットオフ値は0.7 U/mLに設定すると感度84.3%、特異度100%との成績が得られた (Fig. 1)¹⁴。Shibataらは、16の研究報告を選択し1,098例の肺MAC症と2,270例の対照例を対象に系統的レビュー、メタ解析を実施した (表1)¹⁵。16の研究報告のうち、12研究は症例対照型研究、4研究がコホート型研究であった。また、3研究は関節リウマチ患者を対象とした研究であった。全体としての診断オッズ比は24.8 (95%信頼区間11.6–52.8, I²=5.5%)、階層サマリーROC曲線下面積は0.873 (95%信頼区間0.837–0.913)であった。市販後のMAC抗体キットを用いた14研究に限定すれば、診断オッズ比は23.1 (95%信頼区間10.7–50.1, I²=7.2%)、ROC曲線下面積は0.874 (95%信頼区間0.838–0.913)であり、カットオフ値を0.7 U/mLに設定すると推定感度69.6% (95%信頼区間62.1–76.1%)、特異度90.6% (95%信頼区間83.6–95.1%)、陽性尤度比7.4 (95%信頼区間4.1–13.8)、陰性尤度比0.34 (95%信頼区間0.26–0.43)であった。また偽陽性例の多くは、現行の診断基準が原因となっているとも指摘されており、MAC抗体の診断精度は概して良好であり、特に陽性値をとった場合に肺MAC症と診断できる (rule in) 価値が高いと報告されている。臨床的にMAC症を疑った場合の陽性適中率は良好であり (Fig. 2)、特徴的な画像所見を呈する患者において血清診断陽性であればMAC感染症である可能性が高く、非侵襲的な診断に有用と判断される。

現行の診断基準と⁵⁾、MAC抗体検査を組みあわせることで、より迅速、簡便かつ正確に肺MAC症の診断ができる可能性が高まる。しかし現状では、必ずしも早期診断が必須の疾患ではないこと、国際的診断基準との調和

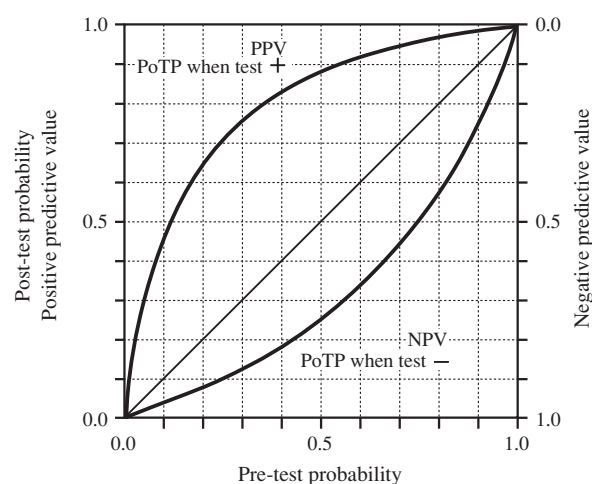


Fig. 2 Predictive values (Cited from reference 15)

PPV: positive predictive values. NPV: negative predictive values. PoTP: post-test probability

の問題もあることなどから、直ちに診断基準への組み入れを検討する状況にない。今後、さらに情報を集積し検討すべき課題であると考えられる。

肺MAC症の治療

肺MAC症に対する治療開始基準は定まっていない。その理由は、十分強力な化学療法がなく早期治療が必ずしも有用でないこと、病状進行が一律でなく無治療でも長期的に安定な症例があることなどが挙げられる。現状では、病型、経過、年齢などを個々の症例ごとに勘案し、総合的に治療適否を判断することになる。治療の目標は生涯にわたっての病勢、症状のコントロール、呼吸不全への進展防止となる。患者に治療目標を明確に提示し、共有することが診療を円滑に進めるコツである。

治療薬選択は、原則「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」に基づく¹²⁾。しかし現在の推奨治療薬剤は、AIDS–播種性MACにおける臨床研究を根拠にしているため、推奨薬剤が肺感染に適しているかどうかは必ずし

も明らかでない^{16)~20)}。2016年現在、MACの保険適応薬剤はクラリスロマイシン (CAM), リファブチン (RBT), リファンピシン (RFP), エタンプトール (EB) およびストレプトマイシン (SM) である。臨床現場で使用されることのあるアジスロマイシン (AZM), カナマイシン (KM), アミカシン (AMK), ニューキノロン系抗生物質は保険未収載である。マクロライドを含む多剤併用化学療法の排菌陰性化に対する有効性は約60~90%であり, その約半数は再排菌する。再排菌は再感染も含まれるが, 12カ月以上排菌が陰性化した後の再排菌は再発ではなく再感染であることが多いとの報告から²¹⁾, 12カ月以上の排菌陰性持続が治療終了の目安にされている。有空洞症例ではより長期の化学療法を推奨する意見もあり, 適切な化学療法期間の決定は今後の課題である。

近年, RFP, EB, CAMのレジメとEB, CAMのレジメを比較した研究が行われ, 有効性には差がなく, 忍容性は2剤レジメのほうが優れていたことが示された²²⁾。播種性MAC症での検討において, リファマイシンはCAMの耐性誘導の期間を延長し, 生命予後を改善したことが示されている¹⁸⁾。しかし, 単剤での有効性を認めないだけでなく, CAMの血中濃度を下げることで化学療法の有効性にマイナスに作用する懸念があった。今回の研究だけでは結論づけることは難しいが, リファマイシンに対して忍容性が低い患者に対してはCAMとEBの2剤併用療法でも代替可能であると考えられる。

またエリスロマイシン (EM) を単独で使用することがMAC症悪化防止につながり, その後化学療法の有効性に影響を与えないことも報告されている²³⁾。多剤併用療法を実施するほど重症ではないが, 症状があり緩徐に進行することが予想される症例に対し, 施行しやすい治療法であり, 筆者も多用している。実際, 喀痰の減少や, 胸部画像所見の安定化などが得られる症例も多い。気管支拡張や空洞性病変などの破壊性病変が比較的局限している場合, 外科切除を考慮する。病勢コントロールが目的となるため, 必ずしも完全に切除できなくても外科切除の適応外とはならない。喀血, 血痰を繰り返す, アスペルギルス症の合併があるなどの状況があり, 全身状態が耐術可能と評価できれば積極的に外科切除を検討する。ただし, 実際の手術適応を決定するのは容易ではなく, 長期的に肺機能を温存するという観点から個々の症例で慎重に適応を検討すべきである。

おわりに

肺NTM症は増加しており, 適切な対応が求められている。ようやく, 疫学, 感染経路, 病型, 経過などが明らかになってきている段階であり, 未解明の問題も多い。宿主因子の解明, 有効な治療薬の開発などさらなる

研究の進展が期待される。

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

文 献

- 1) Tortoli E: Microbiological Features and Clinical Relevance of New Species of the Genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 727-752.
- 2) 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.
- 3) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan (1). *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-1117.
- 4) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al.: A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014; 11: 1-8.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott 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.
- 6) Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, et al.: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 660-664.
- 7) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 575-583.
- 8) Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al.: Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med.* 2006; 100: 610-615.
- 9) Ose N, Maeda H, Takeuchi Y, et al.: Solitary pulmonary nodules due to non-tuberculous mycobacteriosis among 28 resected cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20: 1125-1129.
- 10) Waller EA, Roy A, Brumble L, et al.: The expanding spectrum of *Mycobacterium avium* complex-associated pulmonary disease. *Chest.* 2006; 130: 1234-1241.
- 11) Okuzumi S, Minematsu N, Sasaki M, et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* infection demonstrating unusual lobar caseous pneumonia. *Respirology case reports.* 2016; 4: e00176.
- 12) Opinions on chemotherapy of non-tuberculous acid-fast bacterial infection of the lung. *Kekkaku.* 2012; 87: 83-86. (In Japanese)
- 13) Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, et al.: Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in immunocompetent patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12: 44-51.
- 14) 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.
- 15) Shibata Y, Horita N, Yamamoto M, et al.: Diagnostic test accuracy of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports.* 2016 ; 6 : 29325.
 - 16) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al.: A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 37 : 1234–1243.
 - 17) Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al.: Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS.* 1997 ; 11 : 311–317.
 - 18) Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al.: A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 1999 ; 28 : 1080–1085.
 - 19) Parenti DM, Williams PL, Hafner R, et al.: A phase II/III trial of antimicrobial therapy with or without amikacin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in HIV-infected individuals. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 135 Study Team. AIDS.* 1998 ; 12 : 2439–2446.
 - 20) Sullam PM, Gordin FM, Wynne BA.: Efficacy of rifabutin in the treatment of disseminated infection due to *Mycobacterium avium* complex. *The Rifabutin Treatment Group. Clin Infect Dis.* 1994 ; 19 : 84–86.
 - 21) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al.: Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 1283–1289.
 - 22) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014 ; 11 : 23–29.
 - 23) Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al.: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 ; 44 : 131–135.

Review Article

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE

Seigo KITADA

Abstract The prevalence of nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary disease is increasing in Japan and worldwide, and the importance of proper diagnosis and management of the disease has been recently recognized. *Mycobacterium avium* complex (MAC) is the most common and important causative agent of pulmonary disease among nontuberculous mycobacteria. I have described the latest epidemiology of NTM lung disease, clinical feature, disease type, disease progression, diagnosis including serodiagnosis, and treatment strategy of MAC lung disease in this report. There are a lot of unsolved problems in the field of NTM lung disease, therefore, further investigations are required.

Key words : Epidemiology, *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease, Clinical feature, Diagnosis, Serodiagnosis, Treatment

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

Correspondence to: Seigo Kitada, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560-8552 Japan. (E-mail: kitadase@toneyama.go.jp)