

肺 *Mycobacterium abscessus* 症発症に関する臨床的検討

¹角田 義弥 ¹関根 朗雅 ¹須磨崎有希 ¹田中 徹
¹林 士元 ¹蛸井 浩行 ¹林原 賢治 ²守屋 任
¹斎藤 武文

要旨：〔目的〕肺 *Mycobacterium abscessus* 症を発症しやすい基礎疾患，発病の特徴，治療上の問題点を明らかにする。〔対象と方法〕レトロスペクティブに当院で2001年から2010年までの間に喀痰，気管支洗浄液から培養で検出され，そしてDNA-DNAハイブリダイゼーション法により *M. abscessus* complexが同定されたすべての肺 *M. abscessus* 症例を対象とした。〔結果〕*M. abscessus* が検出されたのは11例で，全症例で背景肺に気管支拡張性変化を認めた。他の非結核性抗酸菌（NTM）症治療中に出現した *M. abscessus* 症は11例中6例で，そのうち5例は肺 *M. avium* complex（MAC）症であった。*M. abscessus* が検出された症例は，抗結核薬等による治療にもかかわらず慢性的な進行を抑えることができず，増悪傾向であった。〔結論〕肺 *M. abscessus* 症の基礎疾患として肺MAC症が多く認められた。肺MAC症を代表とするNTM症治療中に菌交代症として *M. abscessus* 症が発症する可能性があり，長期にならざるをえないNTM症治療の課題と考えた。

キーワード： *M. abscessus*，基礎疾患，MAC，菌交代症，非結核性抗酸菌症

緒 言

Mycobacterium abscessus は非結核性抗酸菌（NTM）の一つで，迅速発育菌群に分類される。ヒトへの病原性が確認されており，近年ますます増加傾向となっている。*M. abscessus* は非結核性抗酸菌の中でも最も難治であり，多くの抗菌薬に耐性を示す¹⁾²⁾。肺 *M. abscessus* 症は気管支拡張症のある患者に多いとされているが，どのような基礎疾患をもつ患者に多いのかははっきり分かっていない。肺 *M. abscessus* 症の発病の特徴，治療上の問題を明らかにするために，最近の自験肺 *M. abscessus* 症例をレトロスペクティブに検討した。

方 法

レトロスペクティブに当院で2001年から2010年までの間に喀痰，気管支洗浄液から培養で検出され，そしてDNA-DNAハイブリダイゼーション法（DDH法）により *M. abscessus* complexが同定，診断に至ったすべての

症例を検討した。11人の患者がその期間に肺 *M. abscessus* 症とあらたに診断された。

検討項目は性別，年齢，喫煙歴，胸部CT所見，臨床経過について評価した。また11名のうちの6名が他のNTM症治療中に *M. abscessus* が検出された症例であった。われわれは特にそれらの症例について *M. abscessus* が同定された際のほかのNTM症の治療内容，喀痰抗酸菌検査，CT所見の変化を別に検討した。

画像に関しては，胸部単純写真と胸部CTの所見により結節気管支拡張型（NB: nodular bronchiectatic type），線維空洞型（FC: fibrocavitary type）に分類した。画像所見の評価は著者2人で行った。

結 果

11人の患者を菌所見および臨床経過から，全例肺 *M. abscessus* 症と診断した。human immunodeficiency virus（HIV）感染を認めた患者はいなかった。

Table 1に *M. abscessus* が喀痰，気管支洗浄液から最初

に検出された時点での患者の特徴をまとめた。

性別は男性4名、女性7名であり、年齢中央値は68歳であった。喫煙歴を4例に認め、いずれも男性であった。*M. abscessus*が検出された11人の患者すべてがCTで気管支拡張性変化を背景に認めた。

Table 2に肺*M. abscessus*症の治療結果を示した。clarithromycin (CAM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), amikacin (AMK)といった多剤併用の治療は各々の患者が急性増悪したときのみ用い維持治療には使用しなかった。維持治療は5人の患者で行われた。当時は肺*M. abscessus*症の維持治療が確立されていなかったこともあり、そのうち3人はCAM, rifampicin (RFP), ethambutol (EB)を含む多剤併用で治療が行われ、残りの2人は少量マクロライド療法が行われた。外科的治療が行われた症例は認められなかった。上記治療にもかかわらず喀痰の培養陽性は持続し、5例中4例で陰影の増悪を認めた。

Table 3に*M. abscessus*を除くNTM症 (non-*abscessus* NTM症) の治療中に、肺*M. abscessus*症と診断された症例6

例を示した。5例はMAC症治療中に、1例は*Mycobacterium kansasii*症治療中に肺*M. abscessus*症と診断された。それらの症例においては*M. abscessus*症診断前において、non-*abscessus* NTMの菌陰性化が確認されていた。しかしながら、陰影の増悪が6例中4例で認められた。

考 察

今回、肺*M. abscessus*症を検討して以下2つのことが明らかとなった。1つ目は*M. abscessus*症は気管支拡張症を背景とした肺、特に*M. avium* complex (MAC)をはじめとしたnon-*abscessus* NTM症治療中に出現することが多いという点、2つ目はnon-*abscessus* NTM症治療中に出現した肺*M. abscessus*症は*M. abscessus*が検出される直前には、治療されていたnon-*abscessus* NTMが検出されていないにもかかわらず、陰影が増悪傾向となることが多い点である。

本検討では肺*M. abscessus*症と臨床的に診断された症例はすべて気管支拡張性変化を伴っており、55%にあ

Table 1 Clinical features of patients

Case number	Sex	Age	Smoking history (pack years)	ATS diagnosis criteria	Sputum smear of acid-fast bacillus	CT findings	Type of radiographic features
1	F	64	—	+	—	BE + cavity	FC
2	F	49	—	+	—	BE + cavity	FC
3	M	78	45	+	+	BE + emphysema	NB
4	F	62	—	+	—	BE	NB
5	F	69	—	+	—	BE	NB
6	M	75	4.2	+	+	BE	NB
7	M	82	88	+	+	BE	NB
8	F	47	—	+	—	BE + cavity + old Tb	NB + FC
9	M	85	24	—	—	BE	NB
10	F	68	—	+	+	BE + cavity	NB + FC
11	F	78	—	+	+	BE	NB

BE: bronchiectasis, Tb: tuberculosis, FC: fibrocavitary type, NB: nodular bronchiectatic type

ATS: American Thoracic Society

Table 2 Maintenance therapy for *M. abscessus* pulmonary disease

Case number	Sex	Age	Maintenance treatment for <i>M. abscessus</i> pulmonary disease	Sputum culture after treatment	CT findings after treatment
1	F	64	INH + RFP + EB + CAM + LVFX (GFLX)	+	Deterioration
2	F	49	CAM	+	Deterioration
3	M	78	—	+	Deterioration
4	F	62	—	+	Deterioration
5	F	69	RFP + EB + CAM + LVFX	+	Deterioration
6	M	75	RFP + EB + CAM	+	No change
7	M	82	CAM	+	Deterioration
8	F	47	—	—	Improvement
9	M	85	—	Cannot follow	Cannot follow
10	F	68	—	+	Deterioration
11	F	78	—	+	Deterioration

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin
GFLX: gatifloxacin

Table 3 Cases developing *M. abscessus* pulmonary disease during the therapy for non-*abscessus* NTM disease

Case number	NTM infection before developing <i>M. abscessus</i>	Treatment at the time of <i>M. abscessus</i> detection	NTM sputum culture just before detecting <i>M. abscessus</i>	CT findings during treatment for NTM
1	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP+EB+CAM+LVFX	Negative (before 5M)	Deterioration
2	<i>M. avium</i>	INH+RFP+CAM+LVFX	Negative (before 12M)	Deterioration
5	<i>M. avium</i>	RFP+EB+CAM+LVFX	Negative (before 15M)	Partially deterioration and partially improvement
8	<i>M. kansasii</i> (old Tb)	INH+RFP+EB+CAM	Negative (before 10M)	No definite change
9	<i>M. intracellulare</i>	RFP+EB+CAM	Negative (before 12M)	Deterioration
10	<i>M. avium</i>	RFP+EB+CAM	Not evaluated	Deterioration

M: *Mycobacterium*, NTM: non-tuberculous mycobacteria

る11例中6例がnon-*abscessus* NTM症治療中に*M. abscessus*が検出された。Griffithらは肺*M. abscessus*症の基礎疾患として気管支拡張症やその他のNTM症による肺疾患を背景として発症するとしている。基礎疾患の頻度はnon-*abscessus* NTM症が18% (うちMAC 8%), cystic fibrosisが6%に加え、肺疾患以外の基礎疾患として胃食道機能障害、慢性嘔吐症が6%としている³⁾。また本邦の報告ではnon-*abscessus* NTM症は45.4%、陳旧性肺結核27.2%を肺*M. abscessus*症の基礎疾患に認めたとしている⁴⁾。本検討では*M. abscessus*症の基礎疾患としてnon-*abscessus* NTM症を55%に認めており、Griffithらの報告より多く本邦の報告により近い割合であった。その理由として本邦では欧米と比較しcystic fibrosisが稀であり、基礎疾患の割合として肺MAC症が多いことに加え、対象症例数が少ないことが一因と考えた。

さらに、本検討では、non-*abscessus* NTM症治療中に発症した肺*M. abscessus*症は、*M. abscessus*の検出直前に治療されていたnon-*abscessus* NTMが培養陰性化したにもかかわらず、陰影が増悪する傾向を示した。実際に、肺*M. abscessus*症11例の他施設検討では、5例で肺MAC症を認め、うち4例でMAC治療が先行し、肺*M. abscessus*症診断時には、MACは培養陰性化していたと報告されている⁴⁾。われわれの検討でも、*M. abscessus*症発症前に治療されていた肺MAC症5例はCAM, RFP, EBにより、*M. kansasii*はisoniazid (INH), RFP, EBにより治療されていた。この*M. abscessus*症発症に関しては、non-*abscessus* NTM症はCAMを含む多剤併用療法で菌のコントロールができていたが、抗菌薬投与による菌交代症が起こったためと考えた。実際に、われわれは以前に肺MAC症治療中に菌交代現象として*M. abscessus*症を発症した1例を報告している⁵⁾。NTM間での菌交代現象の報告は限られているが、ATS/IDSAのstatementでも肺*M. abscessus*症が肺MAC症に続発することに関して触れている⁶⁾。本邦ではNTMのなかで肺MAC症が最も多いことから、同症に続発する肺*M. abscessus*症の発症には十分注意が必要であり、MAC症をはじめとしたNTM症治療中に菌が検出されないにもかかわらず、画像上陰影の増悪が

見られた場合には、菌交代現象としての肺*M. abscessus*症を鑑別に挙げる必要がある。

肺*M. abscessus*症の報告は米国や近隣の韓国での症例数が多く、文献報告も同国からのものが多い。本邦でも肺*M. abscessus*症は肺NTM症の中では3番目に多いが、症例の絶対数が少ないため肺*M. abscessus*症の臨床研究自体は限られている。肺NTM症は国によって、発症する菌種に差があり、本邦では特に肺MAC症が多いが、その影響もあり、本検討では肺*M. abscessus*症の基礎疾患として肺MAC症を最も多く認めた。肺*M. abscessus*症のCAM耐性に関しては誘導耐性のほか、遺伝的なメカニズムも考えられており、明らかになっていない部分も多いが²⁾、肺MAC症に続発した肺*M. abscessus*症のCAM耐性は、肺MAC症が多い本邦では特に注意を払う必要があると考えられる。それは肺MAC症に続発した肺*M. abscessus*症は肺MAC症の標準治療がCAM, RFP, EBからなる多剤併用療法であり、後2者に対し狭義の*M. abscessus*が自然耐性であるため、肺*M. abscessus*に対しては事実上CAM単剤治療となり、マクロライドに対する耐性が誘導されるおそれがあるからである。実際に、肺MAC症と同様に、肺*M. abscessus*症でもCAMはキードラッグであり、単剤治療による耐性誘導化が強く懸念されている⁷⁾。*M. abscessus*症の治療は、その困難さからCAM耐性の有無に関係なく、可能であれば手術療法とされるが、CAM耐性の場合にはさらに予後不良と考えられる。手術時期を逃さないため、肺MAC症治療中に出現した*M. abscessus*症を早期に発見することが大切であろう。

進行例などの手術不能例に対する肺*M. abscessus*症の根治的な治療は確立してない。現在行われているIPM/CS, CAM, AMKによる多剤併用療法では、副作用の出現のため継続困難なことも多く⁸⁾、特に高齢者や全身状態不良の患者ではその傾向が顕著である。一方で、ATS/IDSA statementでは症状コントロールや進行の抑制目的に、耐性化の懸念はあるがマクロライド療法単独も現実的な治療法としている⁹⁾。当院では急性悪化時には上述の多剤併用療法を短期間行っているが、維持療法としては肺MAC症治療継続例 (症例1, 5, 6)、気道の抗炎症効

果を期待してマクロライド単独投与例（症例2, 7）、積極的には抗菌薬治療は行わず去痰剤などの対症療法のみ（症例3, 4, 10, 11）と様々であった。しかしながら、維持療法が行われた患者においても、病状の悪化を抑制できず、肺 *M. abscessus* 症の治療の難しさを改めて認識させられた。

本検討にはいくつかの制限がある。1つ目は単施設かつ症例数が限定された検討であることである。2つ目は、現在肺 *M. abscessus* 症はさらに *M. abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium bolletii* に細分類されるようになってきているが¹⁾²⁾⁸⁾、本検討はあくまで再分類される以前の *M. abscessus* complex によるものであったという点である。このため、今後は細分類した状態での検討が必要と考えられる。症例数を今後さらに蓄積していく必要がある。

結 語

肺 *M. abscessus* 症の基礎疾患として肺 MAC 症が多く認められた。肺 MAC 症を代表とする NTM 症治療中に菌交代症として *M. abscessus* 症が発症する可能性があり、長期にならざるをえない NTM 症治療の課題と考えた。

この論文は第89回日本結核病学会総会時に発表したものである。

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) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al.: Clinical and Microbiological Differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Lung Diseases. *J Clin Microbiol.* 2012 ; 50 : 3556–3561.
- 2) Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, et al.: Further isolation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and subsp. *bolletii* in different regions of Japan and susceptibility of these isolates to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 ; 42 : 226–231.
- 3) 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.
- 4) 長野宏昭, 網谷良一, 岡本菜摘, 他: 当院における肺 *Mycobacterium abscessus* 症の臨床的検討. *感染症学雑誌.* 2013 ; 87 : 726–731.
- 5) Nei T, Saitoh T, Morimoto K, et al.: Microbial substitution of *Mycobacterium avium-intracellulare* to *Mycobacterium abscessus* during clinical course. *J Infect Chemother.* 2007 ; 13 : 343–345.
- 6) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. An official ATS/IDSA statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367–416.
- 7) 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.
- 8) Zelazny AM, Root JM, Shea YR, et al.: Cohort study of molecular identification and typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bolletii*. *J Clin Microbiol.* 2009 ; 47 : 1985–1995.

Short Report

MYCOBACTERIUM ABSCCESSUS PULMONARY DISEASE:
IMPORTANT PATHOGEN INVOLVED IN MICROBIAL SUBSTITUTION DURING
THE TREATMENT OF NON-ABSCCESSUS MYCOBACTERIAL DISEASE

¹Yoshiya TSUNODA, ¹Akimasa SEKINE, ¹Yuki SUMAZAKI, ¹Toru TANAKA,
¹Shih-Yuan LIN, ¹Hiroyuki TAKOI, ¹Kenji HAYASHIHARA,
²Ataru MORIYA, and ¹Takefumi SAITO

Abstract [Introduction] *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease is common in patients with bronchiectasis. However, the underlying disease that is more likely to be present in patients with *M.abscessus* pulmonary disease remains poorly understood.

[Method] From 2001 through 2010, all patients, whose sputum or bronchoscopic lavage cultures yielded *M.abscessus*, were included in the study.

[Results] Among the 11 patients included (male/female: 4/7), 4 male patients had a history of smoking. All 11 patients presented with bronchiectasis on computed tomography before the detection of *M.abscessus*, and most patients demonstrated nodular bronchiectasis on chest computed tomography.

Six patients (54.5%) developed *M.abscessus* pulmonary disease during treatment for non-*abscessus* non-tuberculous mycobacterial disease: *M.avium* complex pulmonary disease in 5 and *M.kansasii* infection in 1. Although laboratory examination yielded negative findings for non-*abscessus* mycobacterium when *M.abscessus* was detected, radiographic deterioration was observed in 4 of 6 patients.

Five patients received drug therapy, 3 of whom were treated with multi-drug therapy including clarithromycin, ethambutol, and rifampicin, and the remaining 2 patients received low-dose macrolide therapy. However, *M.abscessus* was detected consistently in all patients, and deteriorated chest CT findings were

observed in 4. Among the remaining 6 patients untreated with drugs, sputum cultures yielded *M.abscessus* with radiographic deterioration in 4 patients.

[Conclusion] Our results indicated that *M.abscessus* infection developed during the treatment for non-*abscessus* mycobacterial disease, which was mainly due to *M.avium* complex pulmonary disease in most patients. *M.abscessus* infection thus occurred via microbial substitution. This phenomenon should be considered an important issue during the treatment for non-*abscessus* mycobacterial disease, which requires long-term medication.

Key words: *M.abscessus*, Underlying disease, MAC, Microbial substitution, Non-tuberculous mycobacteria

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital

Correspondence to: Yoshiya Tsunoda, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital, 825, Terunuma, Tokai-mura, Nakagun, Ibaraki 319-1113 Japan.

(E-mail: chabo448@yahoo.co.jp)