

## 第94回総会教育講演

## 肺MAC症の病型

— FC型とNB型の根本的な違いは何か —

茂呂 寛 菊地 利明

**要旨：**肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の2病型，線維空洞型 (FC型: fibrocavitary disease) と結節・気管支拡張型 (NB型: nodular/bronchiectatic disease) について，これまでの知見を整理するとともに，自験例により宿主側の要因について検討した。その結果，G-CSF, sCD40L, C-X-C motif chemokine 10 (CXCL-10), IL-1RA, IL-10がFC型で有意に高値であった。横断研究であるため，病態との因果関係を示す根拠とはならないが，少なくとも宿主応答における統計学的な違いがあることが示された。このうち炎症性のケモカインCXCL-10については肺MAC症の予後不良因子と良好な相関を示しており，病勢との密接な関係が示唆された。

**キーワード：**肺非結核性抗酸菌症，肺MAC症，線維空洞型，結節・気管支拡張型，CXCL-10

## はじめに

肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症は，本邦の肺非結核性抗酸菌症の大部分を占め，画像所見から線維空洞型 (FC型: fibrocavitary disease) と結節・気管支拡張型 (NB型: nodular/bronchiectatic disease) の2病型に大別される。近年，肺MAC症患者の増加が指摘されている<sup>1)2)</sup>が，FC型とNB型の肺MAC症患者が均等に増えているわけではない。新たに診断される肺MAC症患者の大部分はNB型であり，FC型として診断される肺MAC症患者は比較的稀である。一般的にFC型は喫煙男性に多く，肺尖や上肺野中心に多発する空洞性病変が特徴的である。一方，NB型は50代以降の非喫煙女性に多く，中葉・舌区を中心に気管支拡張と小結節が多発する胸部画像を呈する<sup>3)4)</sup>。このように明らかに異なるFC型とNB型の2病型ではあるが，診断当初はNB型を呈していた肺MAC症患者であっても，その進行に伴って空洞性病変が目立つようになり，FC型との区別が付きにくくなる症例も経験される。本稿では，FC型とNB型の病変の臨床的特徴を概説したうえで，自験例を交え両病型における宿主側の要因について考えてみたい。

## FC型，NB型の概要

2000年代に実施された本邦における疫学調査によると，肺MAC症120例中FC型が28.3%に対しNB型が71.7%と多数を占めた<sup>5)</sup>。ただしこの傾向は世界共通というわけではなく，オランダからの報告では本邦と異なりFC型が多数であった<sup>6)</sup>。性別については，国内からの複数の報告で，いずれにおいてもFC型では男性，NB型では女性が大部分を占め，明らかな性差を認めた<sup>5)7)</sup>。NB型で典型的とされる中高年女性での発症についてはやせ型の体形との関連が以前より指摘されており<sup>8)9)</sup>，また閉経期との関連を考慮に入れて，女性ホルモンの関与<sup>10)</sup>を示唆する動物実験のデータも報告されているが，明確な結論は得られていない。また，女性におけるFC型は比較的稀であるが，男性例に比して陳旧性肺結核以外の基礎疾患が乏しい，喫煙歴が少ない，Body Mass Index (BMI) が低い，胸郭前後径が短い，などの特徴が指摘されている<sup>5)</sup>。

肺MAC症の診断は，特徴的な胸部画像所見と，下気道検体からの菌検出の双方が揃うことにより確定される<sup>11)</sup>。胸部画像所見の典型像として，診断基準には結節性陰影，小結節性陰影や分枝状陰影の散布，均等性陰影，空

洞陰影，気管支または細気管支拡張所見が挙げられており，NB型，FC型の典型像が含まれている。一方，病理の面では，FC型は空洞内に抗酸菌を含む壊死物質が含まれ，壁内層における肉芽腫形成や，散布性病変としての被包乾酪巣および肉芽腫性病変など，結核と類似した所見が認められる。NB型は拡張した気道壁に散在する細胞浸潤と類上皮細胞性肉芽腫や，気管支内腔における好中球を含む滲出物を伴う粘液の充満が特徴として挙げられる<sup>12)</sup>。

肺MAC症に対する標準薬物療法は，クラリスロマイシン (CAM)，エタンブトール (EB)，リファンピシン (RFP) による3剤併用療法である<sup>13)</sup>が，確実な治療効果は期待し難く，標準薬物療法により長期的な菌陰性化が得られる肺MAC症は約60%と推定され<sup>14)</sup>，メタ解析の結果においても，治療成功率は40%未満と報告されるなど<sup>15)</sup>，治療成績は良好とはいえない。さらに空洞の存在は，好気的な環境による菌の増殖と，これに伴う周囲への散布を促すとともに，抗菌薬の到達を困難とするため，難治あるいは再発の要因となりうる。肺MAC症の予後不良因子として，やせ (BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup>未満)，貧血，炎症 (CRP 1.0 mg/dL以上) と共にFC型の病型が肺MAC症による死亡のリスク因子に挙げられている<sup>16)</sup>。こうした背景のもと，FC型はNB型に比して，診断後に早期からの治療介入が推奨されており，米国の診療ガイドラインでも，FC型はCAM 1000 mg (or AZM 250 mg)，RFP 600 mg，EB 15 mg/kgを連日投与に対し，NB型はCAM 1000 mg (or AZM 500 mg)，RFP 600 mg，EB 25 mg/kgを週3回と，両者に対する治療内容は明確に区別されている<sup>17)</sup>。

## 肺MAC症における宿主側の要因 ～液性因子の解析から

肺MAC症はFC型やNB型以外にも，孤立結節型，全身播種型<sup>18)</sup>，過敏性肺炎型 (hot tub lung)<sup>19)</sup>の病型をとる場合があり，菌側の要因，宿主側の要因，さらに曝露の状況など複合的な要因がこうした病態，病型を規定しているものと考えられる。

菌側の要因として，VNTR (variable numbers of tandem repeats，多型縦列反復配列) 法を菌株のタイピングに用い，肺MAC症患者の病勢や治療反応性を予測できる可能性が示されている<sup>20)</sup>が，VNTRによるタイピング結果とFC型，NB型の病型との関連については今後の課題である<sup>21)</sup>。一方Tatanoらは，FC型，NB型由来の菌株同士を比較した結果，それぞれの病原性に大きな違いが認められなかったことを報告している<sup>22)</sup>。

宿主側の要因について，肺MAC症患者では健常者と比較してTh1サイトカインの産生低下<sup>23)</sup><sup>24)</sup>や，Th17の関与<sup>25)</sup>の可能性などが報告されているが，肺MAC症の病型と関連付けた各種液性因子の動態については，不明な点が多く残されている。今回われわれは，自施設において肺MAC症と診断が確定している成人例を対象に，臨床背景および血液中の液性因子を調査した<sup>26)</sup>。対象症例は27例で年齢の中央値71歳，女性が81.5%を占め，起病菌は*M. avium* 21例，*M. intracellulare* 4例，両菌の検出が2例であった。病型分類としては，FC型が6例 (22.2%)，NB型が21例 (77.8%) を占めていた (Table)。これらの症例の臨床背景として，前述の予後不良因子<sup>16)</sup>に基づき，炎症反応 (CRP: C-reactive protein, SAA: serum amyloid A, ESR: erythrocyte sedimentation rate)，貧血と鉄代謝マーカー

**Table** Differences in characteristics between fibrocavitary and nodular bronchiectatic types (N=27)

Characteristics	Radiographic Features		P-value
	FC	NB	
Number	6 (22)	21 (78)	
Age (y)	75 (61-78)	71 (64-78)	NS
Men, n (%)	2 (33)	3 (14)	NS
Causative organism, n (%)			
<i>Mycobacterium avium</i>	5 (83)	16 (76)	
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1 (17)	3 (14)	
<i>M. avium</i> and <i>M. intracellulare</i>	0 (0)	2 (10)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.5 ± 2.7	19.5 ± 2.5	<0.05
Albumin (g/dL)	3.1 (3.0-3.9)	4 (3.7-4.1)	<0.05
CRP (mg/dL)	4.6 (0.2-6.9)	0.1 (0.1-1.2)	<0.05
ESR (mm/hr)	70 (31-96)	19 (7-50)	<0.05

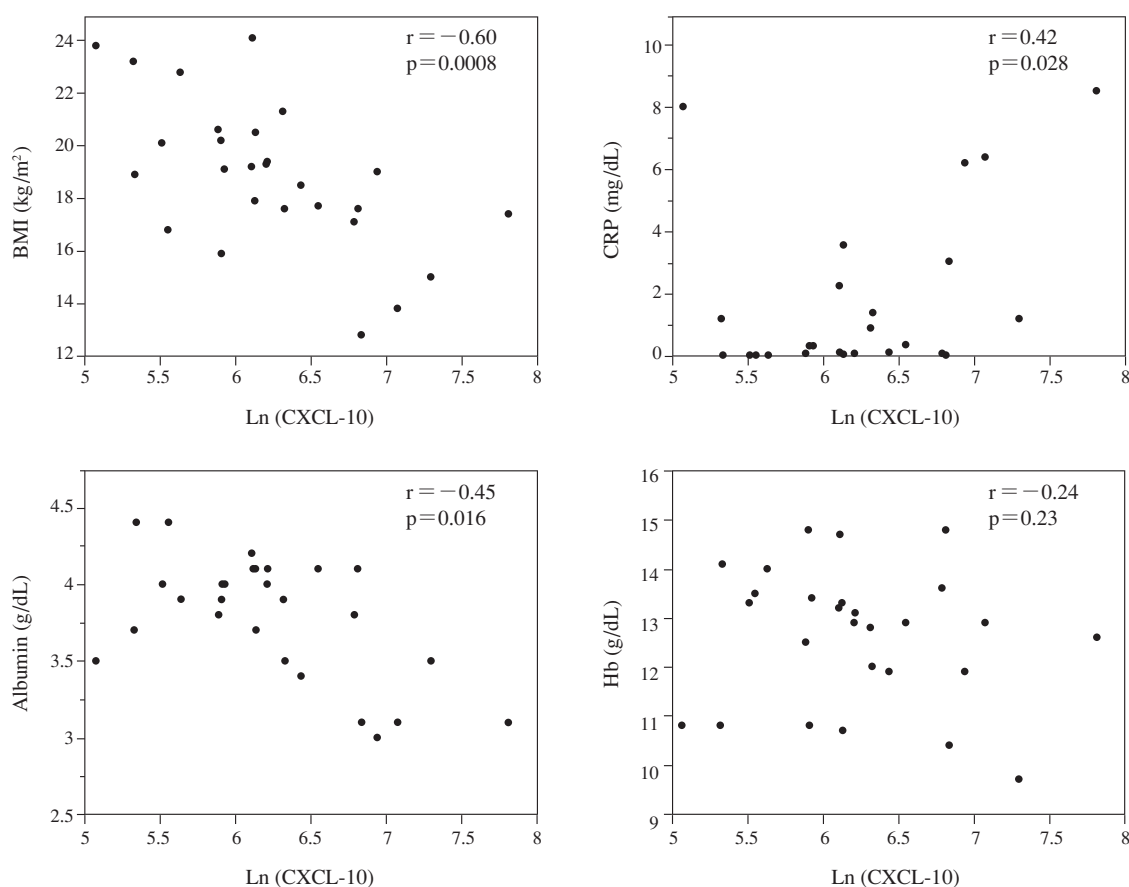
Data are presented as number (%), mean ± standard deviation, or median (interquartile range)  
Abbreviations, FC: fibrocavitary type, NB: nodular bronchiectatic type, BMI: body mass index,  
CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, NS: not significant

ー（赤血球，ヘモグロビン，鉄，UIBC: unsaturated iron binding capacity, TIBC: total iron binding capacity, トランスフェリン飽和度，フェリチン），BMIと栄養マーカー（アルブミン，プレアルブミン，レチノール結合タンパク）の各項目を横断的に調査した。その結果，FC型ではBMI，アルブミンが有意に低値，CRP，ESRが有意に高値であった（Table）。このように，前述した肺MAC症の予後不良因子については，それぞれが独立したのではなく互いにオーバーラップし，特にFC型の場合，遷延する慢性炎症を背景として，これらの因子を合わせもつ場合が多いことが推測された。

さらに同一群の血液検体を対象とし，Luminex® Bead-Based Assaysにより38種類の液性因子について，血清中濃度を測定した。その結果，FC型とNB型の病型同士の比較では，G-CSF，sCD40L，C-X-C motif chemokine 10（CXCL-10），IL-1RA，IL-10がFC型で有意に高値であり，液性因子の組み合わせとして，FC群では強い炎症とこれに対する抑制反応との併存と捉えられる。この結果は横断研究であるため，病態との因果関係を示す根拠とはならないが，少なくとも宿主応答における統計学的な違

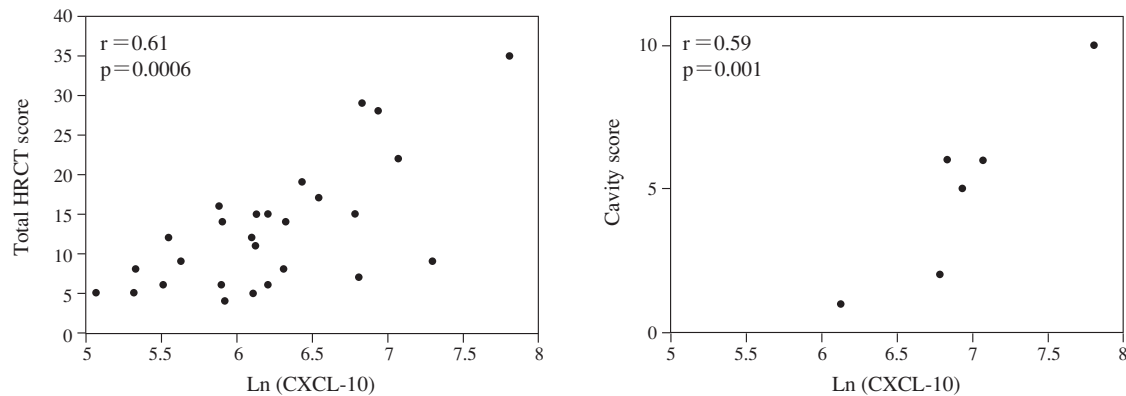
いがあることを示している。また，今回の結果を結核症例での既報告<sup>27)28)</sup>と比較すると，FC型は活動性結核に，NB型は潜在性結核に，それぞれ類似したパターンを示しており，FC型とNB型の連続性や病勢の違いを考えるうえで興味深い。

今回対象とした因子の中で，CXCL-10（またはIP-10: Interferon gamma-induced protein 10）はインターフェロン $\gamma$ 刺激により単球，血管内皮細胞，線維芽細胞から産生され，炎症性のケモカインとして抗酸菌の生体内での挙動に大きく関わる因子であり，肺結核の病勢を反映することが既に報告されている<sup>29)~31)</sup>。今回の肺MAC症を対象とした自験例においても，血中CXCL-10濃度はFC型で有意に高値であったことに加え，BMI，血清アルブミン濃度とは有意な負の相関を示した（Fig. 1）。またHRCT所見を結核の既報告<sup>32)</sup>に基づきスコアリングした結果，総スコアに加え空洞病変スコアと正の有意な相関を示しており（Fig. 2），肺MAC症においても慢性炎症，栄養障害，肺病変の進展を含め，病態との深い関与が示唆された。さらに調査時点で未治療であった14例中，その後抗菌治療を要した5例で，未治療時点でのCXCL-10



**Fig. 1** Correlations between CXCL-10 concentration and BMI, serum albumin, CRP, and Hb in patients with MAC-LD (N=27).

Spearman's rank correlation coefficient was used to examine the relationship between CXCL-10 and BMI and serum albumin. Abbreviations, MAC-LD: *Mycobacterium avium* complex lung disease, Hb: hemoglobin, Ln: natural logarithm



**Fig. 2** Correlations between CXCL-10 concentration and high-resolution computed tomography (HRCT) scores. We evaluated HRCT findings for the presence, distribution and extent of the eight signs: cavities, consolidation, bronchiectasis, fibrosis, ground glass opacity, miliary nodules, nodules and bronchial wall thickening. The total HRCT score was the sum of the scores for the whole lung fields. The nodular bronchiectatic (NB) score was the total of four parameters (bronchiectasis, miliary nodules, nodules and bronchial wall thickening). The CXCL-10 concentration positively correlated with the total HRCT score, and especially with the cavity score. Spearman's rank correlation coefficient was used to examine the relationship between CXCL-10 and the HRCT scan scores.

が有意に高値であり、カットオフ値を366.5 pg/mLに設定した場合、治療開始に対するCXCL-10の感度100%、特異度66.7%、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線の曲面下面積は0.844であった。

#### おわりに

肺MAC症の治療成績向上は重要な課題であり、*M. avium*あるいは*M. intracellulare*の感染により生じる、FC型とNB型という異なる病型を比較検討することにより、肺MAC症の病像への理解が深まるとともに、新たな診断、治療の戦略が生まれることが期待される。FC型、NB型の区分は、慢性の経過と雑多な背景をもつ患者群を対象とすることから、必ずしもシンプルに割り切れるものではないが、今回の自験例では各病型の宿主応答の違いを液性因子の挙動として統計学的に提示した。中でもCXCL-10は、肺MAC症の病勢を反映し、治療の必要性を判断する指標として、今後の発展が期待される。

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

- Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-7.
- Stout JE, Koh WJ, Yew WW: Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016; 45: 123-34.
- 山本 正：非定型抗酸菌症. 新臨床医学文庫. Vol. 151. 金原出版, 1970, 4, 237.
- 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究 (第11報) 中葉舌区型, 慢性気管支炎型, 気管支拡張型について. *日本胸部臨床.* 1980; 39: 866-878.
- 森本耕三, 石川理恵, 守屋敦子, 他：肺MAC症の病型, 男女別の臨床的検討. *結核.* 2008; 83: 711-715.
- van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al.: Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009; 64: 502-6.
- Okumura M, Iwai K, Ogata H, et al.: Clinical factors on cavitary and nodular bronchiectatic types in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Intern Med.* 2008; 47: 1465-72.
- Chan ED, Iseman MD: Slender, older women appear to be more susceptible to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Gend Med.* 2010; 7: 5-18.
- Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest.* 1992; 101: 1605-9.
- Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H, et al.: Effect of oestrogen on *Mycobacterium avium* complex pulmonary infection in mice. *Clin Exp Immunol.* 2001; 123: 428-34.
- 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.
- 蛇澤 晶, 朝川勝明, 田村厚久, 他：*Mycobacterium avium* complex症の病理. *日本胸部臨床.* 2009; 68: 1032-1045.
- 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化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012; 87: 83-86.
- van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, et al.: Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.*



- 2013 ; 11 : 1065–77.
- 15) Xu HB, Jiang RH, Li L: Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 ; 33 : 347–58.
  - 16) 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 : 575–83.
  - 17) 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.
  - 18) Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, et al.: Clinical Significance of Interferon-gamma Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis.* 2018 ; 66 : 1239–1245.
  - 19) Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, et al.: Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+ CD11c+ cells. *Eur Respir J.* 2011 ; 38 : 688–701.
  - 20) Kikuchi T, Watanabe A, Gomi K, et al.: Association between mycobacterial genotypes and disease progression in *Mycobacterium avium* pulmonary infection. *Thorax.* 2009 ; 64 : 901–7.
  - 21) Ichikawa K, van Ingen J, Koh WJ, et al.: Genetic diversity of clinical *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* and *Mycobacterium intracellulare* isolates causing pulmonary diseases recovered from different geographical regions. *Infect Genet Evol.* 2015 ; 36 : 250–255.
  - 22) Tatano Y, Yasumoto K, Shimizu T, et al.: Comparative study for the virulence of *Mycobacterium avium* isolates from patients with nodular-bronchiectasis- and cavitary-type diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 29 : 801–6.
  - 23) Vankayalapati R, Wize B, Samten B, et al.: Cytokine profiles in immunocompetent persons infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis.* 2001 ; 183 : 478–84.
  - 24) Kwon YS, Kim EJ, Lee SH, et al.: Decreased cytokine production in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung.* 2007 ; 185 : 337–41.
  - 25) Lim A, Allison C, Price P, et al.: Susceptibility to pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare* complex may reflect low IL-17 and high IL-10 responses rather than Th1 deficiency. *Clin Immunol.* 2010 ; 137 : 296–302.
  - 26) Bamba Y, Moro H, Aoki N, et al.: Multiplex cytokine analysis in *Mycobacterium avium* complex lung disease: relationship between CXCL10 and poor prognostic factors. *BMC Infect Dis.* 2019 ; 19 : 263.
  - 27) Hur YG, Kang YA, Jang SH, et al.: Adjunctive biomarkers for improving diagnosis of tuberculosis and monitoring therapeutic effects. *J Infect.* 2015 ; 70 : 346–55.
  - 28) Wang S, Li Y, Shen Y, et al.: Screening and identification of a six-cytokine biosignature for detecting TB infection and discriminating active from latent TB. *J Transl Med.* 2018 ; 16 : 206.
  - 29) Lighter J, Rigaud M, Huie M, et al.: Chemokine IP-10: an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 731–6.
  - 30) Chung WY, Yoon D, Lee KS, et al.: The Usefulness of Serum CXCR3 Ligands for Evaluating the Early Treatment Response in Tuberculosis: A Longitudinal Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 ; 95 : e3575.
  - 31) Wang Y, Yang Y, Li H, et al.: Evaluation of a Whole Blood Chemiluminescent Immunoassay of Interferon-gamma Inducible Protein 10 (IP-10) for Diagnosis of Tuberculosis Patients. *Clin Lab.* 2016 ; 62 : 165–72.
  - 32) Casarini M, Ameglio F, Alemanno L, et al.: Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 159 : 143–8.

## Review Article

CHARACTERISTICS OF TWO DIFFERENT FORMS OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX PULMONARY DISEASE; FIBROCAVITARY AND NODULAR BRONCHIECTATIC DISEASE

Hiroshi MORO and Toshiaki KIKUCHI

**Abstract** Reported poor prognostic factors of *Mycobacterium avium* complex lung disease (MAC-LD) include radiographic findings, undernutrition, anemia and high inflammation test values. To clarify the pathophysiology of MAC-LD, we investigated cytokine profiles in patients with MAC-LD. We analyzed 27 patients with MAC-LD, 6 with the fibrocavitary form and 21 with the nodular bronchiectatic form. Serum C-X-C motif ligand 10 (CXCL-10) concentration was significantly elevated in patients with the fibrocavitary form. CXCL-10 levels correlated with body mass index, serum albumin concentration and high-resolution CT scores. Serum CXCL-10 levels probably reflect the severity of MAC-LD.

**Key words:** Non-tuberculous mycobacterial pulmonary

disease, *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease, Fibrocavitary disease, Nodular bronchiectatic disease, CXCL-10

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Correspondence to: Hiroshi Moro, Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757 Ichibancho, Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata-shi, Niigata 951-8510 Japan. (E-mail: hmoro@med.niigata-u.ac.jp)