

非結核性抗酸菌症に対する外科切除の成績

¹関原 圭吾 ¹石黒 勇輝 ¹平井 星映 ²草場 勇作
²田村賢太郎 ²松本周一郎

要旨：〔目的〕非結核性抗酸菌（NTM）症の治療には、薬剤耐性など限られた症例に対して外科切除の適応がある。本検討では外科切除後の成績を明らかにすることを目的とした。〔対象〕2012年1月から2017年12月までの手術例18例を対象とした。観察期間中央値は39.1カ月。〔方法〕術後排菌が陽性化、もしくは画像で陰影の増悪を再燃とし、術後合併症と無病生存率（DFS）をそれぞれ検討した。〔結果〕年齢中央値66歳、男性4例（22%）、女性14例（78%）、菌種は*M. avium* 12例（67%）、*M. intracellulare* 3例（16%）、*M. xenopi* 2例（11%）、*M. abscessus* 1例（6%）であった。術式は部分切除1例（6%）、区域切除2例（11%）、肺葉切除11例（61%）、肺葉切除＋部分切除1例（6%）、肺葉切除＋区域切除3例（16%）、手術時間220分、出血量84gであった。合併症は遷延性肺癆を2例（11%）に認め、周術期死亡はなかった。術後3年DFSは85%であった。〔考察〕重症合併症や周術期死亡はなかった。病勢制御率も高く、適切な症例選択をすれば外科切除は有効な治療である。

キーワード：非結核性抗酸菌症、外科治療、術後合併症、無病生存率、再燃

はじめに

非結核性抗酸菌（NTM）症はヒト型結核菌以外の抗酸菌群のいずれかが原因となって、主として肺・気管支を侵す慢性呼吸器感染症の総称である。現在100種類以上の菌種が報告され、本邦ではそのうち約30種による感染症が報告されている¹⁾。NTM症は感染症であり、治療の基本は化学療法になるが、薬剤耐性や重篤な合併症がある症例では外科治療の適応とされている²⁾。本邦の指針でもNTM症に対する外科治療は、病巣が経気道的に拡がり、周辺散布性病巣や気道散布性病巣では切除断端に病巣がかかる可能性があり、区域切除以上が推奨されている³⁾。しかし、術後合併症や病変の再燃をきたしてしまう症例もあり、本検討ではその治療成績を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2012年1月から2017年12月における、NTM症に対して当科で初回手術を行った22例のうち治療目的に手術

を行った18例を対象とした（複数回手術した症例を除く）。観察期間中央値は39.1カ月であった。当院では術前にNTMの診断がついている場合は原則として化学療法を導入後、切除範囲を内科と協議し、区域切除以上の術式を選択している。18例のうち部分切除を行った症例は1例（6%）であった。術後合併症と無病生存期間を比較した。術後合併症の評価には、Clavien-Dindo分類（JCOG版）を用いた。再発・再燃は、①喀痰培養が陽性化、②画像で陰影の増悪を再燃とした。再燃の判定に関しては複数の医師による胸部CTでの画像診断にて行った。術後化学療法はクラリスロマイシン（Clarithromycin, CAM）を含む3剤併用療法を1年間行う方針であった（ただし、術前よりCAMの耐性が確認された症例は除く）。

すべての生存解析はKaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し、log-rank testによって生存率を比較した。無病生存率（DFS）は初回手術より全死亡と追跡最終日、もしくは再発・再燃の確認日までとした。統計解析にはR for Windows GUI front-end ver. 3.3.1 (R Development Core

Team 2016, A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.r-project.org> を使用した。

結 果

18例の年齢中央値は66歳。男性4例(22%)、女性14例(78%)。喫煙者が6例(33%)、Body mass index (BMI)の中央値は19.3であった。菌種は*Mycobacterium avium* 12例(67%)、*M. intracellulare* 3例(16%)、*M. xenopi* 2例(11%)、*M. abscessus* complex 1例(6%)であった。術式は部分切除1例(6%)、区域切除2例(11%)、肺葉切除11例(61%)、肺葉切除+部分切除1例(6%)、肺葉切除+区域切除3例(16%)であった。手術時間中央値は220分、出血量は84gであった(Table)。術死、在院死は認めなかった。13例(72%)が完全胸腔鏡下に行われた。1例(6%)のみ開胸コンバートした症例があった。部分切除となった症例では葉間から肺動脈を処理して舌区を部分切除しており、病変は完全に切除されていた。術後合併症は遷延性肺癆を2例(11%)に認めたが、いずれもGrade 3aであり、再手術例はなかった。術後化学療法はCAMを含む3剤併用療法が14例(78%)に行

われた。術後化学療法を行わなかった4例のうち1例にCAM耐性が確認されており、2例は患者希望で行わず、1例は原因不明であった。DFSは術後3年で85%、術後5年で28%であった(Fig.)。観察期間中に死亡例はなかった。

考 察

近年、NTM症の患者数は増加しており、その動向が注目される感染症である⁴⁾。NTM症に対する治療の第一選択はマクロライド系抗生剤を含む多剤併用化学療法である。しかし、投薬中止後に排菌が再燃する症例もあり、治療効果が乏しいことも多い⁵⁾。最も多い肺*M. avium* complex (MAC) 症で多剤併用化学療法後、再燃なく排菌が停止するのは55%とする報告もある⁶⁾。限られた症例ではあるが、NTM症に対する外科治療は一定の治療効果が認められており、病巣を含んだ肺切除が施行される⁷⁻⁹⁾。

2007年に米国胸部学会(American Thoracic Society: ATS)と米国感染症学会(Infectious Disease Society of America: IDSA)から発表されたNTM症のガイドラインでは病巣が主として一側肺に限局し、肺切除術に耐えられる症例では、多剤併用療法を行ったうえで、①化学療法への反応不良、②マクロライド耐性、③咯血のような重大な合併症がある場合、には手術を考慮するとしている²⁾。当施設でもこれののっとり、術前化学療法への反応や病変の拡がりを内科と外科で協議のうえで手術適応を検討している。

本邦で2008年に日本結核病学会から出された「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」では、病巣が経気道的に拡がり、周辺散布性病巣や気道散布性病巣では切除断端に病巣がかかる可能性があり、術式として区域切除以上が推奨されている³⁾。当院でも22例中17例(78%)とほとんどの症例に区域切除以上の解剖学的切

Table Patient characteristics in all patients (N=18)

Age [range]	66 [25-72]
Gender (%)	
Male	4 (22)
Female	14 (78)
Smoking history (%)	
Present	6 (33)
Absent	12 (67)
Smoking index [range]	310 [50-1200]
*BMI [range]	19.3 [16.3-25.8]
Respiratory function [range]	
%VC	98 [74-118]
FEV1.0%	81 [71-93]
Radiological findings (%)	
Nodule	3 (16)
Cavity	8 (44)
Bronchiectasis	5 (28)
Destructive	1 (6)
Destructive + Cavity	1 (6)
Species (%)	
<i>M. avium</i>	12 (67)
<i>M. intracellulare</i>	3 (16)
<i>M. xenopi</i>	2 (11)
<i>M. abscessus</i>	1 (6)
Surgical procedure (%)	
Wedge resection	1 (6)
Segmentectomy	2 (11)
Lobectomy	11 (61)
Lobectomy + wedge resection	1 (6)
Lobectomy + segmentectomy	3 (16)
Operation time (min) [range]	220 [133-488]
Blood loss (g) [range]	84 [0-215]

*BMI: Body mass index

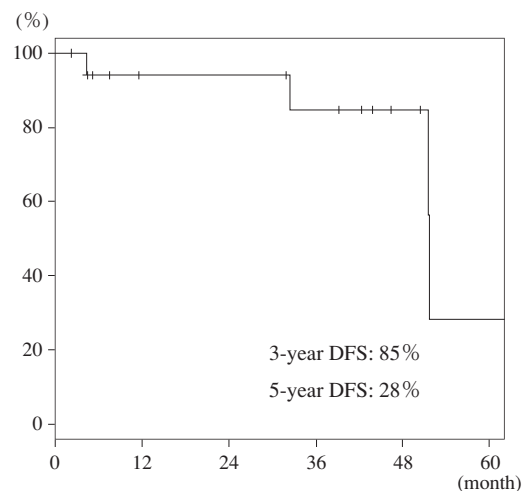


Fig. Disease free survival (DFS) in all patients (N=18)

除が行われていた。朝倉らは部分切除3例を含む125例のNTM症切除例の長期成績を報告しており、合併症が27例(22%)に発症、術後死亡率3%であったとしている。死亡した4例はいずれも肺全摘を行った症例であり、合併症も他の術式に比較して有意に高かった($P=0.005$)。再燃率は3年で10%、5年で15%、肺全摘を要する症例($P=0.001$)、空洞性病変の残存($P=0.001$)が再燃に対する危険因子であったと報告している¹⁰⁾。本検討では術後合併症は遷延性肺癰を2例に認めるのみであり、手術関連死はなかった。肺全摘が1例もなかったことが寄与していると考えられた。

術後は1年以上の化学療法が推奨されている³⁾。本検討でも、14例(78%)と多くの症例に術後化学療法が施行されていた。朝倉らの報告でも94%の症例に術前後の化学療法が施行されている¹⁰⁾。しかし、結節型の陰影では化学療法は不要であるとする報告もあり¹¹⁾、その適応には、議論の余地がある。本検討では術後の再燃は4例に認め、DFSは術後3年で85%であった。過去の報告と比較して遜色ないが、単施設の後方視的検討であり、症例が18例と少ない。今後さらに症例を蓄積しながら、観察期間を延長し、さらなる検討が必要である。

NTM症に対する術式の決定には、病変の部位や大きさ以外にも呼吸機能やBMIなど患者の状態も影響する。呼吸器外科領域でも胸腔鏡下手術が普及し、手術の低侵襲化は進んでいる¹²⁾。本検討でも13例(72%)と大部分が胸腔鏡手術であった。NTM症に対する外科治療に関しては、現在まで少数の報告しかなく、今後、前方視的な研究が行われ、手術の適応基準、術後化学療法などに関するエビデンスの蓄積が必須である。

結 語

周術期死亡例や重症合併症はなく、適切な症例選択をすればNTM症に対する外科切除は、有効な治療となる。

利益相反：本論文について申告する利益相反はない。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Prevots DR, Marras TK: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med. 2015; 36: 13–34.
- 5) 小橋吉博: 肺非結核性抗酸菌(MAC)症に対する治療の現状(内科面から). 第80回総会シンポジウム「非結核性抗酸菌症の治療」. 結核. 2006; 81: 36–38.
- 6) Johnson MM, Odell JA: Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014; 6: 210–220.
- 7) Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, et al.: Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. Ann Thorac Surg. 2008; 85: 1887–1892.
- 8) Jarand J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clin Infect Dis. 2011; 52: 565–571.
- 9) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. Ann Thorac Surg. 2013; 96: 287–291.
- 10) Asakura T, Hayakawa N, Hasegawa N, et al.: Long-term Outcome of Pulmonary Resection for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Clin Infect Dis. 2017; 65: 244–251.
- 11) 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.
- 12) Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, et al.: Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 836–844.

Original Article

RESULTS OF SURGICAL RESECTION FOR NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

¹Keigo SEKIHARA, ¹Yuki ISHIGURO, ¹Hoshie HIRAI, ²Yusaku KUSABA,
²Kentaro TAMURA, and ²Shuichiro MATSUMOTO

Abstract [Objectives] According to the guideline published from the Japanese Society for Tuberculosis, anatomical resection more than segmentectomy is recommended for non-tuberculous mycobacteriosis (NTM). Although the indication is limited, surgical resection has efficacy for NTM. The purpose of this study is to evaluate the efficacy in disease free survival (DFS) and postoperative complication of surgical resection.

[Methods] A total of 18 consecutive patients underwent resection of NTM in our institution between January 2012 and December 2017. Median follow-up term was 39.1 months. The recurrence was defined as postoperative positive sputum cultures or exacerbating lesions on radiological findings.

[Results] Median age at operation was 66. Subjects were 4 (22%) males and 14 (78%) females. Six patients (33%) had a history of smoking. Twelve (67%) had *Mycobacterium avium*, 3 (16%) had *M.intracellulare*, 2 (11%) had *M.xenopi*, 1 (6%) had *M.abscessus*. The surgical procedure included wedge resection (N=1; 6%), segmentectomy (N=2; 11%), lobectomy (N=11; 61%), lobectomy with combined

resection (N=4; 22%). Postoperative complications occurred in 2 patients and there was no mortality. In the follow-up periods, 4 patients developed recurrence and 3-year DFS was 85%.

[Conclusion] There were no severe postoperative complication and mortality. Surgical resection could be an effective treatment for pulmonary NTM.

Key words: Non-tuberculous mycobacteriosis, Surgical treatment, Postoperative complication, Disease free survival, Recurrence

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

Correspondence to: Keigo Sekihara, Department of Thoracic Surgery, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
(E-mail: ksekihara@hosp.ncgm.go.jp)