

## 総説 (教授就任記念講演)

### 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療 – 肺結核との相違点と非典型例を中心に –

篠原 勉

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域呼吸器・総合内科学分野  
(令和3年3月15日受付) (令和3年4月25日受理)

#### はじめに

国立病院機構 (National Hospital Organization : NHO) や JA 厚生連などの公的病院群では、個々の施設規模は必ずしも大きくはないものの病院が国内各地に設置されており、全国規模の臨床研究や治験で重要な役割を担っている。特に国立病院機構では政策と直結した臨床試験を実施して、新型インフルエンザのワクチン行政などに貢献してきた。日本における EBM 推進のための臨床研究や臓器別のネットワーク研究も展開しており、肺抗酸菌症に関しても多数の共同研究が進行しているが、近年は結核よりも非結核性抗酸菌症を対象とした研究の比重が増している。

日本における肺非結核性抗酸菌症に関する疫学調査は旧国立療養所 (現国立病院機構) の共同研究班を中心に実施されてきたが、罹患率の増加に伴い、現在では一般市中病院も参加した全国調査となっている。国内での肺非結核性抗酸菌症の罹患率は既に菌陽性肺結核を上回り、主要な先進国の中で最も高く、増加傾向が続いている。肺非結核性抗酸菌症の典型的な臨床経過や画像所見は肺結核とは異なるが、結核診療の経験が乏しい臨床医の増加により、両者の臨床像が混同されてしまうことも少なくない。

本稿では、肺結核との違いに重点を置きながら肺非結核性抗酸菌症の診断と治療について概説する。さらに、NHO 高知病院での自験例を提示し、日常診療で遭遇する非典型例およびピットフォールについても言及する。

#### 肺非結核性抗酸菌症の概要

##### 1. 基礎研究

抗酸菌感染症の特徴として、菌体が長期間、貪食されたマクロファージに留まり生理活性を保持することが挙げられる。動物実験では、抗酸菌によるマクロファージの活性化には臓器特異性があり、肺胞マクロファージ内に抗酸菌が存続すると、COX-2の不活化等を介してTh1反応が長期に渡って維持されることが示されている。抗酸菌によるマクロファージの活性化は、その後の合併症 (動脈硬化など) に関与している可能性も指摘されている<sup>1-4)</sup>。

高速シーケンサーによる全ゲノム解析を用いた肺非結核性抗酸菌症の菌側因子の検索では、病勢 (増悪型/安定型)、感染経路 (気道/腸管)、および病型 (肺感染型/全身播種型) の異なる症例における起因菌の塩基配列の違い等が明らかにされつつあり、予後予測等も試みられている。宿主側因子についても、SNP解析やマイクロサテライト解析などによって、肺非結核性抗酸菌症の疾患感受性遺伝子の解明が進められている。さらに、血清 microRNA をバイオマーカーとした疾患活動性の評価も試みられている。

##### 2. 疫学

非結核性抗酸菌症の罹患率は2014年には14.7/10万となり、菌陽性肺結核の罹患率を超えた。主要な先進国の中では最も高く、増加傾向が続いている<sup>5,6)</sup>。結核と異なり薬物療法での治癒は難しく、推定有病率は112/10万と非常に高い。肺非結核性抗酸菌症の地域別罹患率は西

高東低であるが、何故か沖縄の罹患率は非常に低く、特有の因子は判明していない<sup>7)</sup>。非結核性抗酸菌の分離状況は *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* を合わせた *Mycobacterium avium* complex (MAC) が9割以上となっているが、臨床的に肺非結核性抗酸菌症の診断基準を満たす割合は3割程度である。一方、*Mycobacterium Kansasii* や *Mycobacterium abscessus* complex の分離症例では、4割程度が診断基準を満たしており、病原性がより高い<sup>8)</sup>。病原性に関与する因子としては、表層構造の1つであるペプチド糖脂質 (glycopeptidolipid; GPL) などの関与が報告されている。MAC の日本における分布は、*M. avium* は北東部で、*M. intracellulare* は西南部で比率が高い<sup>8)</sup>。NHO 高知病院での検討でも、その比は1対1.48であった (2013-2016: 142検体)。ただし、孤立結節型は西南部でも *M. avium* が主体で、NHO 高知病院で2009-2014に経験した7症例は全て *M. avium* によるものであった。

### 3. 確定診断

#### 1) 診断基準

肺非結核性抗酸菌症の現在の診断基準は、2008年に日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会等により作成された。この際に、旧国立療養所研究班が発表した非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準 (1985年) から「臨床症状あり」が削除され早期診断が可能となったが、診断基準を満たしても治療開始時期は個々の症例の患者背景を考慮して判断する必要がある<sup>9)</sup>。非結核性抗酸菌は結核菌とは異なり環境常在菌であるため、一般に確定診断には同一菌種で2回以上の喀痰培養陽性を確認する必要があるが、少なくとも5回程度の採痰を要する。数回の検査に留まっている未確定症例が多く、検痰を継続することが重要である。軽症例では液体培地の診断効率が固形培地 (小川法) より高く、NHO 高知病院での肺 MAC 症 (2013-2016: 243例) の34.9%が液体培地のみ陽性であった<sup>10)</sup>。

#### 2) 抗酸菌の検出・同定および補助診断

近年、抗酸菌の検出・同定に関して種々の検査方法が開発された。結核菌核酸増幅法における感度は塗抹陽性

検体ではほぼ100%、塗抹陰性検体で50-70%となっており、塗抹陽性検体で結核菌核酸増幅法が陰性であれば、結核はほぼ否定される<sup>11)</sup>。LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法は、院内で迅速に検査が実施可能であり、TRC (Transcription Reverse Transcription Concerted Amplification) 法 (一定温度で迅速にターゲット RNA を増幅する方法) では、結核菌に加えて *M. intracellulare* および *M. avium* の同定も可能となっている。更に質量分析法 (MALDI-TOF-MS) での解析が可能となり、リボゾーム蛋白質をターゲットとし、抗酸菌培養株の菌種を前処置も含め1時間程度で幅広く同定することが可能となった (約170/200菌種)。血清診断としては、抗MAC抗体 (キャピリア<sup>®</sup>MAC抗体 ELISA: 抗 GPL core IgA抗体) が保険適応となっており、特異度が約90%と高く発症者で陽性となれば MAC 症の可能性が非常に高い。陽性率は線維空洞型と比較し、結節気管支拡張型で高い傾向にある。興味深いことに、健常者での IgG 型抗 MAC 抗体の解析では、中高年女性の陽性率が有意に高いものの、肺非結核性抗酸菌症の予後因子とされている BMI との相関はなく、感染のリスクとして性ホルモンの減少などが想定されている<sup>12)</sup>。

#### 3) 薬剤感受性試験

非結核性抗酸菌における薬剤感受性試験の結果は臨床効果との解離があり、「耐性」でも併用療法で臨床的には奏効する場合もあるが、その原因は十分には解明されていない。例外として結核菌薬剤感受性検査での Rifampicin (RFP) に対する *M. kansasii* の感受性および非結核性抗酸菌薬剤感受性検査での Clarithromycin (CAM) に対する MAC の感受性は、信頼性が確認されている。野生株が抗結核薬に感受性のある結核菌では、ブレイクポイントテストが可能であるが、非結核性抗酸菌における感受性試験は定量的評価が必要であるため、MIC (最小発育濃度) で評価される。

一般に用いられている非結核性抗酸菌薬剤感受性検査は、培地構成から迅速発育菌の感受性試験には再現性が低く用いられず、*M. abscessus* complex の誘導耐性 (後述) の判定は長らく外注検査では採用されていなかった。しかし、核酸クロマト法を用いた迅速発育抗酸菌同定

キットが開発され、*M. abscessus* complex の亜種の同定と誘導耐性の有無が日常診療で確認可能となった。

#### 4. 病型

肺非結核性抗酸菌症は主に以下の5病型に分類される。

##### 1) 結節気管支拡張型 (中葉舌区型)

中高年の非喫煙女性に多く、治療介入がない場合も、病変は軽快・増悪を繰り返しながら進行する。分離株の遺伝子解析により、再感染を繰り返している症例も確認されている。近年の肺非結核性抗酸菌症の増加は、この病型による所が大きい。

##### 2) 線維空洞型 (結核類似型)

高齢男性の喫煙者に多く、肺構造の破壊を伴う病変に二次性に続発することが一般的である。進行が速く、予後不良となる症例が多い。

##### 3) 孤立結節型

結核による孤立結節と異なり、散布性病変や石灰化はまれである。既述のように国内での報告は *M. avium* によるものが主体であるが、NHO 高知病院での検討では抗 MAC 抗体陽性例は認めなかった。一般には肺癌が疑われて切除を受けることが多いが、MAC 症であれば必ずしも抗酸菌症としての補助化学療法は要しない<sup>13)</sup>。

##### 4) Hot Tub Lung (hypersensitivity-like disease)

非結核性抗酸菌を含んだエアロゾルの経気道的吸入により、急性ないし亜急性に発熱や呼吸困難を呈する肉芽腫性肺疾患である。Machine Operator's Lung および Lifeguard Lung も同じ病態と考えられる。過敏性肺臓炎類似の小葉中心性粒状影や GGO、粟粒影を呈し、大量/長期の排菌や生検での抗酸菌の検出は一般的ではない。

##### 5) 全身播種型

成人においては、HIV 感染症患者、造血幹細胞移植後および臓器移植後などの細胞性免疫不全例に認められる病態であるが、抗 IFN- $\gamma$  中和自己抗体陽性者での発症例が報告され、病因学的な側面から注目されている<sup>14)</sup>。日本では、非 HIV 感染者に生じた播種性非結核性抗酸

菌症例 (50例) において、既知の免疫不全を有しない症例 (37例) の81% (31例) が抗 IFN- $\gamma$  自己抗体陽性例であったと報告されている<sup>15)</sup>。難治例では、IFN- $\gamma$  の補充や抗 CD20抗体 (リツキシマブ) の投与が試みられている。抗酸菌免疫に関与する各種蛋白質に異常をきたすメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMG) でも、同様の病態を呈するため家族歴の聴取が重要となる<sup>16)</sup>。播種性 MAC 症 (90%以上が *M. avium*) の主要な感染経路は気道ではなく、腸管粘膜からの経腸感染である<sup>17)</sup>。結核は HIV 感染症の病初期から合併してくるが、MAC 症は病期が進行してから合併することが多く、細胞性免疫による肉芽腫形成が不十分で滲出性病変となり易く、抗 MAC 抗体の陽性率も低い<sup>18)</sup>。診断には血液培養が重要で、一般の好気培養ボトルでも迅速発育菌は検出される場合もあるが、MAC の検出には BACTEC™ Myco/F Lytic Culture Vials の使用が望ましい。非結核性抗酸菌がカテーテル関連血流感染症の原因となることにも注意が必要である<sup>19)</sup>。

#### 5. 肺外病変

非結核性抗酸菌症の肺外病変と肺外結核の病態は、必ずしも同一ではない。結核菌ではヒトが唯一の宿主であり、一般的には結核菌が呼吸器以外の臓器に外界から直接侵入することはない。結核では初感染時、結核免疫が十分に構築されないうちに、一部の菌が肺から血行性あるいはリンパ行性に散布される。肺外結核には、散布直後に発症する場合 (若年者の胸膜炎や粟粒結核) と、微細な肉芽腫性病変に潜んでいた休止菌からの内因性再燃がある。欧米ではリンパ節病変が最も多いが、日本では胸膜炎の頻度が圧倒的に高い。一方で、非結核性抗酸菌は環境常在菌であるため、体表や鋭的外傷から直接菌が侵入する場合がある。既述の様に、播種性非結核性抗酸菌感染症として肺外病変が出現する場合もある。

結核菌の初感染に引き続いて起こる胸膜炎では、胸腔に達した少量の菌体に反応して細胞性免疫により肉芽腫が形成されるが、同時に遅延型過敏反応が起こり、放出される各種サイトカインによって胸膜毛細血管の透過性が亢進して胸水貯留をきたす。自然軽快し得るが、無治

療例の半数は重篤な活動性肺結核や肺外結核として再発する。無症状の胸膜肥厚は陳旧性と評価され、抗結核薬の投与を受けていない場合が多いが、発病時期が不明確な症例においてはPET/CTが活動性評価に有用である<sup>20)</sup>。一方、非結核性抗酸菌による胸膜炎は、基本的に肺野病変からの直接進展によって起こり、治療抵抗性で予後不良である<sup>21)</sup>。肺野病変を伴わない胸膜炎が極めてまれな理由として、非結核性抗酸菌が環境常在菌であるため減感作を受けており、過敏反応が生じにくいことが考えられる。

## 6. 治療

### 1) 内科治療

肺非結核性抗酸菌症のうちで標準的な化学療法が存在するものは肺MAC症であるが、その臨床経過は多彩で、菌側要因以外に宿主側要因(COPD, 肺癌, 生物製剤使用歴, 低BMI等)や環境要因(土壌への高暴露, 土壌成分, 水面積割合等)の関与も大きく、治療開始の判断は難しい。一般的には血痰・咯血がある症例、気管支拡張病変が高度であるか病変の範囲が一側肺の1/3を超える場合、および線維空洞型は治療適応とされている。一方、病巣の範囲が狭く自覚症状も乏しい塗抹陰性症例や75歳以上の高齢者では経過観察となることが多い<sup>22)</sup>。

肺MAC症に対する標準化学療法は、基本的に米国でのHIV感染症患者での臨床試験に基づいており国内での臨床試験のデータは多くないが、RFP 10mg/kg (600mgまで)/日(分1), Ethambutol(EB) 15mg/kg (750mgまで)/日(分1), CAM 600~800mg/日(15~20mg/kg)(分1または分2(800mgは分2とする))の3剤に、必要に応じてStreptomycin(SM)またはKanamycin(KM)の各々15mg/kg以下(1000mgまで)の筋注を週2回または3回併用することとされている<sup>23)</sup>。しかし、治療目標(菌の陰性化, QOLの向上あるいは予後の延長)が不明確で投与期間についての明確な基準はなく、結核治療と異なり治療導入時に明確な治療期間が設定されないことへの患者の不安も問題となる。難治性であることから、投与期間の延長や薬物療法の強化が模索されているが、実臨床では副作用での脱落例も多い。なお、日本で実施された非HIV感染患者を対象としたCAM,

EB, RFPの3剤治療群とSM併用群との前向き比較試験では、SM併用群において初期の菌陰性化率が有意に上昇したが、臨床症状や画像所見の改善率および再排菌率に有意差は認めていない<sup>24)</sup>。

肺非結核性抗酸菌症に対する薬物療法におけるキー・ドラッグはCAMであるが、国内で分離されたMACにおけるCAMのMICは、*M. avium*と*M. intracellulare*で分布は異なるものの、何れも耐性化を反映し二峰性を示した<sup>8)</sup>。MACのCAM耐性機構は、23S rRNAにマクロライド系抗菌薬が結合する際に重要な標的塩基におけるpoint mutationであるが、CAM+RFP, CAM+ニューキノロン系抗菌薬あるいはCAM単剤などの処方内容が増殖の主たる要因となっている。CAM耐性症例に推奨される治療レジメンはなく、5年生存率は約70%で多剤耐性結核(少なくともINHとRFPに耐性)と有意差がない。CAM単剤治療は数週間でCAM耐性を誘導する場合もあり、MAC症例には禁忌となっている。未確定症例のみならず気管支拡張症でも、可能なら使用を控えるべきである。なお、CAMとAZMは交差耐性を認めるが、CAMとErythromycin(EM)との交差耐性はないとされており、標準治療の代替療法としEM単剤投与が行われている例も多い<sup>25)</sup>。

標準療法で使用されるRFPは薬物相互作用でCAMの血中濃度を低下させることが知られており、日本においてCAM, EB, RFPの3剤治療群とCAM, EBの2剤治療群の前向き比較試験が実施されたが、1年後の菌陰性化率はそれぞれ40.6%(24/59)および55%(33/60)と有意差は認められていない<sup>26)</sup>。この研究では、3剤治療中のCAMの血中濃度が2剤治療中と比較して極めて低いことが示されており、慢性副鼻腔炎などに対するCAMの単剤少量投与でも、非結核性抗酸菌の耐性化を誘導する可能性が示唆されている。肺MAC症の長期経過は、10年後で約70%に悪化を認め、増悪因子として、低BMI, 空洞病変およびマクロライド耐性が挙げられている<sup>27)</sup>。新規治療法として期待されているものの1つがリボソームアミカシン吸入療法であり、海外での成績では標準療法への上乗せで、菌陰性化率の著明な改善を認めているが、現時点で国内承認には至っていない<sup>28)</sup>。

## 2) 外科治療

日本における外科治療指針での適応は、切除対象となる排菌源または主病巣が明らかで、かつ化学療法の無効例または再排菌例、難治または再燃頻度が高い空洞性病巣や気管支拡張を伴う病巣、大量排菌で病勢の急速な進行がある例、さらに咯血、繰り返す気道感染、アスペルギルス混合感染等を合併する症例とされている<sup>29)</sup>。一方で、根治を目指す外科的治療ではどの程度まで早期での手術介入が妥当か、病勢コントロール目的の場合どの程度までの切除範囲が手術侵襲に見合うのか、予後不良因子（迅速発育菌、マクロライド耐性菌、免疫抑制療法など）を有する患者における手術適応の判断等、十分に検討されていない課題も多い。

## 7. BCG ワクチンと非結核性抗酸菌症

BCG ワクチンは結核感染から発病への進展を抑制することが知られていたが、結核初感染の予防効果も有することが報告された<sup>30)</sup>。日本は未だ結核の「中蔓延国」であり、BCG ワクチンの任意接種が継続されているが、小児の結核罹患率は0.3/10万と世界で最も低い。播種性BCG感染症の一症候とし粟粒結核様の肺病変が出現することがあるが、市販の同定キット等ではヒト型菌と区別できない。なお、膀胱癌に対するBCG療法後にも肉芽腫性肺病変や胸膜炎が出現することが知られているが、大部分は感染ではなく、BCGの蛋白成分に対する過敏反応が病因と考えられている<sup>31)</sup>。

スウェーデンやフランスでは、BCG ワクチンの全例接種中止後に、小児における非結核性抗酸菌症の罹患率の上昇が報告されており、BCG ワクチンは結核菌だけでなく、小児期の非結核性抗酸菌症の発症に対する抑制効果が示唆されている。

## 日常診療で遭遇しうる非典型例およびピットフォール

肺非結核性抗酸菌症の概略を述べてきたが、日常診療では未経験あるいは報告例のない病態に遭遇する場合や思わぬピットフォールに陥ることも少なくない。しかも、肺非結核性抗酸菌症が比較的緩徐に進行する慢性疾患であるが故に、適切な管理が行われていないことに気づか

ず、漫然と治療が継続されている症例の存在も否定できない。

ここからは、自験例を提示して関連する留意事項について解説する。

### 1. 初期診断を誤る要因

#### 1) 結核菌と非結核性抗酸菌の混在

##### 症例提示

70歳代女性。湿性咳嗽、右上肺野浸潤影、喀痰塗抹陽性（ガフキー3号）およびLAMP法陽性で肺結核と診断され、抗結核薬4剤での標準治療が開始された。後に液体培地での陽性が確認され、分離株がINH、RFPに加えてfluoroquinoloneと注射剤にも耐性と判明し、超多剤耐性結核として転院となった。2ヵ月前の治療開始時より浸潤影の増悪を認めていたが、転院後の喀痰3連検は全て塗抹陰性であった。

初回治療であったことと、標準治療で菌量が低下していたことから感受性試験の結果に疑念が生じ、外注先であった大手検査会社に使用した菌株の同定を依頼したところ *M. intracellulare* と判明した。転院後の培養株での再検では、結核菌は全薬剤に感受性であった。転院時に認めた陰影の増悪は初期悪化と判断された。

##### 解説

固形培地では一般的に、結核菌はR型（rough morphotype）、非結核性抗酸菌はS型（smooth morphotype）のコロニーを形成するが、液体培地ではコロニーの形成がないため、菌量や複数の菌種の混在は評価できず、液体培地での増殖速度は結核菌よりMACが速い<sup>32)</sup>。国内では一般的には液体培地が陽性となった場合、一度固形培地で培養しコロニーを選択し純菌化してから感受性を測定しているが、選択した菌株の再同定は実施されていない。

本症例では喀痰に混在していた *M. intracellulare* の比率が液体培養中に増加し、純菌化の際に固形培地に混在していたS型であったはずの同菌を誤って選択したと考えられる。検査室でのクロス・コンタミネーションや検体の取り間違いなどでも、類似の結果を招き得る。多剤耐性結核の誤診は有効な薬剤の中止に繋がるため、慎重に臨床経過を評価する必要がある<sup>33)</sup>。

## 2) 結核菌核酸増幅における擬陽性

### 症例提示

60歳代女性。中葉/舌区主体の非結核性抗酸菌症の疑いで長期経過観察されていたが、右下葉 (S6) に空洞性病変が出現し増大傾向を認めたため、肺結核の合併を疑われ気管支鏡検査が行われた。気管支洗浄液でガフキー5号相当、TRC法で結核菌陽性となり、治療目的で転院となった。喀痰検査ではガフキー5号であったがPCR検査では結核菌、MACともに陰性であった。

塗抹陽性検体におけるPCR法での結核菌陰性に加え、衛生研究所で実施している結核菌ゲノムの型別検査 (VNTR法) でも判定不能となり、シークエンス解析で *Mycobacterium shinjukuense* と判明した。

### 解説

*M. shinjukuense*は斎藤らによって、2011年に日本国内各地の7例の呼吸器検体から新たに検出された非結核性抗酸菌であり、Runyon分類ではMACと同じⅢ群菌に属する。生化学的・免疫学的性状は結核菌群と異なるが、16S rRNAの遺伝子塩基配列が *M. tuberculosis* H37RvT株と高い相同性 (98.6%) を示し16S rRNAをターゲットとした結核菌同定キットであるTRCRapid M.TB assayでは偽陽性を示すことが知られている<sup>34,35)</sup>。同様の擬陽性は、その他の結核菌核酸増幅法と菌種においても起こり得る。

## 3) 非典型的画像所見

### 症例提示(1)

40歳代男性。30歳代より糸球体硬化症でプレドニンの内服を継続していた。遷延性の湿性咳嗽、全肺野の粟粒影を認め、免疫不全を背景とした粟粒結核が疑われ入院となった。喀痰塗抹陽性 (G9号) で直ちに標準治療が開始されたが、PCR検査で結核菌は検出されず、治療導入後も粒状影の改善は認めなかった。その後、培養陽性となり、DDH法およびシークエンス解析で国内の非結核性抗酸菌分離株の約0.1%を占める *Mycobacterium xenopi* と同定された。

### 解説

HIV感染症以外の播種性非結核性抗酸菌やHot Tub Lungの一部で、粟粒陰影を認めることがある。本症例では肺

外病変は認めず、またエアロゾルの吸入歴はなく、治療後4週間は排菌が持続したため、Hot Tub Lungとして典型的ではなく粟粒陰影の形成に経気道散布が関与している可能性が示唆された<sup>36)</sup>。

### 症例提示(2)

40歳代女性 (喫煙歴なし)。胸部検診で左肺下葉底部に径6cm大の多房性の腫瘤影を認めた。気管支鏡検査を実施するも確定診断に至らず、PET/CTも陽性であったため、多房性粘液嚢胞腺癌の疑いで胸腔鏡下に切除術を施行した。迅速診断では壊死組織と肉芽腫性病変が主体であったが部分切除は困難で左下葉切除術を施行した。組織学的には、多房性病変は嚢胞状に拡張した気管支の集簇であり、リンパ節にも肉芽腫を認めた。手術時の開放膿での抗酸菌培養が陽性となり、DDH法で *M. kansasii* と同定された。

### 解説

結節気管支拡張型の肺非結核性抗酸菌症では粒状影に続いて円筒状の気管支拡張が出現するが、肺 *M. kansasii* 症でも約30%に気管支拡張像を認める。嚢胞状の気管支拡張は肺非結核性抗酸菌症ではまれではあるが、嚢胞性肺腫瘍との鑑別が必要となる<sup>37)</sup>。

これらの症例の様に、肺非結核性抗酸菌症の形態は極めて多彩であり、画像所見のみで呼吸器疾患の鑑別疾患から除外すべきではない。

## 2. 長期経過における病態の変化

### 1) 菌交代現象

### 症例提示

60歳代男性。肺癌に対して右上葉切除術を受けた後、溶血性貧血を発症してステロイド療法が導入された。3ヵ月後に中葉の肺MAC症と診断され化学療法で菌陰性となったが、翌年には *M. abscessus* complexへの菌交代が判明した。治療抵抗性で空洞病変が増大し、気道の破壊が進行したが手術の同意は得られなかった。 *M. abscessus* complex 検出4年後に急激な増悪を認め、右胸腔に巨大な気腔が出現した。内視鏡検査で右上葉気管支断端瘻が確認され、吸引物はガフキー9号相当であった。右肺全摘術を予定したが、前日に大量咯血をきたし

永眠された。

#### 解説

肺非結核性抗酸菌症における菌陰性化後の再燃症例の多くが、遺伝子型の異なる菌による再感染であり（海外では75%）、治療中も含め菌種の再確認が必要である。2014年の調査では、肺 *M. abscessus* 症の罹患率が7年で5倍に上昇しており（九州/沖縄で多い）、MACからの菌交代が一因と考えられている<sup>5)</sup>。

*M. abscessus* complex は、*M. abscessus* ssp. *abscessus*, *M. abscessus* ssp. *massiliense* および *M. abscessus* ssp. *bolletii* に分類されるが、*M. abscessus* ssp. *abscessus* と *M. abscessus* ssp. *bolletii* では、マクロライド系抗菌薬で誘導される *erm*(41) 遺伝子により、23S rRNA の標的塩基がメチル化され、一般的にCAM耐性となる。*M. abscessus* ssp. *abscessus* の変異株および *M. abscessus* ssp. *massiliense* では、*erm*(41) 遺伝子が機能せずCAM感受性となるが、治療中に獲得耐性菌となることもある<sup>38, 39)</sup>。

われわれには、本症例において気道の破壊により気管支断端に瘻孔が生じるリスクを予見できていなかった。肺切除術後の肺非結核性抗酸菌症では晩期断端瘻の出現に留意する必要がある、肺NTM症自身に対する術式としては、区域切除以上の解剖学的肺切除術を行い、切離断端への気道散布病変の遺残を防ぐことが重要である<sup>40)</sup>。

## 2) 隣接臓器への進展

### 症例提示

60歳代女性。腰背部痛で近医整形外科および内科を受診し、胸腰椎MRI検査で骨挫傷と診断され対症療法での経過観察となった。2ヵ月後に発熱と右側胸部痛が加わり当院を受診した。右膿胸と診断し、胸腔鏡下膿胸腔搔爬術を実施し、その後に胸腔ドレナージと抗菌薬投与を7日間継続し退院となった。膿は一般細菌培養陰性であったが、後に抗酸菌培養が陽性となりシーケンズ解析により *M. abscessus* ssp. *abscessus* と判明した。肺野病変はなく、非結核性抗酸菌症の診断に至らなかったが、1ヵ月後の胸部CTで新たに右側の肺膿瘍とTh7/8椎体の破壊および傍椎体腫瘤を認めた。経過から *M. abscessus* ssp. *abscessus* による化膿性脊椎炎から膿胸

に至り肺膿瘍も続発したと考えられた。

#### 解説

抗酸菌による脊椎炎のリスクファクターとして鈍的外傷が報告されており、菌体を貪食した肺胞マクロファージが外傷部位へ移動し菌体を放出する可能性が指摘されている<sup>41)</sup>。打撲の既往についての病歴聴取が必要であるが、鈍的外傷を認める症例は必ずしも多くはない。黄色ブドウ球菌による化膿性脊椎炎から、まれではあるが胸水貯留に至ることが知られているが、非結核性抗酸菌でも同様の病態を呈し得る<sup>42)</sup>。

## 3. 治療効果判定を誤る病態

近年、免疫再構築症候群（Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）としての感染症の発症・増悪が注目されている。IRISは、免疫機能が急激に再構築あるいは活性化することにより、主として病原体に対する免疫炎症反応が増強し、日和見感染症が発症（Unmasking IRIS）・増悪（Paradoxical IRIS）して、生体に重篤な障害をきたす病態である。免疫再構築症候群を発症する代表的なclinical settingとしては、AIDSに対する抗HIV療法の開始（狭義のIRISを発症）、生物学的製剤や免疫抑制薬の急激な中止、免疫チェックポイント阻害薬の開始、原疾患に対する治療による免疫機能の回復・増強等が挙げられる。抗酸菌症においても、それぞれの病態における発症例の報告が増加している。

抗HIV療法による免疫再構築症候群では、抗HIV療法導入2-4週以内に先行する結核病変の増悪を認めることが多いが、中枢神経を含む他臓器に新たな病変が顕在化する場合もある。非結核性抗酸菌症はUnmasking IRISとして初めて認識されることが多く、表在性リンパ節炎の頻度が高い。播種性非結核性抗酸菌症と異なり、病変が局在化することもあり、血液培養の陽性率は低い<sup>43)</sup>。

関節リウマチなどの自己免疫性疾患にTNF阻害薬を投与した場合、まれに活動性結核や非結核性抗酸菌症を発症することが知られているが、TNF阻害薬を中止のうえで抗酸菌症治療を継続しても逆説的増悪を認めることがある。起病菌の薬剤感受性やTNF阻害薬の安全性に問題がなければTNF阻害薬の継続も選択肢と成り得

る<sup>44)</sup>。

免疫チェックポイント阻害薬の投与においても結核の発症が散見され、TNF 阻害薬同様に投与前の IGRA の実施も考慮される。約半数は無症状のうちに、効果判定目的の CT で発見される。肺非結核性抗酸菌症についても、免疫チェックポイント阻害薬の投与による増悪症例が国内から幾つか報告されている<sup>45)</sup>。

非免疫不全患者の結核における治療導入後の初期悪化は、日常診療で比較的経験することの多い病態であり、一般的には初期の治療効果が確認された後に増悪を認める。結核治療による宿主の免疫機能の回復が要因とされているが、まれではあるが非結核性抗酸菌症においても同様の病態が報告されている<sup>46)</sup>。

これらに加え、一般には免疫再構築症候群として十分には認識されていないが、産褥期における感染症も同様の病態と考えられる。非結核性抗酸菌症での自験例はないが、帝王切開の手術術創感染における起因菌として、*M. abscessus* complex の報告が散見される。

#### 症例提示 (結核症例)

##### 症例(1)

20代女性。正常分娩1ヵ月後から発熱が持続し、右胸膜炎の診断で3週間の抗菌薬投与を受けて解熱した。発症3ヵ月後には胸水も消失したが、発熱が再燃し腹部膨満感も加わり再入院となった。右肺の浸潤影と腹膜炎所見を認め、喀痰および腹水から結核菌が検出され、4剤での標準治療が導入された。しかし、治療開始1週間後には既存病変の増悪と対側胸水の出現があり、3週間持続した。

##### 症例(2)

20代女性。帝王切開2週後から腰背部痛を自覚したが精査を受けず、出産5ヵ月後に疼痛の増悪と呼吸器症状の出現を認め入院となった。化膿性脊椎炎と腸腰筋膿瘍を認め、両肺に浸潤影を伴っていた。膿瘍の穿刺液から結核菌が検出され、4剤での標準治療を導入のうえ膿瘍のドレナージが開始された。しかし、その後7週間に渡り肺病変は増悪した。

2症例とも薬剤耐性は認めず、初期悪化と判断し治療内容の変更は行わず加療を継続したところ、治癒に至っ

た。

#### 解説

産褥期は、妊娠中における胎児拒絶を回避するための細胞性免疫の抑制状態から急激に回復するため、免疫再構築症候群の要因と成り得る。産褥期の免疫再構築症候群として代表的な感染症は、結核、クリプトコッカス症およびウイルス性肝炎である。産褥期結核の9割は肺外病変を有しており、うち7割に中枢神経病変を認め、死亡率は38%と高く14%に後遺症を残す<sup>47)</sup>。

自験例の産褥期結核の何れもが治療導入に連続して初期悪化を呈したことは、産褥期結核と初期悪化が同じ免疫再構築症候群のスペクトラムにあることを反映していると思われる<sup>48)</sup>。

#### おわりに

肺非結核性抗酸菌症は、かつては呼吸器専門医の一部が診療に携わる疾患であったが、近年の罹患率の増加や免疫抑制療法の進歩および生物製剤の広範な領域における使用により、多数の診療科が協力して長期管理を行うべき疾患となった。一方で肺非結核性抗酸菌症の感染様式や発病および進展の機序は未だ不明な点が多く、非結核性抗酸菌全般に高い奏効率を示す薬剤の開発も進んでいない。従って、肺非結核性抗酸菌症の診断と治療においては、常に臨床経過と細菌学的な検査結果の間に矛盾がないかを確認し、必要に応じ検体の再提出や既存資料の再検を行い、正確な菌種を把握して行くことが重要である。また、患者背景としての免疫機能やその修飾因子に十分留意する必要がある。非典型例であっても、確実に起因菌を分離・同定し知見を集積して行くことが望まれる。

肺非結核性抗酸菌症の病態は多岐にわたり地域差も大きいため、その分子疫学調査や臨床研究を単一の施設で実施することは必ずしも容易ではなく、公的病院群が果たすべき役割は大きいと思われる。今後も微力ながら、肺非結核性抗酸菌症に関する診療の向上にも寄与して行きたい。



## 文 献

- 1) Shinohara, T., Pantuso, T., Shinohara, S., Kogiso, M., *et al.*: Persistent inactivation of macrophage cyclooxygenase-2 in mycobacterial pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, **41** : 146-154, 2009
- 2) Yamashita, M., Shinohara, T., Tsuji, S., Myrvik, Q. N., *et al.*: Catalytically inactive cyclooxygenase 2 and absence of prostaglandin E2 biosynthesis in murine peritoneal macrophages following *in vivo* phagocytosis of heat-killed *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin. *J Immunol.*, **179** : 7072-7078, 2007
- 3) Kogiso, M., Shinohara, T., Dorey, C. K., Shibata, Y.: Role of PPAR $\gamma$  in COX-2 activation in mycobacterial pulmonary inflammation. *Inflammation.*, **35** : 1685-1695, 2012
- 4) Shibata, Y., Ohata, H., Yamashita, M., Tsuji, S., *et al.*: Immunologic response enhances atherosclerosis-type 1 helper T cell (Th1)-to-type 2 helper T cell (Th2) shift and calcified atherosclerosis in *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-treated apolipoprotein E-knockout (apo E $^{-/-}$ ) mice. *Transl Res.*, **149** : 62-69, 2007
- 5) Namkoong, H., Kurashima, A., Morimoto, K., Hoshino, Y., *et al.*: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.*, **22** : 1116-1117, 2016
- 6) Prevots, D. R., Marras, T. K.: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.*, **36** : 13-34, 2015
- 7) Izumi, K., Morimoto, K., Hasegawa, N., Uchimura, K., *et al.*: Epidemiology of Adults and Children Treated for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Japan. *Ann Am Thorac Soc.*, **16** : 341-347, 2019
- 8) Morimoto, K., Hasegawa, N., Izumi, K., Namkoong, H., *et al.*: A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.*, **14** : 49-56, 2017
- 9) 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. *Kekkaku.*, **83** : 525-526, 2008
- 10) 畠山暢生, 篠原勉, 大串文隆: MAC 症診断における液体培地の有用性, および液体培地のみ陽性患者の臨床的特徴についての検討. *高知県医誌*, **23** : 192-199, 2018
- 11) 吉多仁子, 小野原健一, 田澤友美, 河原邦光 他: 肺結核症例における結核菌群核酸検出検査のための LAMP 法 (Direct TB-LAMP) の有用性の検討. *Kekkaku.*, **88** : 727-733, 2013
- 12) Nishimura, T., Fujita-Suzuki, Y., Mori, M., Carpenter S. M., *et al.*: Middle-aged to elderly women have a higher asymptomatic infection rate with *Mycobacterium avium* complex, regardless of body habitus. *Respirology.*, **21** : 553-555, 2016
- 13) Ose, N., Maeda, H., Takeuchi, Y., Susaki, Y., *et al.*: Solitary pulmonary nodules due to non-tuberculous mycobacteriosis among 28 resected cases. *Int J Tuberc Lung Dis.*, **20** : 1125-1129, 2016
- 14) Browne, S. K., Burbelo, P. D., Chetchotisakd, P., Suputtamongkol, Y., *et al.*: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.*, **367** : 725-734, 2012
- 15) Aoki, A., Sakagami, T., Yoshizawa, K., Shima, K., *et al.*: Clinical Significance of Interferon- $\gamma$  Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis.*, **66** : 1239-1245, 2018
- 16) Wu, U. I., Holland, S. M.: Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.*, **15** : 968-980, 2015
- 17) Horsburgh, C. R. Jr.: The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis.*, **179**(Suppl 3) : S461-465, 1999
- 18) 藤田次郎: 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像 肉芽腫形成の視点から. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*, **39** : 11-17, 2019

- 19) Tagashira, Y., Kozai, Y., Yamasa, H., Sakurada, M., *et al.*: A cluster of central line-associated bloodstream infections due to rapidly growing nontuberculous mycobacteria in patients with hematologic disorders at a Japanese tertiary care center: an outbreak investigation and review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **36**: 76-80, 2015
- 20) Shinohara, T., Shiota, N., Kume, M., Hamada, N., *et al.*: Asymptomatic primary tuberculous pleurisy with intense 18-fluorodeoxyglucose uptake mimicking malignant mesothelioma. *BMC Infect Dis.*, **13**: 12, 2013 doi: 10.1186/1471-2334-13-12
- 21) Ando, T., Kawashima, M., Matsui, H., Takeda, K., *et al.*: Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis. *Respiration.*, **96**: 507-513, 2018
- 22) 小川賢二: MAC 症克服への展望. *Kekkaku.*, **89**: 61-65, 2014
- 23) 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*, **87**: 83-86, 2012
- 24) Kobashi, Y., Matsushima, T., Oka, M.: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.*, **101**: 130-138, 2007
- 25) Hosono, Y., Kitada, S., Yano, Y., Mori, M., *et al.*: The association between erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease and cross-resistance to clarithromycin: A retrospective case-series study. *J Infect Chemother.*, **24**: 353-357, 2018
- 26) Miwa, S., Shirai, M., Toyoshima, M., Shirai, T., *et al.*: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.*, **11**: 23-29, 2014
- 27) Kitada, S., Uenami, T., Yoshimura, K., Tateishi, Y., *et al.*: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.*, **16**: 660-664, 2012
- 28) Griffith, D. E., Eagle, G., Thomson, R., Aksamit, T. R., *et al.*: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.*, **198**: 1559-1569, 2018
- 29) 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方針. *結核*, **83**: 527-528, 2008
- 30) Roy, A., Eisenhut, M., Harris, R. J., Rodrigues, L. C., *et al.*: Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*, **349**: g4643, 2014 doi: 10.1136/bmj.g4643
- 31) Tobiume, M., Shinohara, T., Kuno, T., Mukai, S., *et al.*: BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6. *BMC Pulm Med.*, **14**: 35, 2014 doi: 10.1186/1471-2466-14-35
- 32) 小林寅詔, 戸田陽代, 小山悦子, 長谷川美 他: Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) を用いた自動抗酸菌検出装置の検出能力に関する検討. *感染症学雑誌*, **73**: 172-178, 1999
- 33) Ohji, R., Shinohara, T., Ohji, H., Hatakeyama, N., *et al.*: Pulmonary tuberculosis misdiagnosed as extensively drug-resistant tuberculosis due to selection of a nontuberculous mycobacterial colony from a pre-culture dish used for a drug-susceptibility test. *Respir Investig.*, **58**: 216-219, 2020
- 34) Saito, H., Iwamoto, T., Ohkusu, K., Otsuka, Y., *et al.*: *Mycobacterium shinjukuense* sp. nov., a slowly growing, non-chromogenic species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol.*, **61** (Pt 8): 1927-1932, 2011
- 35) Taoka, T., Shinohara, T., Hatakeyama, N., Iwamura, S., *et al.*: *Mycobacterium Shinjukuense* pulmonary disease progressed to pleuritis after iatrogenic pneu-

- mothorax : a case report. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis., **19** : 100160, 2020 doi:10.1016/j.jctube.2020.100160.eCollection
- 36) Okano, Y., Shinohara, T., Imanishi, S., Takahashi, N., *et al.* : Miliary pulmonary nodules due to *Mycobacterium xenopi* in a steroid-induced immunocompromised patient successfully treated with chemotherapy : a case report. BMC Pulm Med., **16** : 92, 2016 doi : 10.1186/s12890-016-0252-y
- 37) Kadota, N., Shinohara, T., Naruse, K., Hino, H., *et al.* : A lobulated mass in the left lower lobe : not what it seems. Thorax., **74** : 519-520, 2019
- 38) Choi, G. E., Shin, S. J., Won, C. J., Min, K. N., *et al.* : Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med., **186** : 917-925, 2012
- 39) Koh, W. J., Jeong, B. H., Kim, S. Y., Jeon, K., *et al.* : Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in *Mycobacterium abscessus* lung disease. Clin Infect Dis., **64** : 309-316, 2017
- 40) Inayama, M., Shinohara, T., Yoshida, M., Hino, H., *et al.* : Bronchopleural fistula following *M. abscessus* infection 11 years after lobectomy for lung cancer. Springerplus., **2** : 568, 2013 doi : 10.1186/2193-1801-2-568
- 41) Chan, E. D., Kong, P. M., Fennelly, K., Dwyer, A. P., *et al.* : Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous mycobacterium species after blunt trauma to the back : 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae. Clin Infect Dis., **32** : 1506-1510, 2001
- 42) Kadota, N., Shinohara, T., Hino, H., Goda, Y., *et al.* : *Mycobacterium abscessus* ssp. *abscessus* infection progressing to empyema from vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient without pulmonary disease : a case report. BMC Pulm Med., **19** : 100, 2019 doi : 10.1186/s12890-019-0860-4
- 43) Lawn, S. D., Bekker, L. G., Miller, R. F. : Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis., **5** : 361-373, 2005
- 44) Takazono, T., Nakamura, S., Imamura, Y., Miyazaki, T., *et al.* : Paradoxical response to disseminated nontuberculosis mycobacteriosis treatment in a patient receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor : a case report. BMC Infect Dis., **14** : 114, 2014 doi:10.1186/1471-2334-14-114
- 45) Fujita, K., Yamamoto, Y., Kanai, O., Okamura, M., *et al.* : Development of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients With Lung Cancer on Immune Checkpoint Inhibitors. Open Forum Infect Dis., **7** : ofaa067, 2020 doi : 10.1093/ofid/ofaa067
- 46) Yano, S., Kobayashi, K., Kato, K., Tokuda, Y., *et al.* : Paradoxical worsening of pulmonary *Mycobacterium abscessus*. Respir Med., **101** : 868-870, 2007
- 47) Singh, N., Perfect, J. R. : Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. Clin Infect Dis., **45** : 1192-1199, 2007
- 48) Shinohara, T., Kagawa, K., Okano, Y., Sawada, T., *et al.* : Disseminated tuberculosis after pregnancy progressed to paradoxical response to the treatment : report of two cases. BMC Infect Dis., **16** : 284, 2016 doi : 10.1186/s12879-016-1624-x

## *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease –Focusing on Differences from Pulmonary Tuberculosis and Atypical Cases–*

*Tsutomu Shinohara*

*Department of Community Medicine for Respiriology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In public hospital peer groups such as the National Hospital Organization (NHO) and JA Welfare Federation, hospitals are set up in various places around Japan and play an important role in clinical researches including clinical trials on a nationwide scale. In particular, NHO has contributed to policies such as vaccination against new viruses by conducting clinical studies that are directly linked to medical administration. NHO is also conducting clinical researches to promote EBM in Japan and organ-specific network researches. Many multi-institutional joint studies on pulmonary mycobacterial disease are also underway, and in recent years the weight of research on pulmonary nontuberculous mycobacterial disease (PNTMD) has increased rather than pulmonary tuberculosis (PTB).

Epidemiological studies of PNTMD in Japan have been conducted mainly by joint research groups of the former National Sanatorium (now NHO), but with the increase in prevalence, they are now a national survey with the additional participation of community hospitals. The incidence rate of PNTMD in Japan is exceeding that of culture-positive PTB and the highest among major industrialized nations. Although the typical clinical course and radiological manifestations of PNTMD differ from those of PTB, physicians with little experience in treating tuberculosis patients sometimes confuse these mycobacterial diseases.

This review describes the diagnosis and treatment of PNTMD, with an emphasis on differences from pulmonary tuberculosis. In addition, I present our own cases of PNTMD at NHO Kochi Hospital and explain the atypical cases and pitfalls that may be encountered in daily practice.

Key words : pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, pulmonary tuberculosis, atypical cases, pitfalls