



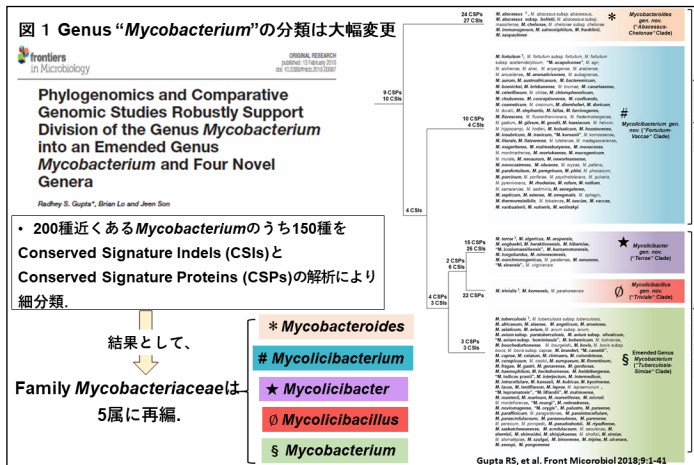
2020年3月30日放送

「非結核性抗酸菌症」

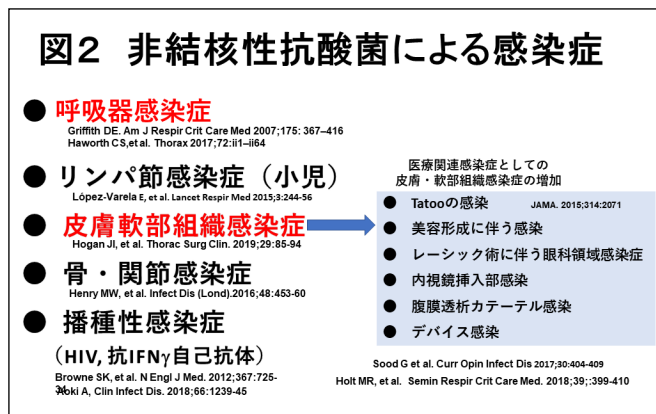
慶應義塾大学 感染症学教授 長谷川 直樹

疫学

非結核性抗酸菌は土壌、水系の常在菌で、最近新種の発見が相次ぎ、現在約200種が知られていますが、人に病原性のあるものは約30種です。従来、培地上での発育速度やコロニーの性状により分類されてきましたが、2018年に遺伝子の詳細な分析により抗酸菌を5つに分類する新たな分類法が提唱され、今後は定着してゆくと思われま



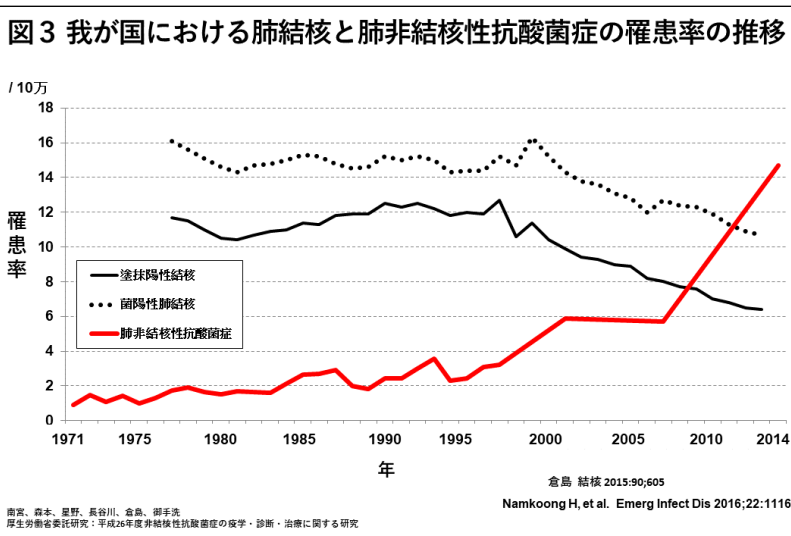
NTM による人の感染症は多岐におよびますが、主なものは呼吸器系感染症と主に迅速発育菌による皮膚・軟部組織感染症です。特に、最近は様々な医療技術の進歩に伴い、迅速発育菌による医療に関連した皮膚・軟部組織感染症が注目されています。しかし最も頻度の高いものは呼吸器感染症であり、今回は呼吸器感染症についてとりあげます。(図2)



1990 年前後から、中高年の痩せ形の女性に肺非結核性抗酸菌症の増加が指摘されていましたが、我が国では抗酸菌症といえばまだ結核が主であり、人から人への感染がな

いとされる肺非結核性抗酸菌症が注目されることはありませんでした。日常診療では肺

非結核性抗酸菌症に遭遇する機会の増加が実感されていましたが、2014年に日本呼吸器学会の全国877の認定施設を対象に実施されたアンケート調査(回収率62%)により我が国の肺非結核性抗酸菌症の罹患率は人口10万対14.7で、すでに排菌を認める結核患者を上回っていることが報告されました(図3)。またその原因菌種については約90%が通常MACと呼ばれる *Mycobacterium avium complex* (MAC) で、ついで *Mycobacterium kansasii* と *Mycobacteroides abscess complex* が数%ずつであることが報告されました。また、我が国の罹患率は国際的にみても高く、我々が調査した限りでは世界で最も高い値で、韓国、台湾など東アジアに多い感染症と言えます。



ることが報告されました(図3)。またその原因菌種については約90%が通常MACと呼ばれる *Mycobacterium avium complex* (MAC) で、ついで *Mycobacterium kansasii* と *Mycobacteroides abscess complex* が数%ずつであることが報告されました。また、我が国の罹患率は国際的にみても高く、我々が調査した限りでは世界で最も高い値で、韓国、台湾など東アジアに多い感染症と言えます。

診断

診断については、非結核性抗酸菌が環境常在菌であるため、コンタミネーションの可能性を除外する必要があります。呼吸器系感染症では、相当する画像所見を認めることと、培養にて菌を培養にて検出することの2つからなります(表1)。本疾患で認められる中葉、舌区の気管支拡張症は胸部単純レントゲンでは評価が難しい場合がありますので、本疾患が疑われたら胸部CTを撮影することが勧められます。我が国の診断基準には症状要件はありません。

表1 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針
(日本結核病学会・日本呼吸器学会)

A. 臨床的基準(以下の2項目を満たす)

1. 胸部画像所見(HRCTを含む)で、
 - 結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、
 - 均等陰影、空洞性陰影、
 - 気管支または細気管支拡張所見 のいずれか(複数可)を示す。

臨床的基準
(主に画像所見)

但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合には、この限りではない。

2. 他の疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準(菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす)

1. 2回以上の異なる喀痰検体での培養陽性。
2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

細菌学的基準
(培養検査)

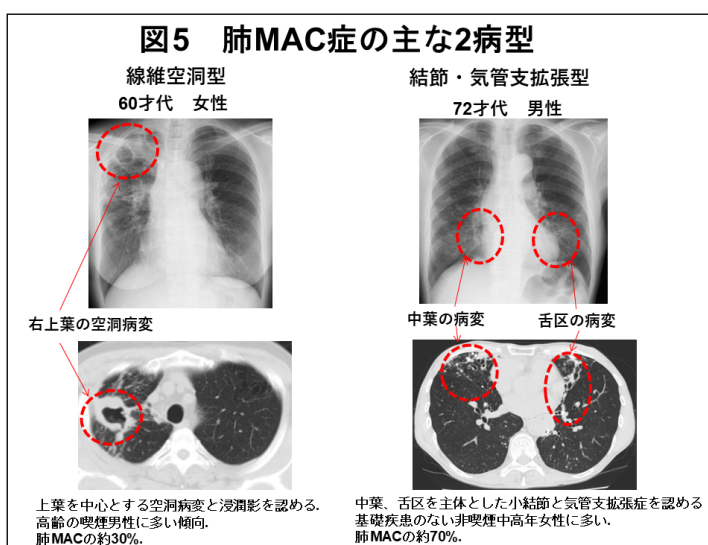
日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会 結核 2008; 83: 525-6
ATS/IDSA. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416

張症は胸部単純レントゲンでは評価が難しい場合がありますので、本疾患が疑われたら胸部CTを撮影することが勧められます。我が国の診断基準には症状要件はありません。

これは我が国では検診の普及により胸部 CT を撮影する機会が多く軽症例が発見される機会が多いた目です。培養による菌検出については、間隔について規定はありませんが、喀痰培養であれば、複数回菌を検出すること、気管支鏡検査で陰影のある領域から得られる気管支洗浄液なら培養で菌を検出すれば細菌学的基準を満たします。

なお、肺 MAC 症には、菌体の細胞壁の構成成分である Glycopeptidolipid (GPL) に対する IgG 抗体を評価する我が国で開発された血清診断があり、カットオフ値 0.7IU/L で感度 70%~75%で 100%近い特異度とされています。

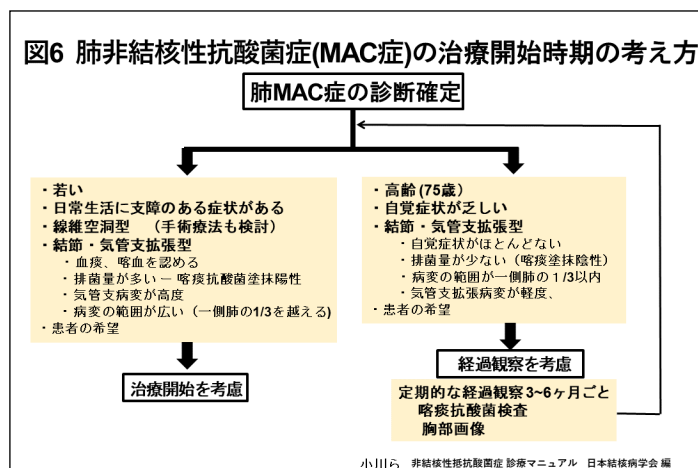
肺非結核性抗酸菌症は、画像所見から 2 つに分類されます (図 5)。一つが中葉、舌区などに気管支拡張像を呈する、結節・気管支拡張型で NB 型と呼ばれます。もう一方が結核と鑑別が難しい空洞病変を認める線維空洞型で FC 型と呼ばれます。我が国では NB 型と FC 型は 2 : 1 くらいですが、これらは厳密に分類できるものではなく、FC 型の多くは NB の要素を有していることが多いです。



治療

この疾患で最も難しいのは、診断が確定しても、治療を開始するかどうかについては症例ごとに個別に考える点です。その理由としては、臨床経過に個人差のあること、自覚症状の乏しい人が多いこと、人から人への感染がないこと、また、*M. kansasii* 症を除き、効果の高い治療法がないこと、などが挙げられます。肺 MAC 症を無治療で経過観察をした最近の研究によれば 5 年間の経過観察中に 20~30%は治療導入されていることが報告されていますが、軽症例では自然に排菌が停止することもあります。

一般的に排菌量、画像上の所見などを考慮して治療の開始を検討します(図 6)。慢性経過の疾患ですが、過去の画像との比



較は疾患の進行の有無について大変重要な情報を提供してくれますので、できるだけ過去の画像を入手し比較することが大切です。先ほど画像所見のところでお示しましたが、空洞の存在は治療開始の目安となる重要な所見ですので、診察時に空洞を認める場合、経過観察中に空洞が出現した場合には治療開始を積極的に考慮すべきと思われます。

治療薬

治療については化学療法が中心になりますが菌類によりレジメは異なります。

現在、最も頻度の多く、90%を占める肺 MAC 症について示しますと (図7)、KEY DRUG であるマクロライド系と抗結核薬であるエタンブトール、およびリファンピシンの3剤併用が基本で、病状によりアミカシンなどの

アミノグリコシド系を併用することが推奨されています。マクロライドが耐性化した場合には、その予後は多剤耐性結核に匹敵するほど悪化するともいわれており、単剤での治療を絶対に避けること、CAM の耐性獲得を抑制する効果を期待して必ず EB を併用することは重要です。

一旦開始するとその効果を評価することが重要ですが、そのためには定期的に喀痰培養を繰り返す必要があります(図8)。現在、エキスパートのコンセンサスにより、国際的に認証されている排菌陰性化の目安は、4週間以上間隔を開けた喀痰培養検査で連続して3回陰性が達成されたときに、

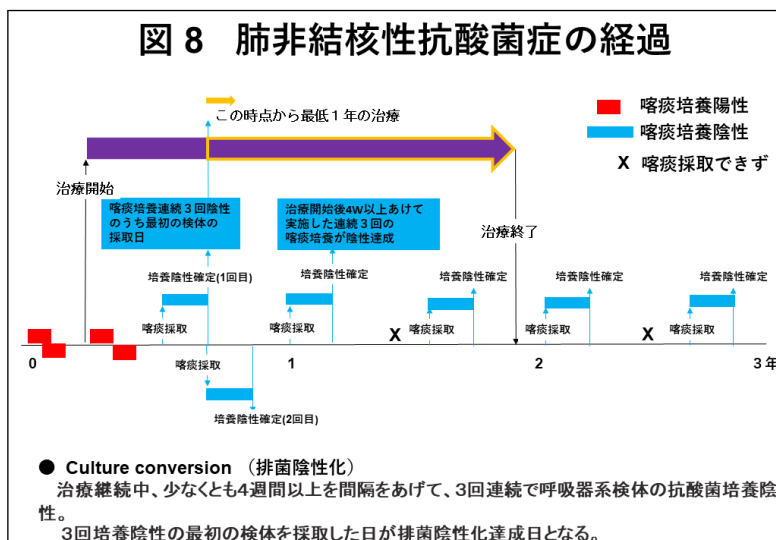
最初の培養陰性化を認めた喀痰の採取日を排菌陰性化達成日と考えます。このように排菌陰性化達成日を把握することの重要性は、現在国際的に認識されている治療継続期間の目安が、排菌陰性化達成日から最低1年間とされているからです。治療が始まると自覚症状が改善し、喀痰や咳嗽などの副作用が消失する患者も多く喀痰の喀出の難しい場

図7 肺非結核性抗酸菌症(MAC症)の化学療法

- 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)による多剤併用が基本。
- 難治例、重症例にはさらにアミカシン(AMK)併用を考慮。

用量と用法		
クラリスロマイシン	600~800mg/日 (15~20mg/kg)	分1または分2 (800mg/日は分2)
エタンブトール	15mg/kg(750mgまで)/日	分1
リファンピシン	10mg/kg(600mgまで)/日	分1
アミカシン硫酸塩*	15~25mg/kg	週3回 3~6ヶ月 点滴静注

* 厚生労働省(保製局)医薬品 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて。平成31年2月25日 www.aha.or.jp/topics/admininfo/pdf/_190226_2.pdf
・アミカシン感受性の場合に限る。
・肺MAC症に使用する際には投与開始前、投与期間、併用薬について国内外の各種学会ガイドラインを参照した上で投与する。 ATSIDSA Statement. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416
日本結核病学会/日本呼吸器学会 結核 2012;87: 83-86
BTS Guideline Thorax 2017;72:iii1-ii64



合もありますが、治療効果や治療期間の判断に喀痰培養は欠かせないため、その意義を患者さんにもよく説明し、誘発喀痰を含めて採痰を試みるべきです。

治療にはエタンブトールが用いられますが、本剤のよく知られた副作用として視神経炎があげられます。本剤を用いる前には眼科を受診していただき、投与に支障がないかを確認すること、結核と異なり投与期間は長期に及ぶため定期的な眼科受診と、自己チェックを行うよう指導することが重要です。

肺 MAC 症についてはその病型により、治療法を変えることが一般的で、国際的には空洞病変のない結節 気管支拡張型には、週 3 回の隔日療法が副作用の発現を低く抑え、連日療法と同等の治療効果を期待できるとされており、我が国でも検討されています。

また、化学療法では排菌陰性化が達成できない場合、マクロライドに耐性の場合などには化学療法を併用しながら外科的治療が選択されることもあります。

新規治療の開発が望まれますが、最近 AMK をリポゾーム化してネブライザーを用いて吸入する治療が開発され、国際共同試験を経て米国では難治性 MAC 症に対して承認されました。現在日本でも承認をえる手続きが進められています。他には海外では NO 吸入療法、GCSF の吸入療法、バクテリオファージの吸入などの新規治療が開発され、今後の展開が期待されます。

初回治療であれば 80%前後の排菌陰性化達成率とされていますが最近、化学療法にて排菌陰性化を達成し、その後定められた期間継続して治療を終了した例にでも、5年で約 40%が再発・再燃すること、そのうち多くが再感染であるとの報告があります。今後より効果の高い治療薬の開発や適切な治療開始時期、継続期間などについても検討が必要です。

特殊な場合を除いて人から人への感染はないと言われており、基本的に環境に感染源があると考えられます。感染源としては、日常接する土壌、水回りなどが考えられますので、これら感染源に対する対策は重要になります。ガーデニングや土ほこりが立つような状況ではマスクを着けること、日常で最も接する機会の多い水回り環境は浴室であり、シャワーヘッドの内部の掃除や交換、追い焚き釜の中の清浄化、浴室の乾燥、などが重要になると思いますが、あまり神経質になっても良くないと思います。

NTM 症は感染症であり、ホストと微生物、微生物が常在する環境、および薬剤が複雑に関連しています。感染を受けやすいホスト因子と菌に対する免疫応答、菌の病原因子、菌の生息している環境についての研究は、本疾患の新規診断や治療法の開発には重要ですが、最近これらの領域の研究も進められておりその発展が期待されます。

肺非結核性抗酸菌症とは、原因に基づく病名ですが、非結核性抗酸菌の感染により呼吸器の疾患としては、主に気管支拡張症を呈するため、最近では肺非結核性抗酸菌症を気管支拡張症の原因疾患として捉える考え方が急速に広がってきました。

本日は非結核性抗酸菌症について、特に最も頻度の多い肺 MAC 症について概説いたしました。