

## Ⅶ. 非結核性抗酸菌症

### 1. 疫 学

近年、非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria; NTM）による感染症が世界的に増加している。非結核性抗酸菌とは抗酸菌（*Mycobacterium*）の中で、結核菌群（*M. tuberculosis* complex）と特殊栄養要求菌（*M. leprae*など）を除いた菌群の総称であり、わが国でも30種類以上の菌種による感染症が報告されている（表7）。なかでも、*M. avium* complexが80%、*M. kansasii*が10%を占め、次いで*M. abscessus*を代表とする迅速発育菌（rapidly growing mycobacteria）が多い。

いずれも、自然界の土壌、水系、都市の給水システムなどに生息する環境生息菌であり、通常、経気道的に感染する。近年、手術部位感染などの院内感染例の報告がみられ、注意が必要である。結核と異なり、ヒトからヒトへの感染は疫学的には否定されている。

### 2. 菌種の同定

一般の検査室では、遺伝子増幅法や市販のプロープを使用した同定キットによる検査を施行し、陰性の場合にはDNA-DNAハイブリダイゼーション法を使用した簡易キットで検査を施行するという手順で、菌種の同定が行われることが通常である。これらの方法で同定ができない場合は、16S rRNAや、*hsp65*、*rpoB*などのシークエンスか、ミコール酸分析が次のステップとなるが、これらの検査は特定の研究施設でのみ施行されている。

### 3. 診 断

非結核性抗酸菌症は、症状、画像所見、組織所見だけでは結核症と確実に鑑別することは不可能であり、確定診断には起炎菌の分離、同定が前提条件となる。ただし、いずれも環境生息菌であるため、喀痰や胃液などの外界と交通のある部位から得られた検体から検出されたときは、混入（contamination）や腐生（colonization）との鑑別が必要となる。そのため、ATS/IDSAや日本結核病学会等から診断基準が提唱されている。いずれの診断基準も、喀痰からは複数回の検出を必要とする点で共通している（表8）。

結核と異なり、胃液からの検出の意義は確立していない。複数臓器に病変を認める場合は、全身播種型の非結核性抗酸菌症を疑い、血液の抗酸菌培養を行う必要がある。皮膚病変や腱・骨・関節などの軟部組織感染症の起炎菌として頻度が高い*M. chelonae*、*M. marinum*、*M. ulcerans*などは、28～32℃でのみ増殖することがあるため、初回の分離培養は37℃と28～32℃の2段階の温度で行うことが望ましい。

### 4. 病態と治療

#### 1) *M. avium* complex (MAC) 症

肺感染症は臨床像から、①結核類似型、②小結節・気管支拡張型、③孤立結節型、④全身播種型、⑤過敏性肺臓炎型、の5つの代表的な病型に分類される。

表7 わが国でヒト感染症が報告されている非結核性抗酸菌\*

しばしば認められる菌種
<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
比較的にまれに認められる菌種
<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. thermoresistibile</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. intermedium</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. ulcerans</i> subsp. <i>shinshuense</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. kyorinense</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. peregrinum</i> , <i>M. massiliense</i>

\**M. avium*、*M. intracellulare*は性状が類似しており、一括して*M. avium* complex (MAC) とよぶ。迅速発育菌は下線で示した。

①結核類似型は、画像所見上、上葉に好発し比較的大きな結節影と内部の空洞形成を特徴とする。男性に多い。陳旧性肺結核症、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺切除や胸郭形成手術後、気管支拡張症、肺線維症などの既存の肺疾患を有する例が多い。

②小結節・気管支拡張型は、画像所見上、胸膜直下の小結節の集簇と灌流気管支の肥厚・拡張を特徴とする。病変は中葉・舌区に好発し、ついで上葉S<sup>2</sup>、S<sup>3</sup>に多い。空洞を有する大きな結節を形成することは少ない。肺に器質的障害をもたない痩身の中老年の女性例が多い。

③孤立結節型は、肺癌と鑑別がむずかしいような孤立結節影が特徴である。肺癌が否定できずに外科手術で摘出されて診断される場合が多い。

④全身播種型は、全身の諸臓器に菌が播種した病型であり、胸部X線上、縦隔リンパ節の腫脹以外には肺野の所見に乏しく、空洞形成は認められない。AIDSでの合併例の頻度が高いが、ほかに白血病、臓器移植後、Th1系の細胞性免疫にかかわるサイトカインの異常を基礎に有する症例や、基礎疾患のない症例も報告されている。肺感染症以外には、小児の頸部リンパ節炎の起炎菌として重要である。

⑤過敏性肺臓炎型は、“hot tub lung”とよばれており、MAC菌に対する過敏性肺臓炎と考えられている。MAC症の治療は、RFP、EB、CAMの3薬剤による

多剤併用療法が基本であり、必要に応じさらにSMまたはKMの併用を行う(表9)。なかでもCAMは化学療法を中心となる薬剤であり、CAM耐性菌感染症の治療は非常に困難となる。CAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている。したがって、たとえ症状が軽微であっても、原則的にCAM単剤投与を施行してはならない。RBTは、MACに対する抗菌力がRFPよりやや強力とされるが、副作用(ぶどう膜炎、肝障害、好中球減少など)が強いため、RFPが(薬剤相互作用などで)投与できないとき、またはRFPの効果が不十分なときに投与を考慮する。RBTを使用するには専門医への相談が望ましい。

現在の診断基準が従来と比べて軽症例から診断可能となったこととあわせて、日米双方とも診断基準は即治療開始基準ではないという立場を表明し、治療開始時期は別に定めるべき問題とした。無治療経過観察とした場合、通常10年以上の経過でゆっくり悪化していくが、症例により経過に大きな差がありその予測はむずかしい。一般論としては早期診断、早期治療が望ましいと思われるが、年齢、合併症、副作用などを考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がいまだに存在せず、個々の症例にあわせた臨床医の総合的な判断が求められる。

治療期間は、少なくとも排菌陰性化後1年間は継続するべきとされているが、最適化学療法期間は今後の

表8 肺非結核性抗酸菌症の診断基準 (日本結核病学会・日本呼吸器学会基準)

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、均等性陰影、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。
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、以下いずれか1項目を満たす)
1.	2回以上の異なった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。

以上のA、Bを満たす。

表9 肺MAC症の治療

RFP	10 mg/kg (300 mg~600 mg) /日, 分1
EB	15 mg/kg (500 mg~750 mg) /日, 分1 結核症より投与期間が長期に及ぶので15 mg/kgでも視力障害の発生に注意を要する
CAM	15~20 mg/kg (600 mg~800 mg) /日, 分1 または分2 (800 mgは分2とする)
SMまたはKM	各々 15 mg/kg以下 (1000 mgまで) を週2回または週3回の筋注

研究課題である。治療終了後も再燃がよくみられるので慎重な経過観察が必要である。化学療法の効果が不十分な症例では、外科治療も考慮しなければならず、その適応については専門医への相談が望ましい。

## 2) *M. kansasii* 症

ほとんどが肺感染症例であり、病像は肺MAC症よりも、むしろ肺結核症に類似している。東京や大阪近郊など日本国内でも分布に偏りがある。男女比はおおよそ10:1と男性に多く、平均年齢は50歳前後であるが20歳代から発症がみられる。画像的には上肺野の薄壁空洞が典型的の所見で、約40%の患者に陳旧性肺結核症、COPDなどの肺疾患が認められる。INH, RFP, EBの3剤併用が有効で、ほとんどの症例で菌陰性化を期待しうる。PZAには感受性がない。治療期間は12（～18）カ月が望ましい。

## 3) 迅速発育菌による感染症

迅速発育菌の中では、*M. chelonae-abscessus* group (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. immunogenum* など) と *M. fortuitum* group (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*,

*M. mucogenicum* など) による感染症がほとんどを占める。ほかにまれながら *M. smegmatis* group (*M. smegmatis*, *M. wolinskyi*, *M. goodii* など) による感染症が報告されている。

肺感染症は、肺結核症よりもむしろMAC症に類似している。肺感染症以外にも、皮膚・軟部組織・骨の感染症の起炎菌としても重要である。院内感染例、特に、胸骨縫合部感染・美容形成術などの術後感染症やカテーテル感染の起炎菌としても注意が必要である。

迅速発育菌は抗結核薬には耐性であり、最も治療に難渋する感染症である。ATS/IDSAは、CAM, アミノグリコシド, イミペネム, セフォキシチン, ニューキノロン系薬剤に対する感受性検査を施行し、結果に基づいて多剤併用療法を施行することを推奨しているが、特に、*M. abscessus* に対する感受性のある内服薬は乏しいため治療に難渋することが多く、限局病変の切除と多剤併用療法の組み合わせが唯一の治癒しうる治療とされている。*M. fortuitum* groupは、通常ニューキノロン系薬剤やテトラサイクリンの感受性率が高い。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識. 結核. 1997; 72: 523-545.
- 2) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」. 南江堂, 東京, 2012.
- 3) 岩井和郎（編）：「結核病学, I 基礎・臨床編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 4) 島尾忠男（編）：「結核病学, II 疫学・管理編」. 結核予防会, 東京, 1985.
- 5) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核研究の進歩と今後の展望」, 結核予防会, 東京, 1993.
- 6) 青木正和：「ヴィジュアルノート結核基礎知識」. 結核予防会, 東京, 1995.
- 7) 泉 孝英（監）, 富岡洋海（編）：「結核（第4版）」. 医学書院, 東京, 2006.
- 8) An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 9) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編：「結核菌検査指針2007」. 結核予防会, 東京, 2007.
- 10) 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診断に関する指針. 2008.
- 11) 阿彦忠之, 森 亨（編）：「平成22年改訂版 感染症法に基づく結核の接触者検診の手引きとその解説—結核の接触者検診Q&A付き」. 結核予防会, 東京, 2010.
- 12) 厚生労働省（告示）：平成23年度改正, 結核医療の基準. 2011.
- 13) 結核予防会編：「結核の統計2011」. 結核予防会, 東京, 2011.
- 14) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. 結核. 2011; 86: 839-844.
- 15) 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.