肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解―2003年

平成15年4月

日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会

当委員会は1998年に「非定型抗酸菌症の治療に関する見解」[1]を発表し，同症の概論，本邦における現況，分離・同定上の注意，治療法についての詳細な解説を行った。しかし診断については，従来よりわが国で繁用されていた国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準と1997年に発表された米国胸部学会（ATS）[2]の診断基準を併記するにとどめた。本報告はこの「見解」を補う形で，わが国における新たな診断基準を提言するものである。重複を避けるため解説は必要最小限度にとどめたので，「治療に関する見解」との併読を推奨する。なお従来わが国では非定型抗酸菌との呼称が一般的であったが，現在世界的には nontuberculous mycobacteria（非結核性抗酸菌）と呼ばれるのが通常となっているため，本見解でも非結核性抗酸菌との呼称を使用することとした。また今後の使用の便宜を図るため，本見解が提案した新たな基準の呼称を「結核病学会基準」とする。

1. 新たな診断基準が必要な理由

従来本症は比較的まれな疾患で国立療養所等を中心とする結核専門施設で扱うことが多かったが，近年罹患率の相対的・絶対的増加が顕著であり，一般の医療機関で診断される例も増えている[3)~5)]。特に肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症では従来の肺結核に類似した病型に代わり，基礎疾患の特にない中高年の女性に発症し，画像的にも中葉・舌区を中心に多発性の小結節や気管支拡張を示す症例が急増している[6)~9)]。一方 High Resolution Computed Tomography (HRCT) や気管支鏡の普及および菌の分離・同定法の進歩により，本症の初期とも考えられる症例に接する機会も増えている。加えてクラリスロマイシンや新しいニューキノロン薬が開発され，本症を積極的に治療しようとする傾向も次第に強くなっている[1) 2) 10)~13)]。以上の諸点より，新たな病型，特にその初期像にも対応し，また HRCT や気管支鏡所見も含み，広く呼吸器科医に理解されうる，新たな本症の診断基準が必要であると判断した。全く同じ必要性から ATS の新たな診断基準が1997年に発表されわが国でも既に広く普及しつつある。

2. 新たな診断基準の作成の基本的な考え方

国際的ハーモナイゼーションを考慮し，当診断基準も ATS の診断基準を基本的に踏襲している（表1）。ただし現行の ATS 診断基準の邦訳[1)]は分かりにくく，かつ菌量の表示に日米間で若干の差がある点を考慮し修正した。米国の培養2＋以上は100コロニー以上，塗抹2＋以上はガフキー5号相当（簡易法では2＋）以上となる[14)]。ただし肺 *Mycobacterium* (*M.*) *kansasii* 症については薬剤効果が高いうえに検体に混入する危険性が低いとの考えから[1) 15) 16)]，その細菌学的基準を緩和することとした。また ATS の診断基準には合致しない肺野孤立結節例の診断基準を新たに定めた。

非結核性抗酸菌症の診断・治療に関しては世界的に臨床的エビデンスに乏しいのが現状である[1) 2) 17)]。特に各国の治療ガイドラインはほとんどが試験管内もしくは動物実験からの判断か，少数例の臨床研究もしくはエキスパートオピニオンを根拠として作成されている。従って，本見解もレベルの高い臨床的エビデンスを根拠としている訳ではない。全国規模の臨床研究を実施しレベルの高い診断・治療のエビデンスを作成していくことが今後の重要な課題である。

3. 新たな診断基準利用の注意点

肺野孤立結節例（下記4.）を除き，表1の臨床的基準，画像的基準，細菌学的基準のすべてを満たす必要がある。白血病，悪性リンパ腫，臓器移植後，その他の免疫抑制療法を受けている等で全身性の免疫低下状態が疑われる場合，1回の気管支洗浄液で診断する場合の細菌学的基準が緩和されている点に注意されたい。また HIV 陽性で CD4が200未満の場合，MAC を除いて同様に緩和されている。これらの気管支洗浄液の細菌学的基準の緩和

表1 肺非結核性抗酸菌症の診断基準（結核病学会基準）

1. 臨床的基準
   肺の慢性感染症に伴う典型的な症状（咳，喀痰，全身倦怠感，喀血，息切れ）や所見（発熱，体重減少，赤沈の亢進，CRPの増加等）のいずれかがあること，かつ症状や所見を呈しうる他疾患（結核，癌，真菌症，肺炎等）が否定できるあるいはそれらの疾患に適切な治療を行っても症状や所見が悪化すること

2. 画像的基準
   a) 胸部X-Pで多発性結節か空洞か2カ月以上続く浸潤影があること（1年以上前からある陰影では徐々に悪化していること）
   b) HRCTで多発性の小結節か肺野の小結節を伴うもしくは伴わない多発性の気管支拡張所見があること

3. 細菌学的基準
   A) *M. avium* complex
      a) 1年以内で少なくとも3回の喀痰もしくは気管支洗浄液について
         抗酸菌塗抹陰性の場合は培養陽性が3回，抗酸菌塗抹陽性の場合は培養陽性が2回
      b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合
         培養が100コロニー以上または塗抹が2＋（ガフキー5号相当）以上
         ただしHIV陽性を除く全身性の免疫低下がある場合，上記基準の培養を50コロニー以上とする
   B) *M. kansasii*
      a) 1年以内で少なくとも2回の喀痰もしくは気管支洗浄液の培養が陽性（菌量は問わず）
      b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合で培養が陽性（回数・菌量は問わず）
   C) その他の菌種
      a) 1年以内で少なくとも3回の喀痰もしくは気管支洗浄液について
         抗酸菌塗抹陰性の場合は培養陽性が3回，抗酸菌塗抹陽性の場合は培養陽性が2回
      b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合
         培養が100コロニー以上，または塗抹が2＋（ガフキー5号相当）以上
         ただし全身性の免疫低下がある場合とHIV陽性でCD4＜200の時は上記基準の培養を50コロニー以上とする
   D) すべての菌種共通に下記条件のいずれかを満たした場合
      a) 気管支や肺の生検組織からの培養陽性（菌量問わず）
      b) 気管支や肺の生検組織に肉芽腫か抗酸菌が認められ，かつ喀痰または気管支洗浄液からの培養陽性（菌量問わず）
      c) 通常無菌部分（胸水，骨髄，血液，髄液等）からの培養陽性（菌量問わず）

4. 肺野孤立結節例
   画像上の孤立結節を外科的に完全に切除した例で、組織が類上皮細胞肉芽腫でありかつ組織から病原性非結核性抗酸菌が培養された場合（菌量問わず），臨床的基準と画像的基準を満たさなくても例外的に肺非結核性抗酸菌症と診断してよい

注1：肺非結核性抗酸菌症の診断は肺野孤立結節手術例を除き，上記臨床的・画像的・細菌学的基準のすべてが満たされた場合のみ行う
注2：基準中 a) b) c) の各項目はいずれかを満足すればよい

はATSの診断基準をそのまま踏襲している。ただし先述したとおり*M. kansasii*に関しては免疫低下状態の有無にかかわらずATSと比べて細菌学的基準を大幅に緩和している。

1回の気管支洗浄液で診断する場合を除けば，診断に菌量は不要で液体培地のみでも診断可能である。結核と異なり非結核性抗酸菌症の診断において核酸増幅法はあくまで補助的検査であり[18]，診断基準には含めないこととした。1回の気管支洗浄液で診断する場合，気管支鏡の汚染による偽陽性の危険性が常に存在するので，各施設で気管支鏡の洗浄の徹底と抗酸菌汚染の有無のチェックを定期的に行う必要がある。

わが国で肺感染症が報告されている病原性非結核性抗酸菌を表2に呈示した[19]。他に北欧で多い肺*M. malmoense*症[17]は今後わが国にも出現する可能性が高いと思われる。これらの菌種以外の非結核性抗酸菌が呼吸器検体から検出された場合，たとえ診断基準を満たしても肺感染症であると診断するにはより慎重な扱いが必要である。

肺結核治療中に喀痰より非結核性抗酸菌（多くはMAC）が検出されることが時々ある。この場合結核の治療をそのまま続けることで非結核性抗酸菌も消失することが多い[20)21]。しかし一部症例では結核治療後非結核性抗酸菌症を発症することが経験されている。複数の菌種の非結核性抗酸菌を同時にまたは時期を隔てて検出することもまれではない。特に*M. avium*と*M. intracellulare*の混合排菌は時々認められる。また肺MAC症の治療後肺*M. abscessus*症や肺*M. fortuitum*症を発症する例が散

表2 わが国で肺感染症が報告されている病原性非結核性抗酸菌

しばしば認められる菌種
M. avium, *M. intracellulare*, *M. kansasii*
比較的まれに認められる菌種
M. abscessus, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. simiae*, *M. shimoidei*, *M. thermoresistibile*

注：*M. avium, M. intracellulare* は性状が類似しており，一括して *M. avium* complex (MAC) と呼ぶことが多い

見される[22]。

たとえ肺非結核性抗酸菌症の診断基準を満たした場合でも，他の呼吸器疾患（特に肺がん）の合併には十分注意する必要がある。本症は肺結核と比べて陰影が多発性のことが多くまた化学療法の効果が弱いため，他疾患の合併の発見に時間がかかる恐れがある。

4. 肺野孤立結節例

症状がなく画像上孤立結節で肺がんの可能性も否定できないため外科的に切除したところ，組織が類上皮細胞肉芽腫でかつ組織から非結核性抗酸菌が培養されたという症例が報告されている[23)~25)]。この場合臨床的基準と画像的基準に合致しないため，ATSの診断基準を満たさないことになる。旧来わが国で用いられてきた非定型抗酸菌症研究協議会の基準[26]はこのような場合にも対応しており，診断基準を満たすことになる。当基準ではこのような経過をたどった症例は例外的に診断基準を満たすことにする。なお気管支鏡下の生検やCTガイド下の生検のみで同様の所見を得た場合は他疾患（特に肺がん）の可能性を完全に否定できないため当診断基準には含めないこととした。今後米国の専門家との協議も含めてさらに検討が必要な事項である。外科的切除時塗抹検査と組織診のみ行い培養検査が実施されないと，菌種の同定ができずすべて結核と診断されることになってしまう。術後の化学療法の必要性の判断，また孤立結節型非結核性抗酸菌症診断基準の今後の改定のためにも切除組織の培養検査の重要性を重ねて強調しておきたい。

5. 診断基準と治療の適応，診断基準を満たさない例の扱い

肺非結核性抗酸菌症と診断された症例の中に，症状も少なく，無治療で数年経過観察しても画像上・臨床上増悪がほとんど見られないか自然軽快する例が存在することが報告されている[2) 27)~29)]。このような観察および非結核性抗酸菌症の化学療法の効果が結核と比べて著しく劣る点より，特に肺MAC症では診断基準を満たした症例のすべてが薬剤治療の対象となる訳ではないとの考えがわが国では一般的である[29]。しかしATSの新しいガイドラインでは診断基準を満たした症例は基本的に化学療法を行うという方向性が打ち出されており，無治療の場合は頻回の経過観察を生涯行うべきであるとされている[2]。また英国胸部学会（BTS）のガイドラインでも積極的な治療が勧められている[17]。クラリスロマイシンや新しいニューキノロン薬等従来と比べて有効性の高い薬剤の相次ぐ開発により，非結核性抗酸菌症の化学療法は以前よりは積極的に施行するのが世界的な傾向となっている。70歳未満の症例は一度は化学療法を試みる，また70歳以上の症例では症状が強いか進行が速い場合に化学療法を行うというのが現状でのわが国でのコンセンサスと考えられるが，今後治療の適応に関して全国規模での臨床的検討を行い科学的に定めていく必要がある。特に肺MAC症では，従来の結核類似型の病型と近年増加している小結節・気管支拡張型の病型での臨床経過や治療効果の違いが報告されつつあり[2) 13) 30)]，今後のさらなる検討が期待される。ただし肺 *M. kansasii* 症は無治療では悪化する例が多く化学療法の有効性が比較的高いため基本的に全例が治療の対象となる[2) 29)]。

一方臨床的，画像的に非結核性抗酸菌症の可能性が高いと考えられても，喀痰の細菌学的基準のみ満たさない例も散見する。このような例は非結核性抗酸菌症の早期である可能性も高く，症例に応じて気管支洗浄や経気管支肺生検（TBLB）を積極的に実施し，診断確定に努力すべきである。高齢，基礎疾患等で気管支鏡が困難な場合は，画像・喀痰検査を定期的に実施し，十分な経過観察を行うのがよい。

〔文　献〕

1）日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解―1998年．結核．1998；73：599−605.
2）American Thoracic Society：Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：s1−s25.
3）国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：日本における非定型抗酸菌感染症の研究（国立療養所非定型抗酸菌

症共同研究班1983年報告). 結核. 1985 ; 60 : 299−318.
4）坂谷光則：非定型抗酸菌の疫学. 日本胸部疾患学会雑誌. 1994 ; 32（増刊号）: 211−215.
5）鈴木克洋, 坂谷光則：非定型抗酸菌感染症, 診断基準, 臨床疫学, 病態. 化学療法の領域. 2001 ; 17 (S−1) : 195−201.
6）田中栄作, 網谷良一, 久世文幸：*M. avium* complex症の臨床. 結核. 1993 ; 68 : 57−62.
7）Tanaka E, Amitani R, Niimi A, et al.: Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 155 : 2041−2046.
8）北原義也, 原田泰子, 原田　進, 他：一次感染型 *Mycobacterium avium* complex症のCT上の分布とその特徴. 結核. 1997 ; 72 : 173−180.
9）鈴木克洋, 田中栄作, 露口一成, 他：*M. avium* complex症, 一次感染症型を中心に. 化学療法の領域. 1999 ; 15 : 689−694.
10）山本正彦, 久世文幸, 斎藤　肇, 他：*Mycobacterium avium−M. intracellulare* complex肺感染症に対するClarithromycinの臨床的検討. 結核. 1997 ; 72 ; 1−7.
11）Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999 ; 160 : 866−872.
12）河原　伸, 多田敦彦, 永礼　旬：諸種抗酸菌に対するofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacinの *in vitro* 抗菌活性の比較. 結核. 2001 ; 76 : 357−362.
13）小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 他：ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium* complex症の治療成績. 結核. 2002 ; 77 : 435−441.
14）Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, et al.: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994 ; 149 : 1335−1341.
15）下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究. 第16報. 17年間の国立療養所東京病院における *Mycobacterium kansasii* 症の臨床的研究. 日本胸部臨床. 1984 ; 43 : 925−932.
16）水谷清二：特に *M. kansasii* 症について. 化学療法の領域. 1999 ; 15 : 728−732.
17）Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Thorax. 2000 ; 55 : 210−218.
18）Matsumoto H, Tsuyuguchi K, Suzuki K, et al.: Evaluation of Roche Amplicor PCR assay for *Mycobacterium avium* complex in bronchial washing. Int J Tuberc Lung Dis. 1998 ; 2 : 935−940.
19）斎藤　肇：非定型抗酸菌. 結核. 1988 ; 63 : 667−676.
20）Epstein MD, Aranda CP, Bonk S, et al.: The significance of *Mycobacterium avium* complex cultivation in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. Chest. 1997 ; 111 : 142−147.
21）Suzuki K, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Modification of results of drug susceptibility tests by coexistence of *Mycobacterium avium* complex with *Mycobacterium tuberculosis* in a sputum sample: case report and experimental considerations. J Clin Microbiol. 1998 ; 36 : 2745−2747.
22）Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr.: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1993 ; 147 : 1271−1278.
23）Gribetz AR, Damsker B, Kirschner P, et al.: Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. Am J Med. 1981 ; 70 : 39−43.
24）村田嘉彦, 草島健二, 大石不二雄, 他：肺に孤立性結節影を呈した *M. avium* complex 感染症の2例. 日胸疾会誌. 1993 ; 31 : 1313−1316.
25）鈴木克洋, 橋本　徹, 田中栄作, 他：左下肺野に孤立結節影で発見され肺癌が疑われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の1手術例. 結核. 1995 ; 70 : 25−29.
26）非定型抗酸菌症研究協議会：肺非定型抗酸菌症診断基準についての提案. 結核. 1976 ; 51 : 61.
27）Ahn C, McLarty JW, Ahn S, et al.: Diagnostic criteria for pulmonay disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*. Am Rev Respir Dis. 1982 ; 125 : 388−391.
28）伊藤　穣, 望月吉郎, 中原保治, 他：“一次感染型肺 *Mycobacterium avium* complex 症”の胸部CT所見の変化についての検討. 結核. 1999 ; 74 : 843−847.
29）倉島篤行：化学療法の適応, 効果と判定基準, 新しい試み. 化学療法の領域. 2001 ; 17 (S−1) ; 215−223.
30）原田　進, 原田泰子, 落合早苗, 他：肺MAC症の死亡例の検討― 5年以上経過を観察した生存例と対比して―. 結核. 2002 ; 77 : 709−716.

日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会

委員長　坂谷　光則
副委員長　倉島　篤行
委　員　荒井　秀夫　加治木　章　河原　伸
岸　不盡彌　佐藤　滋樹　鈴木　克洋
豊田恵美子　長谷　光雄　前倉　亮治