

第90回総会特別講演

IV. 増加し続ける肺NTM症へ我々はどのように立ち向かうべきか

小川 賢二

要旨：倉島らが中心となり平成26年度厚生労働科学研究委託費でおこなった肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症罹患率調査の結果、人口10万人に対し14.7と本症患者が急激に増加していることが明らかになった。中でも MAC (*Mycobacterium avium* complex) を原因とする肺 MAC 症が肺 NTM 症全体の90%を占め、罹患率の上昇は肺 MAC 症の増加が主因であることが示された。感染予防を目的とした感染経路研究において、*M. avium* は浴室の出水口や排水口、シャワーヘッドなどから分離した菌と、そこで生活している肺 MAC 症患者喀痰からの分離菌が遺伝子的に一致したという報告が増えてきている。本症の診断は比較的容易だが、治療に関しては未だ決め手となる薬剤が存在しない。そのため治療開始時期や治療期間に工夫を必要とし、さらに外科療法併用も考慮しなければならない。一方、ソリスロマイシンやリポソーマルアミカシンなどが有力な新薬として期待されている。また、われわれのグループは *M. avium* が保有する新規のプラスミドを発見し、プラスミド保有菌は臨床病態の悪化に関連している可能性を報告した。本特別講演では前記事項を Q&A 方式で解説した。

キーワード：肺 NTM 症、肺 MAC 症、疫学、感染経路、診断、治療、MAC 遺伝子解析

はじめに

現在の医療レベルにおいて、肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症に罹患した患者さんとどのように向き合っていくのがよいのかを考えるため、日常診療の診察室における患者さんと医師との会話から肺 NTM 症診療の実態を示し、今後の方向性を考えてみることにした。本講演は、まず患者さんからの質問を示し、次に質問内容に関連する研究データを解説し、最後に医師からの回答を提示した。なお、質問内容によっては研究データを示さず回答を提示する場合もある。症例設定であるが、患者さんは50歳代女性で、症状は軽い咳と時々痰が出る程度、CT画像は中葉の軽度気管支拡張と散在性陰影、右下葉に径2cm程度の空洞性陰影を認め、肺 MAC 症の診断がなされている症例とした。

質疑応答

質問1：「私は肺非結核性抗酸菌症という病気なので

専門医を受診しなさいと言われて、この病院に来ました。インターネットで調べてみましたが、何だかよくわかりません。この病気はめずらしい病気なのですか？」

〔研究データ〕

今まで全国罹患率などについては回収率の低いアンケート調査による推定的なものしかなかった。今般、倉島らが中心となり平成26年度厚生労働科学研究委託費でおこなった肺非結核性抗酸菌症罹患率調査の結果、人口10万人に対し14.7と本症患者が急激に増加していることが明らかになった(表1)。中でも MAC (*Mycobacterium avium* complex) を原因とする肺 MAC 症が肺非結核性抗酸菌症全体の90%を占め、罹患率の上昇は肺 MAC 症の増加が主因であることが示された。さらに森本らが2012年本学会総会シンポジウムで示した肺 NTM 症死亡者数の推移をみると、最近20年間でおよそ6倍に増加していることがわかる¹⁾(図1)。

回答：「肺 NTM 症の罹患率は最近20年間で約5倍となり、菌陽性結核の罹患率を超え、全結核罹患率に迫る

表1 2014年1～3月における肺NTM症および新登録結核患者数のアンケートによる全国調査結果

回収率：62.3%	
新登録結核患者数：	2322例 (12.9/10万人年)
肺NTM症の診断数：	2644例
→肺NTM症の推定罹患率：	14.7/10万人年
肺MAC症：	13.3/10万人年
肺 <i>M.kansasii</i> 症：	0.6/10万人年
肺 <i>M.abscessus</i> 症：	0.5/10万人年
☆本全国調査による結核のカバー率：	56.5% (4113例)
(第90回日本結核病学会総会シンポジウムにおける倉島らの発表から引用)	

勢いです。また、死亡統計による本疾患の死亡者数も最近20年間でおよそ6倍に急増しており、もはやめずらしい病気ではありません」

質問2：「私はどうしてこの病気になってしまったのですか？ 何か原因があるのでしょうか」

回答：「どのような人が肺NTM症に罹患しやすいかを解明する目的で、ヒト疾患感受性遺伝子や重症化規定因子の研究が進められています。また、どのような遺伝子タイプの菌がヒトに感染増殖しやすいかの研究もおこなわれています。しかし、決定的な研究成果は未だ得られていないのが現状です」

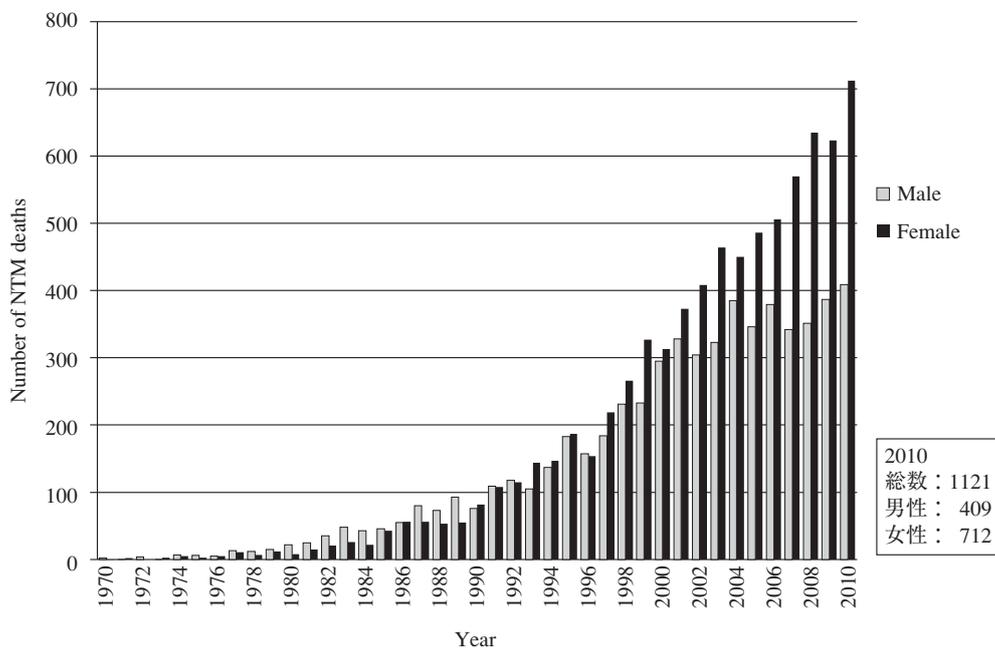


図1 NTM症死亡数の推移（日本），1970～2010年（文献1より一部改変し引用）

表2 肺非結核性抗酸菌症の診断基準（日本結核病学会・日本呼吸器学会合同基準）

- 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。但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、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。

(文献2より引用)

質問3:「私は本当に肺非結核性抗酸菌症という病気なのでしょうか。もし本当ならたくさんの薬を長い間飲まなければならないとインターネットに書いてありました。薬は嫌いなので、できれば飲みたくありません」

〔研究データ〕

2008年に日本結核病学会から肺非結核性抗酸菌症診断基準が示された²⁾(表2)。これによると、A.臨床的基準とB.細菌学的基準の両者を同時に満たすことが必要条件である。診断基準使用上の注意点として、「感染症診断の原則から、典型例であっても画像所見のみでの診断は採用しない。また画像所見が酷似していても、非結核性抗酸菌症ではない場合があることに注意すべきである」と述べられている。実際、画像所見がそっくりでも緑膿菌やクレブシエラなどの慢性下気道感染症であるケースがしばしば見られる。2011年にキャピリアMAC抗体ELISAが上市され肺MAC症の血清診断法として用いられるようになった。諸家の学会報告では感度が70~80%、特異度は93~100%となっている。なお、一部の迅速発育菌に対しても陽性となることが知られている。しかしながら93%以上という特異度から陽性であればMACの可能性が高いため、典型的な画像+喀痰培養1回陽性+MAC抗体陽性であれば、確定診断としてもよいかもしれない。

回答:「たくさんの薬を長期間内服することになるので肺NTM症と正確に診断する必要があります。また、画像診断にCTを用いると、空洞や気管支拡張所見が正確にわかりますので治療方針の決定に役立ちます。確定診断のためには菌検査が重要ですので、痰が出れば繰り返

返し検査しましょう。痰が出にくい場合には喀痰を誘発する方法を用いる場合もあります。なお、補助的に血液でMAC抗体を調べておくと役に立つことがあります。もし痰が全く出ない場合や検痰でNTMが検出されない場合は、気管支内視鏡検査が必要になることがあります」

質問4:「どうしても治療しなくてはいけないのでしょうか。今は症状も軽いし、放っておいても良くなることがあると聞きましたが」

〔研究データ〕

本学会総会のシンポジウムなどで議論されてきた治療開始時期の考え方をまとめると、A.診断後すぐに治療すべき症例とは、①空洞形成を伴う線維空洞型症例、②結節・気管支拡張型症例でも病変の範囲が一側肺の3分の1をこえる症例、気管支拡張病変が高度な症例、塗抹排菌量が多い(2+以上)症例、血痰・咯血症状を呈する症例、B.診断後経過観察としてよい症例とは、①結節・気管支拡張型症例で病変の範囲が一側肺の3分の1以内で気管支拡張病変が軽度、かつ自覚症状がほとんどなく喀痰塗抹が陰性の症例、②75歳以上の高齢者、とされている。ただし経過観察が重要で、急速に進行する場合には治療開始すべきと考えられている。図2に肺MAC症治療開始時期の考え方フローチャートを示す。

回答:「画像での病変が軽度かつ空洞性病変がなく自覚症状がほとんどない場合にはすぐに治療を開始せず、経過観察することもあります。一般的には進行のゆっくりした病気ですが、中には急速に悪化してゆく場合もあ

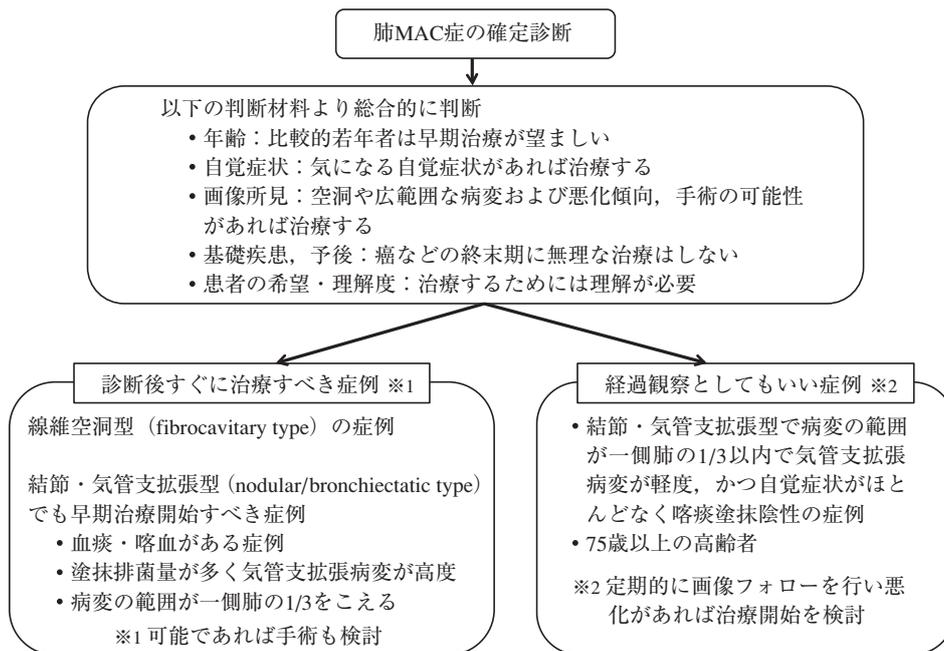


図2 肺MAC症治療開始時期の考え方フローチャート (文献3より引用)

りますので、定期的に胸部X-P（1回/3カ月）やCT（1回/6～12カ月）でチェックする必要があります。明らかな悪化を認めればその時点から治療を開始することになります。あなたのように空洞性病変が認められる場合は、外科的切除も考慮しながら早急に内科治療を開始すべきと考えます」

質問5：「私の場合はすぐに治療したほうがよいということはわかりました。でも薬の副作用が心配です。いったいどんな薬で、どのような副作用があるのでしょうか」

〔研究データ〕

現在主に使用されている肺MAC症治療薬³⁾は表3、表

4に示す7薬剤である。この他、ストレプトマイシン（SM）やカナマイシン（KM）の筋注が困難な場合にアミカシン（AMK）の静注を使用することもある。なお、シタフロキサシン（STFX）は保険適応外であるため、使用に際しては患者に効果や副作用などを詳細に説明し、同意を得てから使用しなければならない。各薬剤に副作用が多く見られるため、主な副作用を表にして患者に説明するのがよい（表4）。副作用で治療が困難な場合にも簡単にあきらめることなく、減感作療法・急速減感作療法・各薬剤使用量の調整・使用薬剤数の調整・間歇療法の導入などで副作用を回避しながら治療を継続する工夫が求められる。しかしどうしても継続できないとき、少しでも患者の病状を和らげたいと考える場合には、対

表3 肺MAC症の治療法

1. 薬剤の投与量と用法	
RFP	10 mg/kg（600 mgまで）/日 分1
EB	15 mg/kg（750 mgまで）/日 分1
CAM	600～800 mg/日（15～20 mg/kg）分1または分2（800 mgは分2とする）
SMまたはKM	の各々 15 mg/kg以下（1000 mgまで）を週2回または3回筋注
2. 治療法レジメン	
RFP（またはRBT）	+EB+CAM（+SMまたはKM）
注記1.	
RFPが投与できない時または効果不十分と考えられる時にRBT投与を考慮する。ただし副作用としてぶどう膜炎があり、EBによる視神経障害と併せ十分な注意を必要とする。RBTの投与量は、CAM併用時の初期投与量は150 mg/日とし、6カ月以上の経過で副作用のない場合は300 mg/日まで増量可とする。	
注記2.	
上記治療法にても改善が得られない時、上記薬剤の中に副作用で使用できないものがある時、あるいは薬剤感受性試験にてCAM高度耐性（MIC>32）でCAMの効果期待できない時にSTFXを追加または代用薬として使用することもある（ただし保険非適応）。STFXの投与量は100～200 mg/日、分1または分2（200 mgは分2とする）。	
注記3.	
外科治療併用時には術前3～6カ月の標準治療を先行させ、術後は切除肺組織培養で菌陰性であれば1年間以上、菌陽性であれば2年間以上化学療法を継続する。また、術前・術後の各3カ月間計6カ月間はSMもしくはKMの併用が推奨される。	

（文献3より引用）

表4 肺MAC症治療薬の副作用

	皮膚反応	食欲低下、悪心	下痢	血液毒性	視覚障害	ぶどう膜炎	聴力毒性	肝障害	腎障害	不整脈	末梢神経炎	しびれ等の光線過敏症	腱障害	間質性肺炎
CAM	○	○	○	○			○	○	○	○	○			○
EB	○	○		○	○			○			○			○
RFP	○	○	○	○				○	○		○			○
RBT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
SM	○	○		○			○	○	○					○
KM	○	○					○		○					
STFX	○	○	○	○				○	○	○		○	○	○

CAM：クラリスロマイシン
EB：エタンブトール
RFP：リファンピシン
RBT：リファブチン
SM：ストレプトマイシン
KM：カナマイシン
STFX：シタフロキサシン

*各社添付文書を参照

症療法薬のみで経過をみる、エリスロマイシン (EM) 少量長期投与を試す、補中益気湯を試す、という選択肢も考慮してよい。

回答：「標準治療薬としては5種類 (CAM・RFP・EB・SM・KM) あります。また、標準治療薬が副作用などで使用できない場合には2種類 (RBT・STFX) の代替薬があります。なお、標準治療薬で効果が不十分のときにはRFPをRBTに変更することや、保険適応外ですがSTFXを上乗せすることもあります。副作用についてはそれぞれの薬剤に特徴的なものがありますので、表を参考にしてください。また、強い副作用が出た場合にはいったん治療を中止しますが、各薬用量の調整、種類の調整、減感作療法を実施し、できるかぎり治療を継続する努力をします。どうしても継続が困難な場合には、対症療法のみで経過をみることもありますが、病状から考えて少しでも治療したいと思われる場合には、有効性は確たるものではありませんが、EM少量長期投与や補中益気湯などの漢方薬を試すこともあります」

質問6：「治療しても完治することはないと言われますが、飲む意味があるのでしょうか。あと、治療をするならばどのくらいの期間薬を飲まなければならないのでしょうか？」

回答：「現在の治療薬でも、初めて治療する人の80%程度は改善傾向を示します。治療効果が得にくいケースは、病変の範囲が広く、空洞や高度な気管支拡張性病変を伴っている場合です。このような場合には内服治療に加え、手術療法を併用することもあります。内服治療の期間は症状・菌検査・画像検査を参考にしますが、およそ1年6カ月程度がひとつの目安です。ただし、空洞を伴う場合には1年間ほど長く治療したほうがよいと考えられます。また、排菌が止まらないときや、画像が悪化傾向を示す場合には治療を継続し、年単位で延長することもあります」

質問7：「日本の医学は世界的にもレベルが高いと思いますが、この病気に対する新しい治療薬の開発はどうなっているのでしょうか？」

〔研究データ〕

新しい治療薬として注目されている薬剤は3種類ある。
① Solithromycin：内服薬で new fluoroketolide と呼ばれ、MAC に対し殺菌的に働き、特に CAM 高度耐性菌に対しても有効であることが 2010 年の Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) において Shoen らにより報告されている。現在はわが国において肺炎治療薬としての治験が進行中で、今後肺 MAC 症に対する治験の開始が期待されている。② Bedaquiline：

内服の Diarylquinoline 系抗菌薬で多剤耐性結核菌に対する抗菌薬として開発された。本薬剤は MAC に対し優れた MIC を示したため、抗 MAC 薬として期待されたが *in vivo* では静菌的に働き、コンパニオンドラッグとしての位置づけとなっている。③ Liposomal AMK：AMK を脂質でコーティングした吸入薬で、抗菌力は SM や KM と同等でマクロファージ内への浸透性に優れている点と吸入薬であるため血中濃度があまり高くなり、副作用が出にくいいため長期間の使用が可能であると考えられている。現在国際治験が進行しており、早期の上市が期待されている。このほか新薬ではないが肺 MAC 症に対する治療効果を望める薬剤として、キノロン系抗菌薬がある。2010 年の本学会総会において、多田納らは MIC・MBC・MPC 共に STFX=MFLX > GFLX > LVFX であることを示し、MAC 感染マウスでの治療効果も STFX=MFLX > GFLX > LVFX であったことを報告している。さらに Fujita ら⁴⁾ は肺 MAC 症に対する前向きな治療有効性試験として CAM+RFP+EB vs GFLX+RFP+EB の比較試験をおこなっている。この結果は除菌率・症状の改善・画像の改善に有意差を認めず、GFLX は CAM の代替薬として有用であることを示した。

回答：「現在世界的に注目され、治験や臨床研究などが開始されている薬剤は、内服薬が2種類、吸入薬が1種類あります。今はまだ一般使用できませんが、日本での治験が開始された場合、当院がその治験をおこなう医療機関に認定され、あなたが治験対象症例の条件に適合し、なおかつあなた自身が治験に参加することを望めば、定められた治験継続期間中は使用できる可能性があります」

質問8：「先ほど空洞がある場合には外科手術をする場合もあると聞きましたが、私は手術も受けなければいけないのでしょうか？」

〔研究データ〕

肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針⁵⁾によると、空洞性病巣や気管支拡張病変が残存し再発再燃が危惧される場合には外科治療の適応があるとされている。肺の破壊性病変の存在は病状コントロールに悪影響を及ぼすことが多いため、破壊性病変のあるケースは手術療法併用を考慮すべきと考える。また、病変の範囲が拡大すると手術後の残存病変が多くなり再発・再燃の危険性が増すため、適応がある症例にはできるかぎり早い時期での手術が望ましい。当院における 2013~14 年の肺 NTM 症手術件数は 46 件で、胸腔鏡手術が 43 例、開胸手術が 3 例であり、感染症手術であるが侵襲性の低い胸腔鏡手術が 94% を占めている。

回答：「手術により空洞や気管支拡張などの破壊性病

変を切除できれば、内科治療単独の場合よりもこの病気の経過は良好になると考えられます。手術により病変部がほぼ取り切れた場合は特に効果的であると思います」

質問9：「治療法と治療期間や治療効果のことは説明を聞いて何となくわかりました。あとこの病気の場合、日常生活で気をつけなければいけないことは何かありますか」

〔研究データ〕

MACは土中・水中・塵埃などに生息する環境常在菌であることが知られている。ヒトへの感染経路研究としては自宅浴室の出水口・排水口・シャワーヘッドから分離した*M. avium*と、そこで生活している肺MAC症患者喀痰から分離した*M. avium*の遺伝子タイプが一致するという報告^{6)~8)}がある。なお興味深いのは、*M. intracellulare*を排菌している肺MAC症患者の自宅浴室からは*M. intracellulare*が分離されず、さらに健常人の自宅浴室から分離される菌も*M. avium*のみで*M. intracellulare*が分離されない⁹⁾点にある。これらのことから、*M. avium*は自宅浴室が感染源になっている可能性を否定できないと考えられる。また、Fujitaら¹⁰⁾は臨床分離株と同一遺伝子タイプをもつ土壌由来株は高頻度土壌曝露群（農地・庭土）のみから分離されたことを報告している。なお、土壌からは*M. avium*と*M. intracellulare*共に分離される。これらの研究から、MACの感染源として浴室や農地・庭土などの土壌が注目されている。

回答：「MACは自宅風呂場の出水口・排水口・シャワーヘッドなどに生息していることがわかっています。患者さんの喀痰から検出した菌とその患者さんが使っている風呂場から検出した菌の遺伝子タイプが一致するという研究がいくつかあります。可能性として風呂場からの感染もあると思いますので、風呂場は清潔・乾燥を心がけてください。この菌は土の中にもたくさん生息しています。土埃が舞うような庭仕事や家庭菜園はなるべく避けたほうがよいと思います。ただ、どうしても作業したい場合には息苦しいと思いますがN95マスクを着用していただくと、菌を吸入する量を減らせます。この病気を発病する人は、なるべく菌を大量に吸入しないようにする必要があります」

質問10：「これで最後の質問にしますが、何か元気の出る最新の研究はありませんか？」

〔研究データ〕

われわれのグループは肺MAC症が原因で死亡した症例から分離した*M. avium*の全ゲノム解析をおこない、新規のプラスミドを保有することを報告¹¹⁾した。さらにプラスミド上に複数の病原遺伝子の存在と、プラスミド

を保有する菌に感染した臨床症例において、未治療で経過をみていると悪化しやすい可能性のあることも報告した。現在論文を投稿中であるため、詳細については後日掲載された論文を参照していただきたい。今後プラスミド上に存在する病原遺伝子に対抗する手段を考案し、新しい薬の開発につなげたいと考えている。

回答：「われわれの研究グループがまだ少数の患者さんや菌で検討していることですが、肺MAC症の原因菌の中で、プラスミドという遺伝子をもっている菌に感染した場合には、病状の進行が速い可能性があるため、この菌が痰から出てきた場合には、画像や病状が軽くても早めに治療したほうがよいかもしれないと考えています。そうすることによって、病状の悪化を少しでも遅らせ、重症化を防ぐことにより死に至る人を少しでも減らせることを願っています」

おわりに

本疾患に対する今後の対策の方向性をまとめてみると、①罹患率や有病率などの疫学調査により患者数の増加が明らかになれば、国や公的機関からの研究費補助や製薬会社の新薬開発意欲が促進される。②菌遺伝子タイプピングにより感染経路が解明できれば、有効な感染防御法の考案が可能となる。③現行治療法の複数比較試験や現在候補とされている新薬の治験を促進することにより最適な治療法と治療期間が確立できる。④宿主遺伝子研究と菌遺伝子研究が統合されれば画期的新薬開発の基礎となり、最終的には完治させうる殺菌的な薬剤の開発・登場が可能となる。

最後に、本講演の機会を与えていただいた河野茂先生、ならびに司会の労をお取りいただいた渡辺彰先生に対し、この場をお借りし深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 倉島篤行, 小川賢二編：「肺MAC症診療Up to Date—非結核性抗酸菌症のすべて」, 第1版, 南江堂, 東京, 2013, 3.
- 2) 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.
- 3) 日本結核病学会編：「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」, 第1版, 医学書院, 東京, 2015, 86.
- 4) Fujita M, Kajiki A, Tao Y, et al.: The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. J Infect Chemother. 2011; 18: 146-151.
- 5) 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.
- 6) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al.: The recovery of *Mycobacterium avium* complex (MAC) from pulmonary MAC patients' residential bathrooms. Clin Inf Dis. 2007 ; 45 : 347-351.
 - 7) Nishiuchi Y, Tamaru A, Kitada S, et al.: *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. Jpn J Infect Dis. 2009 ; 62 : 182-186.
 - 8) 多賀 収, 新美政樹, 黒河和広, 他.: *Mycobacterium avium* tandem repeat loci variable-number tandem-repeat (MATR-VNTR) 型別解析法により浴室からの環境感染が示唆された肺MAC症の1例. 結核. 2012 ; 87 : 409-414.
 - 9) Ichijo T, Izumi Y, Nakamoto S, et al.: Distribution and Respiratory Activity of Mycobacteria in Household Water System of Healthy Volunteers in Japan. PLoS One. 2014 ; 9 (10) : e110554. Doi: 10.1371/journal.pone.0110554.
 - 10) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. Clin Microbiol Infect. 2012 ; 19 : 537-541.
 - 11) Uchiya K, Takahashi H, Nakagawa T, et al.: Characterization of Novel Plasmid, pMAH135, from *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. PLoS One. 2015 ; 10 (2) : e0117797. Doi : 10.1371/journal.pone.0117797.