非結核性抗酸菌症の最前線

長谷川 直樹

Key words 非結核性抗酸菌症, nontuberculous mycobacteria (NTM), *Mycobacterium avium* complex (MAC)

はじめに

結核菌 (*M. tuberculosis*)・非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM)・らい菌 (*M. leprae*) は、いずれも脂質に富む細胞壁を有し、乾燥に強く、一度染色されると酸性アルコールによる脱色素に抵抗性を示すため「抗酸菌」と呼ばれる。分子生物学的解析技術の進歩により、現在、NTMは約170種類が知られているが(図1)、最近の分子疫学的な手法によって、NTMは結核菌の祖先であることも判明してきた¹⁾。近年では、NTMによる感染症が呼吸器系を中心に増加し注目されるようになってきたが、病態、診断ならびに治療を含めて未解決の問題も多い。

1. 肺NTM症の歴史と病型

元来、環境常在菌であるNTMの病原性は低い

が、同菌は主として呼吸器感染症を惹起し、1970年代には、*Mycobacterium avium*と*Mycobacterium intracellulare*が最も頻度の高い病原菌で、背景疾患として肺結核症や慢性閉塞性肺疾患、珪肺等を有する者に、主に線維空洞型に分類される病型を呈する慢性呼吸器感染症として認識されていた²⁾。その後、基礎疾患を有さない中高年のやせ型女性に好発する結節・気管支拡張型が知られるようになり、近年、その増加が実感される。この病型を世界的に知らしめたのはPrinceらである³⁾。その一方で、英文化されていないため世界的には注目されないが、下出ら日本のグループが欧米に先んじて、結節・気管支拡張型のNTM症を認識・指摘していた⁴⁾。現在、呼吸器感染症の主要な病型として線維空洞型と小結節・気管支拡張型が知られているが、我が国の報告によれば、前者は約1/3で、残りは後者である²⁾。

慶應義塾大学感染制御センター

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 14. Nontuberculous mycobacterial diseases Up-to-date.

Naoki Hasegawa: Center for Infectious Diseases and Infection Control, Keio University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成29年4月15日(土)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 抗酸菌群の分類

(肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008 (日本結核病学会・日本呼吸器病学会基準))

2. 肺NTM症の診断基準

NTMは環境常在菌であることを鑑み、喀痰抗酸菌塗抹鏡検及び固形培地上に発育するコロニーの性状(Runyon分類)とその数及び複数回の培養陽性回数をもとに診断基準が設けられていたが、2008年に米国胸部疾患学会(American Thoracic Society: ATS)と米国感染症学会(Infectious Diseases Society of America: IDSA)から合同で発表されたstatement⁵⁾をもとに、日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同で診断基準を定めた⁶⁾。基本は、胸部画像で肺NTM症に合致する所見を認め、喀痰であれば培養にて2回以上陽性、あるいは気管支鏡検査下で病変部から採取された気管支洗浄液や組織の培養で陽性であれば診断可能となった(表1)。

3. 肺NTM症の疫学

1) 罹患率

我が国の肺NTM症については、1970年代の初頭から、束村らによる国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班が、1985年からは坂谷らによるアンケート調査が実施されてきた。その後、2000年代に入り、その調査は佐藤らによる非結核性抗酸菌症研究協議会に引き継がれ、2007年に全国の200床以上の病院へのアンケート調査にて、人口10万対罹患率5.7とされたが、その翌年に改訂された診断基準(前述)を用いた疫学調査が待たれていた。その後、2014年に本疾患を対象として発足した研究班により、日本呼吸器学会の認定施設約850施設を対象にアンケート調査による疫学研究が実施され、結核を対照として算出された我が国の肺NTM症の人口10万対罹患率は14.7であり、それは既に肺結核を凌駕し、世界的にも高い水準であること

表1 肺NTM症診断に関する指針（日本結核病学会・日本呼吸器学会）（結核 83：525-526, 2008）

A. 臨床的基準（以下の1, 2の項目を満たす）

1. 肺部画像所見（HRCTを含む）で、

- 結節性陰影，小結節性陰影や分岐状陰影の散布，
 - 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。
- 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。

画像所見

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。

培養による菌検出

AとBを共に満たすこと

1971～1997年 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

1998～2003年 厚生労働省健康局結核感染症課

2007年 非結核性抗酸菌症研究協議会

南宮，森本，星野，長谷川，倉島，御手洗

平成26年度厚生労働省委託研究：非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究（班長阿戸学）

図2 我が国における肺結核と肺非結核性抗酸菌症の推移

(Namkoong H, et al : Emerg Infect Dis 22 : 1116-1117, 2016より)⁷⁾

が示された^{2,7)}。菌種の内訳では*Mycobacterium avium* complex (MAC) 菌によるものが90%以上を占め，次いで，*M. kansasii*および*M. abscessus*菌によるものがそれぞれ数%であった（図2）。また，MAC菌のうち，東日本では*M. avium*

が西日本では*M. intracellulare* による肺MAC症が多いと報告されており，この地域差は興味深い，その原因解明も今後の課題である。

肺NTM症増加の背景には，我が国では健康診断等で普及している胸部CT（computed tomog-

表2 肺MAC症の治療

(結核 87:83-6, 2012) 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MAC症化学療法
原則リファンピシン (RFP), エタンブトール (EM), クラリスロマイシン (CAM) による多剤併用.
- 重症例など, 必要に応じ, ストレプトマイシン (SM) またはカナマイシン (KM) を追加併用.

使用薬剤	用量と用法	主な副作用
リファンピシン	10 mg/kg (600 mg まで)/日 分1	肝障害, 皮疹, 白血球・血小板減少
エタンブトール	15 mg/kg (750 mg まで)/日 分1	視神経障害, 皮疹
クラリスロマイシン	600~800 mg/日 分1または分2 (15~20 mg/kg) (800 mg/日は分2)	肝障害, 食欲不振・嘔気, 下痢
ストレプトマイシン または カナマイシン	15 mg/kg 以下 (1,000 mg まで) 10 mg/kg (600 mg まで)/日 週2回または3回筋注3~4カ月間	腎障害, 第Ⅷ脳神経障害

肺非結核性抗酸菌症化学療法はHIV療法導入以前のHIV感染症末期に高頻度に合併した全身播種性MAC症を対象に実施された無作為対象比較試験の結果を肺非結核性抗酸菌症に応用したものの。

raphy) により, 胸部単純X線では評価が困難な軽症例が発見される場合が多いこと, 液体培地を用いた培養法による検出感度の向上と診断には菌量が問われなくなったこと, 臨床現場における結核対策に関する意識の向上によって, より積極的に抗酸菌検査を実施するようになったこと等が挙げられるが, 既存の本疾患が診断されるようになっただけでなく, 人から人に感染しない本疾患が実際に増加しているのか, 今後のさらなる解析が望まれる。また, 肺結核が標準治療によりほとんど治癒する一方, 肺NTM症は現行治療では治癒しないため, 肺NTM症の有病率は既に肺結核の有病率をはるかに上回っていると考えられる。

2) 肺NTM症の予後

肺NTM症の多くは緩徐に進行するが, なかには進行が速く, 重症化する症例もある。林らの後ろ向きの検討によれば, 肺MAC症を含めた全ての死因を鑑みると, 10年生存率は約50%であるが, 空洞を有する, あるいは経過中に空洞が出現した例では, 約20%となる⁸⁾。

森本らの調査によれば, 肺NTM症による死亡者数は増加の一途をたどっており, 現在, 年間

約2,000人である結核による死亡者数を超えると思われ⁹⁾。

4. 肺MAC症の薬物療法について

1) 使用薬剤について

日本結核病学会と日本呼吸器学会により発表された「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」¹⁰⁾では, 肺MAC症の化学療法はリファンピシン (rifampicin: RFP), エタンブトール (ethambutol: EB), クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) の3剤による多剤併用療法が基本である。CAMの用量依存性に治療成績が向上することが報告されており¹¹⁾, できるだけ高用量で用いることが望ましい。重症例には, 多剤併用療法開始当初の2~3カ月間, ストレプトマイシン (streptomycin: SM) またはカナマイシン (kanamycin: KM) の筋注を併用することが推奨されている (表2)。また, 米国のstatementでは, 重症例に対してSMまたはアミカシン (amikacin: AMK) の併用が推奨されている (表2)⁵⁾。重症度を規定する定まった基準はないが, 一般的には, 空洞を有する症例や

表3 良好な治療成績を期待できない要因

- ・高齢者—高齢になるほど治療を控える。
- ・既治療例—初回治療が最も効果を期待できる。
- ・線維空洞型—空洞を伴う例では薬物が病巣へ到達しにくい。
- ・喀痰抗菌塗抹陽性—菌量が多い。
- ・菌種—*M. intracellulare*の方が*M. avium*より治療成績悪い。
- ・クラリスロマイシン耐性—耐性例の予後は悪い。
- ・クラリスロマイシン投与：＜800 mg/日—20 mg/kgを目安に。
- ・エサンプトールの使用期間が5カ月以内—マクロライド耐性化に寄与。
- ・治療期間が12カ月未満—排菌陰性化確認後最低1年。

Tanaka E, et al : AJRCCM 160 : 866-872, 1999 Fujikane T, et al : IJLTD 9 : 1281-1287, 2005
 Lam PK, et al : AJRCCM 173 : 1283-1289, 2006 Hasegawa N, et al : Chest 136 : 1569-1575, 2009
 Sim YS, et al : Yonsei Med J 51 : 888-894, 2010 Kobashi Y. J Infect Chemother 18 : 436-443, 2012
 Koh WJ, et al : Chest 142 : 1482-1488, 2012

病変が広範囲に及ぶ症例を指す。切除可能な空洞を有する症例では、薬物療法は必須であるが、外科的切除の可能性を念頭に置くべきである¹²⁾。

2) 治療対象・開始時期・継続期間について

肺MAC症の薬物療法の開始時期に関する定まった見解はない。日米の指針やstatementにも、診断が治療開始とはならず、個々の患者毎に臨床医の総合的な判断によると記載されているのみである^{5, 10)}。治療によって症状や画像所見が改善し、約2/3の症例で排菌が陰性化するが、薬剤投与期間に関しても不明である。日米の指針やstatementでは「菌陰性化後約1年」とされているが、明確な根拠はない。また、英国胸部疾患学会のガイドラインでは、排菌陰性化については言及されておらず、「薬剤投与期間は2年」とされている¹³⁾。しかし、臨床的には、ガイドラインに沿った治療期間で治療を終了後に再発を認める例は少なくない。投与期間についても、個々の症例に応じて検討する必要がある。治療成績と関連する要素を挙げた（表3）。

3) 副作用への対応

薬物療法にあたっては、副作用の発生に注意を要する。特に高齢者では副作用の発現が高頻

度に見られ、70歳以上の場合、内服3剤を同時に開始するよりも1週間前後毎に1薬剤ずつ追加していく等の工夫が必要である¹⁰⁾。個別の副作用ではRFP関連症として、白血球、血小板の減少、肝機能障害、皮疹、発熱、食思不振、倦怠感、EB関連として、視神経障害、末梢神経炎、CAM関連として、苦み、軟便、腹部膨満感、肝機能障害等がある。RFPによる副作用を認めた場合には全薬剤を一旦中止し、減感作を行うと再投与可能になることが多い。EBに関連した視神経障害は用量依存性で、軽度の場合には中止によって可逆性である場合もあるが、EBを継続して重症化した場合には不可逆性で失明に至ることもある。NTM症では、結核治療と異なり、治療期間が長期に及ぶため、体重の少ない患者では投与量に留意する。RFPによる倦怠感やCAMによる腹部膨満感は、使用を続けても次第に慣れていくことが多いので、予め患者に伝えておく対処しやすい^{5, 10)}。

4) CAM耐性肺MAC症

KeyドラッグであるCAM耐性例の予後は多剤耐性結核に匹敵することが我が国より報告されたが¹⁴⁾、CAM耐性を起こしやすい治療として、マクロライド系抗菌薬による単剤治療やマクロ

ライド系抗菌薬とキノロン系抗菌薬の2剤のみによる治療等が挙げられる。現時点で、CAM耐性肺MAC症に対する確立された治療法は存在せず、できる限りCAM耐性を生じない管理が重要である。本邦では、びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）のみならず、慢性下気道感染症に対して、少量マクロライド療法が積極的に施行されている。慢性下気道感染症のなかには、肺NTM症と鑑別が困難な症例も多く存在するので、肺NTM症の合併に留意すべきである。抗GPL-core IgA抗体等の血清学的検査も補助診断法として期待される¹⁵⁾。

5. 肺*M. kansasii*症

肺*M. kansasii*症は、肺MAC症に次いで、本邦で2番目に多い肺NTM症であるが、肺NTM症のなかで最も優れた薬物治療効果を得られ、治癒を期待できる。本邦のガイドライン¹⁰⁾では、イソニアジド（isoniazid：INH 5 mg/kg/日）、リファンピシン（RFP 10 mg/kg/日）、エタンブトール（EB 15 mg/kg/日）の3薬剤による多剤併用療法を、菌陰性化後1年間継続することが推奨されている。再発率は5%未満とされるが、飲み忘れなく服薬することが重要であることは言うまでもない¹⁰⁾。

6. 肺*M. abscessus*症

近年、迅速発育菌である*M. abscessus*による感染症の報告が増えているが、最近、従来、*M. abscessus*と同定されてきた菌種のなかには化学療法に対する反応性が異なる*M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*の3種類の亜種が含まれ、最近はこちららを併せて*M. abscessus* complexと呼ばれる¹⁶⁾。しかし、現在、我が国では一般検査室でこれらの亜種を鑑別することは不可能である。治療には経口薬だけではなく、カルバペネム系薬やAMK等の点滴薬を要するが、確立

した治療法はなく、MACよりも難治性である^{5, 10)}。

7. NTM感染症を取り巻く話題

1) アミカシン吸入療法

日米の指針，statementでは、肺MAC症の重症例にはSM，KM，AMK等のアミノグリコシド系抗菌薬の筋注や点滴の併用が推奨されている。しかし、長期使用により第VIII脳神経障害や腎機能障害等が問題になり、モニタリングが重要となる。このような有害事象を避け、かつ有効性の向上を期待して、現在、欧米では吸入用にリポゾーマル化アミカシンが開発され、米国内での第II相試験を経て、現在、第III相国際共同治療が進行中である¹⁷⁾。

2) 生物学的製剤使用とNTM症

生物学的製剤，特にTNF（tumor necrosis factor）- α 阻害薬使用例にNTM症の合併が多く、致死的な例も認めることが米国食品医薬品局より喚起され¹⁸⁾，それを受けて、我が国でもNTM症合併は生物学的製剤使用の禁忌となったが、その後、臨床例が集積され、我が国では関節リウマチについては慎重投与が可能になった¹⁹⁾。しかし、さまざまな疾患に対する多様な免疫調節作用を有する生物学的製剤が開発されるなか、NTM症合併例²⁰⁾，あるいは生物学的製剤使用中のNTM合併例についての検討はますます重要になるとと思われる。

おわりに

近年、NTMによる呼吸器感染症が増加しているが、一般検査室で亜種同定や薬剤感受性試験ができない、エビデンスに基づく効果的な治療がない、治療開始基準や中止基準も定かでない等、課題が山積している。さらに、近年、抗イ

表4 NTMによる医療関連感染症

感染症の例	報告例
Tattooの感染	JAMA 314 : 2071-2072, 2015.
美容形成に伴う感染	Annu Rev Microbiol 52 : 453-490, 1998.
レーシック術に伴う眼科領域感染症	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64 : 1177, 2015. J Cataract Refract Surg 37 : 894-900, 2011.
内視鏡（腹腔鏡等）挿入部感染	Infect Control Hosp Epidemiol 36 : 81-86, 2015.
腹膜透析カテーテル感染	Perit Dial Int 35 : 114-116, 2015 Pediatr Int 56 : e96-98, 2014 Clin Nephrol 82 : 341-346, 2014
人工心肺装置感染	Clin Infect Dis 64 : 335-342, 2017 Emerg Infect Dis 23 : 507-509, 2017

ンターフェロン γ 自己抗体陽性者に合併する全身播種性NTM症²¹⁾や、医療の進歩によりさまざまな肺外感染症が増加してきた（表4）。NTM症は臨床的なエビデンスが乏しい分野であり、今後、その病態の解明と診断法、治療薬の開発が

進むことを期待したい。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：長谷川直樹；講演料（大正富山医薬品），研究費・助成金（ニコン），寄附金（大正富山医薬品）

文献

- 1) Galagan JE : Genomic insights into tuberculosis. *Nat Rev Genetics* 15 : 307–320, 2014.
- 2) 南宮 湖, 他 : 非結核性抗酸菌症. *臨床と微生物* 44 : 37–43, 2017.
- 3) Prince DS, et al : Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 321 : 863–868, 1989.
- 4) 下出久雄 : 非定型抗酸菌症の臨床的研究 (第11報)—中葉舌区型, 慢性気管支炎型, 気管支拡張型について. *日胸* 39 : 866–878, 1980.
- 5) Griffith DE, et al : An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 367–416, 2007.
- 6) 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, 2008.
- 7) Namkoong H, et al : Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan (1). *Emerg Infect Dis* 22 : 1116–1117, 2016.
- 8) Hayashi M, et al : Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 185 : 575–583, 2012.
- 9) Morimoto K, et al : A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 11 : 1–8, 2014.
- 10) 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, 2012.
- 11) Hasegawa N, et al : Therapeutic effects of various initial combinations of chemotherapy including clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest* 136 : 1569–1575, 2009.
- 12) Asakura T, et al : Long-term outcome of pulmonary resection for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2017 (in press).
- 13) British Thoracic Society : Management of opportunist mycobacterial infections : Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 55 : 210–218, 2000.
- 14) Morimoto K, et al : Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease : Analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc* 13 : 1904–1911, 2016.
- 15) Kitada S, et al : Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in the USA. *Eur Respir J* 42 : 454–460, 2013.
- 16) Tortoli E, et al : Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *Abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 66 : 4471–4479, 2016.
- 17) Olivier KN, et al : Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 195 : 814–823, 2017.
- 18) Winthrop KL, et al : Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Emerg Infect Dis* 15 : 1556–1561, 2009.
- 19) 日本呼吸器学会 : 抗酸菌感染症, 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き. 初版, 2014, 59–70.
- 20) Asakura T, et al : Disseminated *Mycobacterium marinum* infection with a destructive nasal lesion mimicking extranodal NK/T cell lymphoma : A case report. *Medicine* 95 : e3131, 2016.
- 21) Nishimura T, et al : Recurrence of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in a patient with anti-gamma interferon autoantibodies by reinfection. *J Clin Microbiol* 53 : 1436–1438, 2015.