

Investigation of the Risk Factors for the Clinical Progression of Pulmonary *M. avium complex* Diseases

Takemasa MATSUMOTO¹⁾, Ryouzuke HIRANO²⁾, Masaki FUJITA³⁾,
Kentaro WATANABE^{1), 3)}

¹⁾ Department of respiratory medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Fukuseikai Hospital

³⁾ Department of respiratory medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

The aim of this study was to detect the risk factors for the clinical progression of pulmonary *M. avium complex* (MAC) diseases. This study was a retrospective study, and the data were collected from medical records. Forty seven patients with MAC syndrome who visited in our hospital for more than three years between June 1, 2001 and December 31, 2010 were enrolled. The definition of MAC disease was determined by Japanese guidelines. The exacerbation group with chest X-rays were 9 patients and non-exacerbation group were 38 patients. We compared between exacerbation group and non-exacerbation group for detection of the risk factors for progression. As a result, a cavitory lesion and smear-positive on sputa were considered to be the risk factors. These patients should be carefully followed and the initiation of treatment should be carefully considered.

Key words: Pulmonary *M. avium complex* (MAC) diseases, Risk factors, Nontuberculous mycobacterial infection

肺 *M. avium complex* 症に対する増悪因子の検討

松本 武格¹⁾ 平野 涼介²⁾ 藤田 昌樹³⁾
渡辺憲太郎^{1), 3)}

¹⁾ 福岡大学病院呼吸器内科

²⁾ 福西会病院

³⁾ 福岡大学医学部呼吸器内科学

要旨：肺非結核性抗酸菌感染症、特に *Mycobacterium avium complex* (以下 MAC 症) の臨床経過上の増悪因子を同定するために、当院における症例対象研究を行った。対象症例は 2000 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの期間に肺 MAC 症と診断され、3 年以上経過を追跡できた 47 症例 (男性 8 例, 女性 39 例) をレトロスペクティブに解析した。診断確定時と 3 年後の胸部 X 線を比較検討し、増悪群 9 例と非増悪群 38 例の 2 群に分け、増悪因子を検討した。その結果、胸部 X 線での空洞病変 (増悪群 4 例 vs 非増悪群 3 例)、2 剤以上の抗結核薬治療歴 (増悪群 8 例 vs 非増悪群 15 例)、2 回以上 2 剤以上の抗結核薬治療歴 (増悪群 5 例 vs 非増悪群 6 例)、喀痰塗沫陽性 (増悪群 7 例, 非増悪群 12 例) が増悪群で有意に高頻度であった。性差、採血所見 (Alb, TP, CRP, T-Bil, AST, ALT, 白血球数) は両群間に有意差は認めなかった。死亡、対象疾患の増悪による入院目的の転院などの予後不良症例は 3 例であり、有空洞症例 2 例、治療導入症例 3 例だった。本研究から、空洞病変を有した症例もしくは塗沫陽性の症例は臨床上的増悪因

子と考えられた。これらの症例は注意深く観察し、治療導入時期をよく検討する必要があると考えられた。

キーワード：肺 MAC 症，増悪因子，非結核性抗酸菌症

序 文

非結核性抗酸菌感染症は、中年女性に多く認められ、推定値でこの10年間約2倍の上昇¹⁾を認めている。非結核性抗酸菌感染症のうち *M. avium* もしくは *M. intracellulare* による感染の占める割合が多い。両者は、臨床経過、菌の生化学性状が似通っており、*M. avium complex* (MAC) 感染症と称している。肺 MAC 症の診断は日本結核病学会が2008年診断に関する指針を発表しており²⁾、それに基づいて診断がなされる。治療については2008年に暫定であるが、日本結核病学会が2012年に肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解を改訂し⁴⁾、これに沿って治療が行われている。それによると肺 MAC 症患者は、一般的には単剤による治療では効果は薄く、耐性菌の出現を防止することを目的に clarithromycin (CAM), ethambutol (EB), rifampicin (RFP) の3剤、重症時には streptomycin (SM) を加える4剤による多剤併用療法を行う。また、菌陰性化後約1年をめどに使用継続することとなっている。

このように治療が1年以上と長期に亘ることにより、EBによる視神経障害、RFPによる肝障害、CAMによる胃腸障害などの副作用が出現しやすくなる⁵⁾。また、疾患の進行が緩徐であり本人の自覚症状に乏しい患者が多く、患者が副作用を恐れ、治療を希望しないこともよく経験される。また、治療を開始して奏効が得られた症例でも、治療終了後に再発することもよく経験される。このように MAC 症の治療には問題点が多い。

我々は肺 MAC 症の臨床上的増悪因子を特定することにより、MAC 症の臨床における経過の判断材料になるのではないかと考えた。当院における肺 MAC 症症例をレトロスペクティブに解析し、増悪因子を検討した。

対象患者，方法

カルテを使用しレトロスペクティブに解析した。2000年1月から2010年12月31日までに福岡大学病院呼吸器内科を受診し、日本結核病学会の診断基準²⁾を満たし、肺 MAC 症と診断され、3年以上経過を追跡できた症例を対象とした。HIV感染者は除外した。

増悪例、非増悪例に分類し、また増悪群の中で、疾患による死亡、対象疾患に対し専門的な治療のため転院を余儀なくされた症例を予後不良例と定義した。

増悪群とは治療の有無にかかわらず肺 MAC 症診断後3年目の胸部X線で陰影が診断当初と比べ増悪した症例と定義した。非増悪群とは治療の有無にかかわらず経過観察中に陰影が診断当初と比べ不変もしくは改善した症例と定義した。症状については本人の主観が多く含み判定に困難なことから今回、2群に分類する際には考慮しなかった。

肺 MAC 症診断時の年齢、胸部X線画像、胸部X線での空洞病変の有無、肺 MAC 症診断後抗結核薬2剤以上を1年以上処方された化学療法施行歴、肺 MAC 症診断後3年間で初回治療後の抗結核薬2剤以上での化学療法施行歴、診断時の喀痰塗抹で *M. avium*, *M. intracellulare* のいずれ、もしくは両方が陽性、診断時の採血結果（白血球数〈WBC〉、血清総蛋白〈TP〉、血清アルブミン値〈Alb〉、血清総ビリルビン値〈T-bil〉、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〈AST〉、アラニンアミノトランスフェラーゼ〈ALT〉、C反応性蛋白〈CRP〉）を比較検討した。

統計は、2×2表に対してはオッズ比と95%信頼区間を用いて群間比較を行った。計量値については Mann-whitney U 検定で群間比較を行った。統計解析には Stat Flex ver6 を用いた。検定有意水準は5%とした。

結 果

2000年1月から2010年12月31日まで日本結核病学会の診断基準を満たし、MAC 症と診断された47症例について検討した。男性は8例で女性39例と女性が多く、年齢の中央値は64歳（36 - 89歳）だった。胸部X線画像所見の検討により、増悪群が9例（そのうち予後不良例は3例）、非増悪群は38例だった。肺 MAC 症診断確定時の菌種は *M. avium* が35症例、*M. intracellulare* 8例、両菌種とも認められたのが4例だった。

増悪群と非増悪群にわけ、年齢、性差、空洞病変の有無、化学療法施行歴、2回以上の化学療法施行歴、診断時の喀痰塗抹陽性の有無などについて検討した。結果を表1に示す。年齢、性差については特に両群間に差は認めなかった。増悪群では、より多く抗菌薬化学療法を施行しており、特に2回以上化学療法で治療を行っていた。また、画像所見で空洞形成を多く認め、診断時の喀痰の塗抹陽性例が多く認められた。次に診断時の採血結果について表2に示す。両群間に有意差は認められなかった。また、菌種による検討を表3に示す。MAC 症と診断し

表 1 肺 MAC 患者の患者背景

	増悪群 (n=9)	非増悪群 (n=38)	オッズ比 (95% 信頼区間)
男性	2	6	1.52 (0.25-9.1)
空洞病変	4	3	9.33 (1.92-45.3)
化学療法歴	8	15	11.2 (1.72-72.5)
2回以上化学療法歴	5	6	6.67 (1.54-28.9)
喀痰塗沫陽性	7	12	7.58 (1.59-36.2)
			P 値
年齢	62	64	0.47

た 47 例から *M. avium* と *M. intracellulare* の両菌種を検出した 4 例を除外し、*M. avium* 群と *M. intracellulare* 群を比較した。症例数が少なく、検討ができない項目もあるが、両群間では特に臨床上的増悪についての差異は認められなかった。

Key drug である Clarithromycin (以下 CAM) の感受性については、増悪群は 3 例、非増悪群は 8 例検査していたが、中央値は 0.25 (0.06-2) $\mu\text{g/ml}$ で、全例感受性を認めた。

予後不良群は 3 例であり、1 例が治療中に死亡し、2 例が症状進行のため転院した。1 例が男性で、3 例中 2 例が空洞病変を有していた。3 例とも抗結核療法による肺 MAC 症診断時化学療法を受けており、うち 2 例が肺 MAC 症の増悪を認め 2 回以上抗結核療法による化学療法を行っていた。

考 察

今回の検討では、肺 MAC 症の臨床上的増悪因子として、①空洞病変、②喀痰塗沫陽性例、③化学療法の施行歴、特に 2 回以上化学療法を行ったことが明らかになった。今までにも予後因子の報告はあるが、予後不良の定義が異なっており比較が困難である。生命予後についてその寄与因子を比較検討する研究が一般的であるが、肺 MAC 症の予後は 5 年死亡率 5.4%⁶⁾と良好であり、当院の検討でも肺 MAC 症による死亡は 1 例とさらに少ない状況であり検討が困難であった。

死亡例と生存例を比較検討した、原田らの報告では、1) 治療開始時重症、2) 発症時高齢、3) 空洞を有する結核類似型、4) 二次感染型が予後不良因子として挙げられている。奥村ら⁹⁾は Body Mass Index (BMI)、空洞病変あり、受診の遅れを予後因子として指摘し、特

表 2 肺 MAC 患者の採血データ

	増悪群 (n=9)	非増悪群 (n=38)	P 値
WBC /mm ³	5700 (4400-7000)	5400 (3200-5400)	0.81
TP mg/dl	7.6 (6.9-8.1)	7.45 (3.2-8.9)	0.19
Alb mg/dl	3.9 (3.6-4.3)	3.95 (3.2-4.4)	0.88
T-bil mg/dl	0.5 (0.1-0.7)	0.7 (0.4-1.3)	0.39
AST IU/L	23 (17-31)	21 (13-70)	0.79
ALT IU/L	15 (8-26)	14 (5-35)	0.82
CRP mg/dl	0.4 (0.1-1.1)	0.1 (0-3.1)	0.60

中央値 (最低 - 最大)

表 3 肺 MAC 症の菌別の検討

	<i>M. avium</i> (n=35)	<i>M. Intracellulare</i> (n=8)	オッズ比 (95% 信頼区間)
男性	7	0	計算不能
空洞病変	5	0	計算不能
化学療法	17	3	1.57 (0.33-7.5)
増悪群	6	2	0.62 (0.1-3.81)

に男性は症状が進行してから受診する傾向にあったと報告している。初診時の%肺活量低値、排菌量不変、胸部X線上両側性病変のあるものが予後不良因子という報告^{10,11)}もある。一方、6カ月間に排菌陰性化した群と持続した群の比較として、排菌持続群では比体重、血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値などの栄養状態を示す因子が有意に低下していたと報告されている¹²⁾。また、進行例は高齢者、やせ型が多く、CRP、赤沈、CA19-9が高値を示した¹³⁾。

このように以前の報告では、予後不良の定義が異なり、一概に比較することは困難と考えられる。本検討では血清Alb値やBMIの栄養状態、年齢について有意差は認められなかった。ただ、空洞病変は予後不良因子として認められた。これは、多くの報告でも記載されている。結核病学会基準型¹⁴⁾で判断している報告で、有空洞のI型+II型(非広範空洞型)は全例I型またはII型のままで推移し、一方非空洞のIII型ではI型、II型に移行したものはなかったという報告¹⁰⁾もある。増悪するかどうかの判断材料として重要視される所見と考えられた。

本研究では初診時の菌の排菌量が多い症例、特に塗抹陽性例が臨床上の増悪因子のひとつであった。現在の肺MAC症診断に関しては塗抹、培養を含む菌量については考慮されていない。理由として2007年のATS/IDSA基準との整合性のためと、菌量そのものは非結核性抗酸菌の場合、特に前処理による影響が大きいこと、液体培地の普及で培養菌量報告がないため³⁾とされている。また、死亡にかかわる予後不良因子について我々の検索した限りでは、排菌量が予後不良因子であるという論文報告を見出せなかった。しかし、第88回日本結核病学会総会特別講演ですぐに治療すべき症例として結節・気管支拡張型症例でも病変の範囲が一側肺の1/3を超える症例、気管支拡張病変が高度な症例、塗抹排菌量が多い症例、血痰・咯血症状を呈する症例¹⁶⁾があげられている。

抗菌薬化学療法実施症例、特に複数回実施した症例が予後不良因子だった。これらの症例は臨床経過不良のため、治療が必要になったものと推測される。抗菌薬化学療法そのものが増悪因子というより、肺MAC症増悪のため抗菌薬化学療法が施行されたという結果によるものと考えられ、後ろ向き研究の限界と考えられた。

本研究には限界が存在する。1) 後ろ向き検討であること、2) 症例数が少ないこと、3) 観察期間が短いことが問題である。1)、2)については、今後症例数を増やし、前向き研究を行うことを検討している。3)の理由として、当院の対象疾患患者は、高齢で多くの合併症を有し、免疫抑制薬の治療を受けている方が多く、長期に観察できる症例が少ないためである。しかし、空洞や気管支拡張のない、病変の広がりが学会分類の病変広がり度1に相当する患者では診断時と比べ5年以降から

増悪し、また治療した症例も改善しても経年的に増悪したと¹⁷⁾の報告が有り、本研究で非増悪群とした症例もその後の経過では増悪群になることも考えられる。

本研究から、空洞病変を有した症例もしくは塗抹陽性の症例は臨床上の増悪因子と考えられた。これらの症例では慎重に経過を観察すべきであると考えられた。

引用文献

- 1) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 鈴木克洋: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸 24: 106-109, 2005.
- 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: 肺非結核性抗酸菌感染症に関する指針 結核 83: 525-526, 2008.
- 3) 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— 2008 暫定 結核 83: 731-733, 2008.
- 4) 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 改訂 結核 87: 83-86, 2012.
- 5) Richard H, James B, Maureen P, Bernard L, Mary B, Larry M, Harold CS, Stephen F, Princy K, Ralph R, et al: Tolerance and Pharmacokinetic Interactions of Rifabutin and Clarithromycin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 42: 631-639, 1998.
- 6) Makoto H, Noboru T, Tetsu Ki, Yousuke M, Tsutomu Y, Yutaka S: Prognostic Factors of 634 HIV-Negative Patients with Mycobacterium avium Complex Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 185: 575-58, 2012.
- 7) 中川拓, 小川賢二: MAC菌遺伝子研究 結核 87: 433-439, 2012.
- 8) 日本結核病学会編: 非結核性抗酸菌症診療マニュアル 医学書院 2015.
- 9) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 江森幹子, 加治木章, 北原義也, 高本正祇, 石橋凡雄: 肺MAC症の死亡例の臨床的検討 5年以上経過を観察した生存例と対比して 結核 77: 709-716, 2002.
- 10) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 吉山崇, 吉森浩三, 水谷清二, 杉田博宣, 吾妻安良太, 工藤翔二: 肺Mycobacterium avium complex (MAC) 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張型, その発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討 日本呼吸器学会雑誌 44: 3-11, 2006.
- 11) 和田雅子, 片桐史郎, 佐藤瑞枝, 杉田博宣, 松崎正子,

- 青木正和：本院における非定型抗酸菌症死亡 23 例の臨床的研究. 結核 60：193-194, 1985.
- 12) 岡村英生, 塚口勝彦, 生野雅史, 小林厚, 福岡篤彦, 竹中英昭, 山本智生, 岡本行功, 夫彰啓, 吉川雅則：肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討—栄養障害との関連—. 結核 74：341-345, 1999.
- 13) Yoshitaka Y, Keishi K, Akemi T, Hiroshi Y, Takayuki H, Shusuke S: Markers Indicating Deterioration of Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1851-1855, 1999.
- 14) 日本結核病学会病型分類委員会：日本結核病学会の肺結核症 X 線分類. 結核 34：885-888, 1959.
- 15) 杉崎勝教, 瀧川修一, 河野宏, 大津達也, 菊池博：Mycobacterium avium complex (MAC) 症における難治化要因の検討. 医療 65：321-325, 2011.
- 16) 小川賢二：MAC 症克服への展望. 結核 88：113-114, 2013.
- 17) 市木拓, 渡邊彰, 植田聖也, 佐藤千賀, 阿部聖裕：病変軽微な肺 Mycobacterium avium complex 症の長期経過 胸部 X 線写真での検討 日本呼吸器学会雑誌 186：51：182-186, 2013.
- (平成 28. 4. 9 受付, 平成 28. 7. 1 受理)
- 「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」