

当院における肺 *Mycobacterium abscessus* 症の臨床的検討

大阪赤十字病院呼吸器科

長野 宏昭 網谷 良一 岡本 菜摘
吉田 真教 多木 誠人 花岡 健司
中村 保清 吉村 千恵 西坂 泰夫

(平成 25 年 1 月 7 日受付)

(平成 25 年 6 月 14 日受理)

Key words: Pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection, clinical course, treatment, surgical resection

要 旨

我々は、大阪赤十字病院において 2008 年 1 月～2012 年 6 月までの期間の中で、呼吸器検体から *Mycobacterium abscessus* が検出され、日本結核学会の診断基準をもとに肺 *M. abscessus* 症と診断した 11 症例に対して、患者背景、画像所見、治療および臨床経過、予後に関して retrospective に検討した。患者年齢は 44 歳から 80 歳で中央値は 62.7 歳であった。11 症例全例が女性であった。喫煙歴のある患者は 2 例 (18%) であった。基礎疾患を有する患者は、MAC 症 5 例 (45.4%)、気管支拡張症 3 例 (27.2%)、陈旧性肺結核 3 例 (27.2%) と肺に基礎疾患を有する患者が多かった。画像所見では、粒状結節影 10 例 (90.9%)、気管支拡張 7 例 (63.6%)、空洞性病変 4 例 (36.4%)、浸潤影 4 例 (36.4%) であった。治療に関しては、抗菌薬治療を行った患者は 7 例 (63.6%)、無治療経過観察中の患者が 4 例 (36.4%)、抗菌薬投与に外科手術を併用した患者が 1 例 (9%) であった。臨床経過については、7 例 (63.6%) の患者は著変なく、画像所見の悪化を認めた患者は 4 例 (36.4%) であったが経過中に死亡した患者は認められなかった。

過去の文献では、*M. abscessus* 症はやや女性に多い傾向であるが、当院の調査では全員が女性患者であった。基礎疾患に関しては肺非結核性抗酸菌症に合併した症例が 5 例認められ、この 5 例はすべて、はじめは *M. abscessus* 以外の非結核性抗酸菌が検出されており、その経過中に *M. abscessus* が新たに検出され診断に至った。臨床経過に関しては、治療介入後も急速に陰影が拡大し、外科手術に踏み切った 1 例がある一方で、初診時から無治療にて経過観察しているが数年の経過を経てもほとんど病変の増悪を認めない症例が数例存在しており、症例間で差異が認められた。経過が極めて緩徐な一群が存在している可能性があり、予後に関する新たな知見と考えられた。治療に関しては、薬物治療単独での完治は困難である一方で、大量排菌源となる粗大病変を手術で摘除することにより病勢の進行を抑制することが可能であり、手術と化学療法を組み合わせた集学的治療が重要と考えられた。

[感染症誌 87: 726~731, 2013]

序 文

我が国では、非結核抗酸菌症の罹患率が増加傾向を示している。非結核抗酸菌症の原因菌は環境中に生息する菌種の違いを反映し、地域や国により起炎菌種の違いが見られる。我が国では *Mycobacterium avium* complex が約 70%、*Mycobacterium kansasii* が約 20% で残りのほとんどを迅速発育菌による感染症が占めている。肺 *Mycobacterium abscessus* 症は Runyon 分類の 4 群に属し、非結核性抗酸菌症の中でも比較的稀な疾

患であるが、治療に抵抗性を示し、臨床的に難治することが多い¹⁾。近年われわれは、*M. abscessus* による肺感染症を経験するようになってきたため、その臨床像を過去の報告例とも比較しながら検討したので報告する。

対象と方法

対象は当院において 2008 年 1 月～2012 年 6 月までの期間の中で、呼吸器検体から *M. abscessus* が検出(小川培地にて発育したコロニーが 1 個以上あれば培養陽性とした)され、日本結核学会の診断基準をもとに肺 *M. abscessus* 症と診断した 11 例である。菌種の同定

別刷請求先: (〒904-2293) 沖縄県うるま市宮里 281 番地
沖縄県立中部病院呼吸器内科 長野 宏昭

Table 1 Pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease experienced in our hospital.

Case	Age/ Sex	Smok- ing	Other Lung Disease/ Organism	Symptom	Diagnostic methods	Radiological findings	Therapy/duration	Follow- up	Prognosis
1	56/F	Never	Bronchiectasis	Cough, Sputum	Sputum	Small nodular, Cavity	CAM, LVFX, INH, RFP, EB (4 years)	5 years	Worsened
2	77/F	Never	Healed tuberculosis/ <i>M. kansasii</i>	Hemoptysis	Sputum	Small nodular, Bronchiectasis, pleural thickening	—	4 years	Not changed
3	60/F	Current	—	Hemoptysis, Fever	Sputum	Small nodular, Cavity, Bronchiectasis	CAM, LVFX, RFP, AMK, IPM/CS (5 years), Operation	5 years	Improved
4	57/F	Never	Healed tuberculosis/ <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	Cough, Fever	Sputum	Small nodular, Cavity, Infiltra- tion shadow	CAM, LVFX, EB, AMK, IPM/CS, FRPX (3 years)	20 years	Worsened
5	44/F	Current	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>H. influenzae</i>	Fever	Bronchos- copy	Small nodular, Bronchiectasis	CAM, LVFX, RFP, EB, KM (2years)	6 years	Not changed
6	62/F	Never	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	Cough, Fever	Sputum	Small nodular, Bronchiectasis	CAM, LVFX, RFP, EB, AML, AZM, FRPM (6 years)	14 years	Not changed
7	74/F	Never	—	Hemoptysis	Sputum	Small nodular, Bronchiectasis	—	5 years	Not changed
8	63/F	Never	—	Cough, Sputum	Sputum	Small nodular, Cavity, Infiltra- tion shadow	—	4 years	Not changed
9	80/F	Never	Bronchiectasis	Cough, Hemoptysis	Sputum	Small nodular, Reticular opacity, Infiltration shadow	CAM, LVFX (4 years)	4 years	Not changed
10	64/F	Never	<i>M. avim</i>	Cough, Sputum	Sputum	Smaal nodular, Bronchiectasis	—	5 years	Not changed
11	53/F	Never	Healed tuberculosis/ <i>M. intracellulare</i>	Cough, Hemoptysis	Sputum Gene analysis	Bronchiectasis, Infiltration shadow	CAM, LVFX, RFP (2 years)	10 years	Worsened

CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin, INH: isoniazid RFP: rifampicin, EB: ethambutol, AMK: amikacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, FRPM: faropenem

に関しては、当院では小川培地に発育した菌株を SRL に委託し DDH 法によって菌種同定を行った。また、症例 11 については、DDH 法にて菌種同定を行ったのちに、菌株を近畿中央胸部疾患センターへ送り同施設にて遺伝子解析および薬剤感受性検査を行った。これら 11 例に対して背景因子、画像所見、治療および臨床経過、予後に関して retrospective に検討した。画像所見に関してはレントゲン、HRCT を含む胸部 CT を全例に施行して評価した。臨床経過については画像所見（主にレントゲン、CT）、喀痰塗抹、培養検査の結果をもとに行った。フォローアップはレントゲン、喀痰塗抹、培養検査にて行われ、各症例のフォロー期間は 4 年～20 年であった。

結 果

11 症例のまとめを Table 1 に示す。性別は女性が 11 例と全例が女性患者であった。患者年齢は 44 歳から 80 歳で中央値は 62.7 歳であった。喫煙歴のある患者は 2 例（18%）であった。基礎疾患を有する患者は 9 例（81.8%）であり、MAC 症 5 例（45.4%、菌種は *M. avium* が 4 例、*M. intracellulare* が 4 例）、気管支拡張

症 3 例（27.2%）、陈旧性肺結核 3 例（27.2%）と肺に基礎疾患を有する患者が多かった。MAC 症の 5 例に関してはすべて *M. abscessus* が検出される以前に診断されており、4 例には MAC 症に対して化学療法が先行して行われており、*M. abscessus* が検出された時点では MAC は培養陰転化していた。画像所見では、tree-in-bud sign を伴う粒状結節影 10 例（90.9%）、気管支拡張 7 例（63.6%）、空洞性病変 4 例（36.4%）、浸潤影 4 例（36.4%）であった。診断方法としては、異なる 2 回の喀痰培養検査からの *M. abscessus* を検出した患者が 10 例、気管支洗浄液から菌が証明された患者が 1 例であった。治療介入に関しては、抗菌薬治療を行った患者は 7 例（63.6%）、治療期間は 2～6 年間であった。また無治療経過観察中の患者が 4 例（36.4%）、抗菌薬投与に外科手術を併用した患者が 1 例（9%）であった。臨床経過については、7 例（63.6%）の患者は著変なく、画像所見の悪化を認めた患者は 4 例（36.4%）であった。症例 3 に関しては、経過中に喀血が頻回となり、画像所見も増悪傾向となり、診断から約 1 年半後に外科手術を施行（右肺全摘術）し、

Fig. 1 Chest X-ray, and chest computed tomography scan findings on the first visit in case 3.



Fig. 2 Chest X-ray, and chest computed tomography scan findings at one year after the first visit in case 3.



その後は菌陰転化を維持しており、画像所見および臨床症状も著明に改善している (Fig. 1~4)。また症例 11 に関しては、DDH 法にて *M. abscessus* が同定されたのちに、菌株を近畿中央胸部疾患センターへ輸送し、遺伝子解析および薬剤感受性検査を行った。結果は *M. massiliense* であり、CAM 耐性を獲得していたが *erm41* 遺伝子の誘導は認められなかった。経過中に死亡した患者は認められなかった。

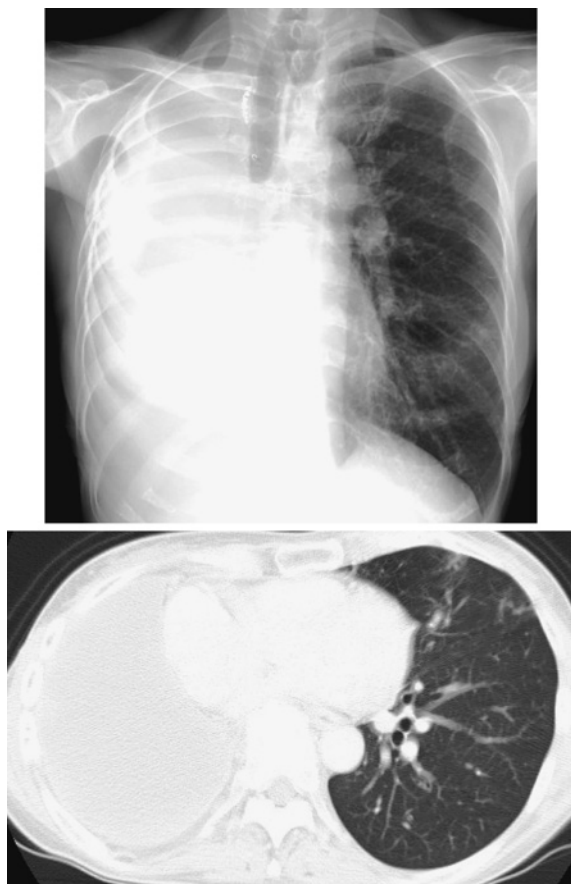
考 察

疾患としての抗酸菌症の最大の起炎菌は結核菌であるが、一般に結核菌の罹患率は年々減少傾向にある。一方で非結核抗酸菌症の罹患率は増加傾向を示している。非結核抗酸菌症の原因菌は環境中に生息する菌種

の違いを反映し、地域や国により起炎菌種の違いが見られる。我が国では *M. avium* complex が約 70%、*M. kansasii* が約 20% で残りのほとんどを迅速発育菌による感染症が占めている²⁾。迅速発育菌による肺感染症の病態は、1993 年の Griffith らの review によると、約 80% は *M. abscessus* で、画像所見は両側上葉の浸潤影、小結節影、気管支拡張所見を認める例が多いが、空洞形成は少ないとされている。また、自然経過に関しては、継時的変化に乏しい症例から急速に進行する例まで幅があるとされる¹⁾。

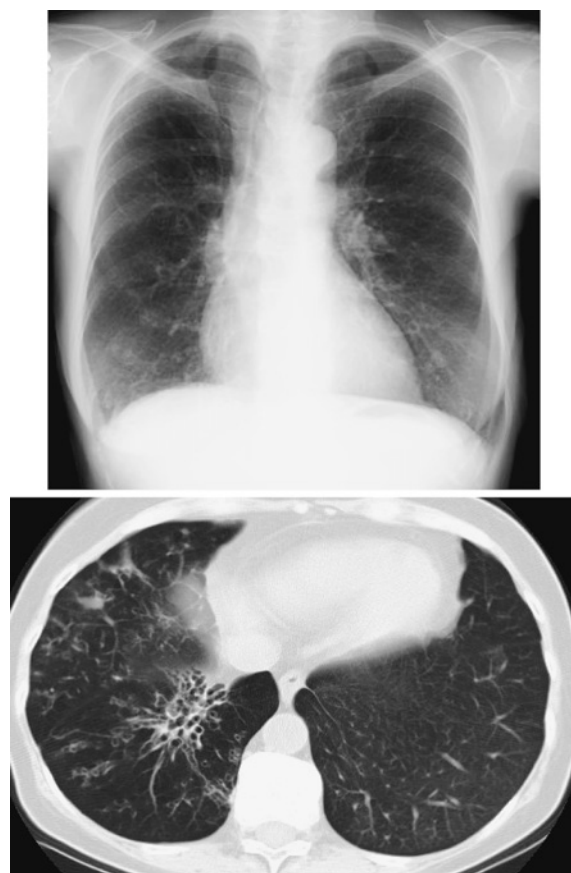
今回の調査では、11 例すべてが女性患者であった。過去の国内外の文献を参照すると、患者はやや女性に多い傾向があるが、男女の比率がこれほど明確に異なる報告は、当施設以外には認められなかった¹⁾³⁾。当院

Fig. 3 Chest X-ray, and chest computed tomography scan findings after a right pneumonectomy in case 3.



では、今回のスタディを行った期間以外で2例の男性患者が認められており、調査期間中に女性患者が偶然重なった可能性がある。*M. abscessus* 感染症は肺に基礎疾患を有する患者に多く発症することは以前より報告されていたが¹³⁾、今回の調査では特にMACなどの肺非結核性抗酸菌症に合併した症例が5例認められた。この5例はすべて、はじめは*M. abscessus* 以外の非結核性抗酸菌が検出されており、その経過観察中や治療中に*M. abscessus* が新たに検出され確定診断に至っている。従って*M. abscessus* の画像所見を検討する際には、他の非結核性抗酸菌症との合併例が多いことも念頭に置く必要がある。また、他の非結核性抗酸菌症の治療期間中に自覚症状や画像所見の明らかな増悪を認めた場合には、起炎菌の交代が生じていないかを確認する目的で、喀痰検査や気管支鏡検査を再度施行することも重要であると考え、臨床経過に関しては、初診から約1年間で急速に陰影が拡大し、抗菌薬治療に反応せず外科手術に踏み切った1例がある一方で、初診時から無治療にて経過観察しているが、数年の経過を経てもほとんど病変の増悪を認めない症例も

Fig. 4 Chest X-ray, and chest computed tomography scan findings on the first visit in case 7.



数例存在している。このように臨床経過については症例間で著しい差異が認められた。これに関しては、第一に*M. abscessus* が他の気道感染症にコロニーゼーションしている可能性が考えられた。しかし、*M. abscessus* のみが検出された5症例について検討してみたところ、2症例は病変の比較的急速な悪化を認めたが、3例では4~5年のフォロー期間中にほとんど著変はなく、やはり症例間でかなり異なる経過であった。画像的には不変群では空洞の形成がみられた症例が7例中1例と少数であった。

症例間での臨床経過の差異については*M. abscessus* の遺伝子型の違いが影響している可能性も考えられる。近年の報告では*M. abscessus* は3種の近縁種、すなわち*M. abscessus sensu stricto*, *M. massiliense*, *M. bolletii* に分類され、それぞれの菌種によって臨床経過や薬剤感受性が異なる可能性があることが示唆されている⁴⁵⁾。Go-Eun Choiらは*M. abscessus* 感染症においてCAMはerm41遺伝子発現を誘導しAZMよりも耐性化が強くなる一方で、*M. massiliense* はCAM, AZMともに良好な感受性を示したと報告している。ただし多くの市中病院では16SrRNA検査が行えないため、実際にこれらの菌種を区別することは困難であ

る⁴⁾。症例間で臨床経過が異なる他の理由としては、菌に対する宿主側の免疫応答の差異や、土壌など自然界に存在する抗酸菌への暴露環境の違いなども考えられるが、それらを十分に証明する根拠に乏しく、現時点では推測の域を出ない。いずれにせよ、過去の文献では治療にて改善した症例、あるいは増悪を来した症例の報告が大部分であるが、無治療にて長期間増悪を認めない症例の報告はほとんど見当たらなかった。増悪を来さない症例群の報告が今まで乏しかった理由としては、経過が極めて緩徐であり自覚症状にも乏しいため、患者が通院を中断してしまうか、医師側もフォローを終了してしまった結果、確定診断にまで至らなかった可能性が考えられる。

今回の調査結果は *M. abscessus* の予後に関して新たな見解を示している可能性があり、今後さらなる症例の蓄積および検討が必要と考えられる。

M. abscessus 感染症の治療に関しては、AMK, ceftioxin, IPM/CS, ニューマクロライド (CAM および AZM) に対して感受性を示し^{6)~9)}、これらの薬剤を数カ月間 (約 4~6 カ月) は併用していくことが 2007 年の ATS ガイドラインでは推奨されている³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、ceftioxin は本邦では市販されておらず、さらに経口薬剤は CAM のみであり、他の薬剤は注射剤であるため、長期投与は患者の QOL を障害するため困難を伴うのが現状である。ATS ガイドラインでは、根治的な治療は病巣部を外科的に切除するしかないことも記載されている¹¹⁾¹²⁾。自験例では、内科的治療に加えて外科手術を併用し、菌陰転化と病勢のコントロールが得られた 1 例を経験した。この症例では、初診時より両側肺に病変を認め、薬物療法を約 1 年間継続したが、右空洞病変の増悪を認め、コントロール困難な喀血症状を繰り返したため、治療開始から約 1 年後に空洞病変を有する右肺の全摘手術を行った。術後は喀痰培養にて菌陰転化が得られ、血痰症状も消失し、左下葉に陰影が残存するものの術後 3 年以上経過した現在も著変なく経過している。どの時点で外科手術に踏み切るかに関しては明確な基準は存在しないが、従来は外科手術を根治的な治療と位置付けていたため、他肺葉あるいは両側肺に活動性病変がある症例は手術適応になりにくい傾向があった。しかし、近年大量排菌源となる粗大病変を摘除することにより、一過性に病勢の進行抑制が得られるケースが少なからずあることが認識されつつある¹²⁾¹³⁾。*M. abscessus* 感染症は前述の通り、薬物治療単独での治療には限界があるため、今後、病勢コントロールおよび根治目的での病巣切除を検討してゆくことも重要と考えられた。

本調査にご協力いただきました、国立病院機構近畿

中央胸部疾患センターの吉田志緒美先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr : Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1271—8.
- 2) 小牧千人, 丹羽 崇, 辰岡浩樹, 春日井敏夫, 池田庸子 : 外科的切除を加えた肺 *Mycobacterium abscessus* 症の 1 例. *日呼吸会誌* 2011 ; 49 (5) : 383—7.
- 3) 小橋吉博, 岡三喜男 : *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の臨床的検討. *結核* 2010 ; 85 (1) : 1—6.
- 4) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, *et al.* : Clinical Significance of Differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 405—10.
- 5) Choi Go-Eun, Shin SJ, Won CJ, Min KN, Oh T, Hahn MY, *et al.* : Macrolide Treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Infection and Inducible Resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 186 : 917—25.
- 6) 伊藤邦彦, 橋本健一, 尾形英雄 : Cephem 薬および Carbapenem 薬の臨床分離株 *M. abscessus* に対する感受性. *結核* 2003 ; 78 (9) : 587—90.
- 7) 田川暁大, 池原邦彦, 西山晴美, 粒来崇博, 篠原 岳, 草野楊子, 他 : *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の 1 例. *日呼吸会誌* 2003 ; 41 (8) : 546—50.
- 8) 青野昭男, 鹿住祐子, 前田伸司, 東 由桂, 土屋滋夫, 岩本朋忠, 他 : 結核菌群用同定キットで陽性を示した非結核性抗酸菌について. *結核* 2010 ; 85 (5) : 461—4.
- 9) 西澤依小, 藤村政樹, 田上敦朗, 阿保未来, 本城千裕, 安井正英, 他 : 薬剤感受性検査結果と臨床経過に乖離を認めた *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の 2 例. *日呼吸会誌* 2005 ; 43 (4) : 241—6.
- 10) Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL : Clinical and Microbiologic Outcome in Patients Receiving Treatment for *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. 2011 ; 52 (5) : 565—71.
- 11) Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, *et al.* : Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. *Respiratory Medicine* 2011 ; 105 : 781—7.
- 12) 中島由槻, 菊池功次 : 肺非結核性抗酸菌症の外科治療. *結核* 2010 ; 85 (3) : 191—210.
- 13) 白石裕治 : 非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは. *結核* 2006 ; 81 (1) : 48—9.

A Clinical Study of Pulmonary *Mycobacterium abscessus* Infection

Hiroaki NAGANO, Ryoichi AMITANI, Natsumi OKAMOTO, Masanori YOSHIDA, Masato TAKI,
Kenji HANAOKA, Yasukiyo NAKAMURA, Chie YOSHIMURA & Yasuo NISHIZAKA
Department of Respiratory Medicine, Osaka Red Cross Hospital

Pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection is resistant to many antibiotics and is difficult to treat. We retrospectively analyzed the clinical characteristics of pulmonary infection due to *M. abscessus*. Eleven cases diagnosed as having pulmonary *M. abscessus* infection at Osaka Red Cross Hospital from January, 2008, to June, 2012 were enrolled in this study.

The average age of the 11 cases was 63 years (all were females). Nine cases showed underlying diseases, comprising 5 cases with *Mycobacterium avium* complex lung infection, 3 with old pulmonary tuberculosis, and 3 with bronchiectasis. The radiological examination revealed that 10 cases showed the small nodular type, 7 showed the bronchiectatic type, 4 showed a cavity lesion and 4 showed infiltrative shadows. A microbiological definite diagnosis was made from sputum in 10 cases and bronchial lavage fluid in one. As treatment for *M. abscessus* pulmonary infection, combined multi-drug chemotherapy was carried out in 7 of the 11 cases. No patients were successfully treated with antibiotics alone, whereas 4 patients had no exacerbation of radiological findings without any treatment. One patient received antibiotics including clarithromycin, amikacin and levofloxacin for 2 to 12 months following surgical excision and her sputum cultures have been maintained as negative over the long term. During the study, none of the 11 patients were known to have died.

In this study, we found that *M. abscessus* pulmonary infection is more common among females, and is found frequently in patients with *M. avium* complex lung infection. We also found that the clinical course of *M. abscessus* pulmonary infection was different among patients. We think this is because *M. abscessus* was shown to comprise three closely related species. *M. abscessus* is extremely difficult to eradicate, and surgical resection of localized disease or the main lesion or cavity may be significantly effective in preventing the progression of disease.