

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2014年3月12日放送

「非結核性抗酸菌症の診断と治療」

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 統括診療部長
鈴木 克洋

非結核性抗酸菌とは

非結核性抗酸菌とは結核菌以外の抗酸菌の総称で、2002年までは非定型抗酸菌と呼ばれていました。結核という病気が巨大な存在だったため、結

表1 病原性抗酸菌の分類

抗酸菌群		菌種	
遅速発育菌	結核菌群	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i>	
	非定型抗酸菌	I	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>
		II	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. goodii</i>
		III	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. nonchromogenicum</i>
迅速発育菌	IV	<i>M. fortuitum</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. thermoresistibile</i>	
培養不能菌		<i>M. leprae</i>	

非結核性抗酸菌とは
結核菌以外の培養可能な
抗酸菌の総称



2002年まで非定型抗酸菌
と呼ばれていた

NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

核菌以外の抗酸菌を非定型と呼んでいたわけです。しかし抗酸菌全体を眺めると、結核菌のみが異常で、それ以外の抗酸菌が普通だったので、名前が非結核性抗酸菌に変更された経緯があります。結核菌の異常さというのは、言うまでもなくヒトからヒトへと感染する事です。非結核性抗酸菌は土壌や水周りなどの自然環境に生息しており、ヒトからヒトへの感染は否定されています。従って非結核性抗酸菌による病気である非結核性抗酸菌症は、結核と異なり公衆衛生的な問題は全くなく、保健所への届け出も不要です。

非結核性抗酸菌は 100 以上の菌種があり、年々その数を増やしています。我が国で感染症が報告されている菌種に絞っても 30 以上となります。結核の罹患率が年々低下しているのに対して、非結核性抗酸菌症の罹患率は急速に増加していると推測されています。公衆衛生的な問題がないため推定値となりますが、結核の罹患率が 10 万対 16 程度に対して、非結核性抗酸菌症は 7 から 8 程度にまでなっていると推測されています。結核を扱わない一般の医療施設では、既に結核以上に多いとの実感をもっている先生方が多いのではないのでしょうか。

肺 MAC 症の診断

さて非結核性抗酸菌症の原因の約 80%は Mycobacterium avium complex が占めています。Mycobacterium avium complex は MAC マックと略されますので、以後マックと呼ぶことにします。一般の先生方は非結核性抗酸菌症として、MAC 症特に肺に局限した肺 MAC 症について言及される事が多いので、以後肺 MAC 症に絞ってお話することにします。

まず肺 MAC 症の診断です。自然環境から感染しますので、臨床検体から検出されても必ずしも感染症とは限らない点が結核との違いです。従って診断基準を満たす必要があります。今まで各種診断基準が提案されてきましたが、旧来のものは専門家向けの複雑な構成となっていました。先にも述べた通り、2000 年代後半になり肺 MAC 症が一般医家の先生方も経験する普通の病気となりましたので、2008 年結核病学会と呼吸器学会が合同で新たなシンプルな診断基準を定めました。その概要は肺 MAC 症らしい胸部レントゲンや CT 所見があり、喀痰であれば 2 回、気管支鏡検体であれば 1 回、MAC が培養されるといふものです。

肺 MAC 症らしい胸部レントゲンは、心臓の横の下肺野を中心とした小結節影や気管支拡張所見の多発ということになります。CT では中葉や舌区、また上葉を中心とした気管支拡張を伴う気道散布性の多発小結節影ということになります。このような画像は、50 歳以上の特に基礎疾患のない女性の肺 MAC 症患者に多くみられ、結

表 1 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）

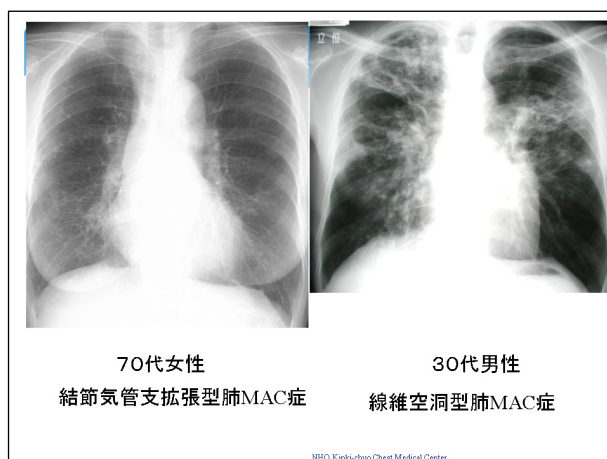
- A. 臨床的基準（以下の 2 項目を満たす）
1. 胸部画像所見（HRCT を含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。
但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
 2. 他の疾患を除外できる。
- B. 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか 1 項目を満たす）
1. 2 回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
 2. 1 回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
 3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、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。

以上の A, B を満たす。

2008年4月発表、結核病学会・呼吸器学会診断基準

NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

節・気管支拡張型と呼ばれています。近年急増しており、現在肺 MAC 症の多くがこのタイプです。一方旧来からある、肺尖や上肺野の空洞や浸潤影を中心とした結核と類似の画像を呈する肺 MAC 症は、線維空洞型と呼ばれています。このタイプは陳旧性肺結核、COPD、塵肺などの基礎疾患を持つ男性に多く認められますが、急増する結節気管支拡張型に押されて最近では目立たない存在となっています。



現在の診断基準には、症状はありませんので、症状なく検診のレントゲンなどで発見される例も珍しくありません。一般的な症状としては、慢性的な咳や喀痰、ある程度進行した症例では、微熱、全身倦怠感や体重減少などを訴える事もあります。結節気管支拡張型では、結核と比べて早期から血痰や咯血を生じやすく、血痰を主訴に来院されることもあります。症状がないか乏しい症例では、肺 MAC 症らしい画像所見があっても、喀痰から MAC が培養されないこともしばしばあります。その際は気管支鏡で積極的に診断を試みますが、それでも MAC が検出されない場合は、肺 MAC 症疑いまたは気管支拡張症の病名で経過観察する事になります。3 か月毎に胸部画像と喀痰検査を繰り返すと、MAC が複数回培養されて最終的に肺 MAC 症の診断となる例が多いようです。なお現在抗 MAC 抗体検査が健康保険で測定可能です。肺 MAC 症が疑わしい症例で、抗 MAC 抗体が陽性であれば、肺 MAC 症の可能性が高いと推測できます。しかし現在のところ診断基準は満たしていない点に注意が必要です。


肺 MAC 症の治療

次に肺 MAC 症の治療のお話をします。実は 2008 年まで、非結核性抗酸菌症に健康保険の適応のある薬剤は皆無であるという状態が続いていました。そのため学会としても正式な治療指針を提言しにくい状態だった訳です。2008 年になり、学会、製薬会社、厚労省などの努力でクラリスロマイシンとリファブチンが非結核性抗酸菌症の適応を承認され、引き続きリファンピシン、エタンブトール、ストレプトマイシンも適応が承認されています。やっと学会としても公式に化学療法の指針を提示できる事になりました。これ以後は、2012 年に結核病学会と呼吸器学会が合同で発表した「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」の内容に沿って治療の解説をします。

一番の疑問点は治療の開始基準となります。診断基準を満たしていることは当然です。しかし現在の診断基準は比較的ゆるやかで、症状がほとんどない軽症例でも診断されるため、全例治療する必要があるのかという疑問が生じるわけです。この背景としては現

在の化学療法の効果が弱く、結核のように完治が望めないという現実があります。一方副作用の頻度は高齢者では高くなります。肺 MAC 症が結核と異なり、他人に感染させる恐れが無い事、経過が結核以上に緩慢であることも背景となっています。

しかし健康保険で認められた薬剤があり、学会の公式見解が発表されている現在、診断基準を満たした例は化学療法するというのが原則となるでしょう。逆にある基準を満たした場合、化学療法をすぐには開始せずに、経過観察しても良いと判断します。その基準は公式には表明されていませんが、症状がないか軽い結節気管支拡張型の肺 MAC 症で、ある程度以上高齢者であり、画像所見が軽微であるというのが、大方の専門医の共通認識となっています。患者本人と家族に十分説明し、了解を得る必要があるのはいうまでもありません。

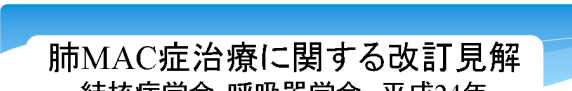


肺MAC症は診断基準を満たした段階
で化学療法を勧める事を原則とする

*しかし結節気管支拡張型の一部の
症例では無治療で経過観察しても
良い

NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

学会の見解で標準療法として推奨されているのは、クラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールの3剤の内服に、必要に応じてストレプトマイシンまたはカナマイシンの併用を行うというものです。クラリスロマイシンは一日 800 mg を分2で投与するのが標準で、体重が少ない場合 600 から 400 mg に減量します。リファンピシンは体重 1kg あたり 10 mg、エタンブトールは同じく 15 mg とし分1で投与します。これは結核の場合とまったく同じです。ストレプトマイシンまたはカナマイシンは体重 1kg あたり 15 mg 以下最大で 1000 mg を週に 2-3 回筋肉注射します。副作用が比較的少なく保険適応のあるストレプトマイシンを選択する医師が多いようです。ストレプトマイシンの併用はある程度以上重症例に対して行うのが普通の考え方です。



肺MAC症治療に関する改訂見解
結核病学会・呼吸器学会 平成24年

- RFP 10mg/kg(600mgまで)/日 分1
- EB 15mg/kg(750mgまで)/日 分1
- CAM600-800mg/日(15-20mg/kg)分1または分2(800mgは分2とする)
- 必要に応じ、SMまたはKM各々15mg/kg以下(1000mgまで)を週2回または3回筋肉注射

NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

適切な治療期間についてもはっきりしていません。米国の学会が推奨している喀痰培養陰性化から1年間というのもエビデンスがある訳ではなく、日本ではさらに長く治療した方が予後が良いとの報告もあります。現時点でははっきりとした事は言えませんが、やはり総計2年から3年の治療期間は必要と考えています。治療終了後、十分に経過観察し再燃が疑われた場合、すぐに化学療法を再開しなければならないことは当然です。

抗菌薬を3種類以上長期にわたり投与することになり、また患者が高齢者である事が

多いため、副作用対策には結核以上に注意する必要があります。一般的な副作用である、肝障害、腎障害、血液毒性、皮疹や発熱などのアレルギーに注意するのは言うまでもありません。またリファンピシンやクラリスロマイシンの薬剤相互作用にも配慮する必要があります。比較的頻度の高い副作用としては、クラリスロマイシンなどによる味覚障害や消化器症状があります。70歳以上の患者には、最初から3剤投与するのではなく、1週間ごとに一薬剤ずつ追加するとか、さらに半分の量から開始するなどの配慮が必要です。ついで血液毒性や肝機能障害も時に認められます。化学療法開始2-3か月間は定期的に血液検査をしておき、副作用がひどければ薬剤中止もやむを得ません。エタンブトールによる視力障害は、投与期間が長いため結核以上に注意しなければなりません。眼科でエタンブトール投与の可否を尋ねるとともに、投与中は定期的に眼科を受診してもらいます。さらに本人にも毎朝片目で新聞の字を読む習慣をつけてもらい、字が読みにくい、色彩がおかしい、視野狭窄や暗点が疑われる場合には、ただちにエタンブトールを中止し、眼科で精査を受けるようにしっかり指導する必要があります。

本日は肺 MAC 症を中心に非結核性抗酸菌症の診断と治療の現状につき、お話ししました。健康保険の適応薬が増えたことなど、一定の進歩はありますが、治療に関してはまだまだあいまいな部分の多い疾患です。さらにエビデンスを積み重ね、学会としてより明確な治療指針を提示できるように努力していく所存でございます。