

●原 著

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—

市木 拓^a 渡邊 彰^b 植田 聖也^b 佐藤 千賀^b 阿部 聖裕^b

要旨：日本結核病学会分類の病変の拡がり 1 に相当し、空洞や気管支拡張像のない病変軽微な肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症 21 例の長期経過を胸部 X 線写真の変化をもとに検討した。診断時と比較した「悪化」例は 5 年後から増加し、8~10 年後には 66% となった。治療された症例では、治療後 1~2 年経過時には「軽度改善」「改善」例が 55% あったが、以後経年的に減少し、「悪化」例が多くなっていた。このような臨床経過を知り、治療するにはその効果を持続させる試みが必要である。

キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症, 胸部 X 線写真, 長期経過

Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease, Chest radiograph,
Long-term clinical course

緒 言

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症においては、化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がまだなく、臨床医の総合的な判断に依存する¹⁾とされている。本症の進行は一部を除いて緩徐である場合が多く、そのため病変が軽微な症例に対しては治療せず経過観察することも少なくない。しかし、その場合でも、予想される長期の経過について知っておくことは診療上有用と考えられるが、病変が軽微な症例の経過や予後に関する報告は少ない。そこで、胸部 X 線写真の経年的変化をもとに、主として画像所見の面から病変軽微な本症の長期経過、治療について検討した。

方 法

対象とした胸部 X 線写真での「病変軽微」な症例とは、病変の範囲が日本結核病学会分類の拡がり 1 に相当し、明らかな気管支拡張像や空洞を指摘できないものとした。初診時にこれらの所見を呈する肺 MAC 症例のうち、2000 年以降に国立病院機構愛媛病院で診断し、胸部 X 線写真の経過を 5 年以上観察できた 21 例、35~84 歳 (中

央値 68 歳)、男性 1 例、女性 20 例を対象とした。全症例の経過観察期間は、5 年：7 例、7 年：2 例、8~9 年：3 例、10 年以上：9 例であった。これらの症例の内訳は、診断時喀痰塗抹陽性：7 例に対し陰性または検査不能例：14 例、有症状発見：8 例に対し検診や他疾患経過中に偶然発見されたもの：13 例、治療を実施された症例：9 例であった。治療は、リファンピシン (rifampicin)、クラリスロマイシン (clarithromycin)、エタンブトール (ethambutol) の 3 剤で行われた症例が 6 例、以上の薬剤にストレプトマイシン (streptomycin) が併用された症例が 3 例あった。9 例すべてで 1~2 年間の治療が行われていた。

対象となる時点と比較した胸部 X 線写真の変化を呼吸器内科医 5 名が読影し、「改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「悪化」に分類した。「改善」「悪化」の判断の目安は画像をみて数秒以内に変化を判定できるもの、また「軽度改善」「軽度悪化」の判断はその変化の判定にそれ以上の時間を要したものとした。なお、これらの判定は臨床経過の情報抜きになされ、最も良い判定と最も悪い判定を除いた中間の判定を採用した。この方法による読影者間での判定の一致率は 86% であった。その判定を基に、胸部 X 線写真での「病変軽微」例の画像所見の推移を後ろ向きに検討した。

結 果

1. 全症例の胸部 X 線写真の経過 (Fig. 1)

全 21 症例のうち、診断時と比較した胸部 X 線写真が「悪化」と判断された症例の占める割合は 1 年後：19 例中 1

連絡先：市木 拓

〒791-0281 愛媛県東温市横河原 366

^a 独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター内科

^b 同 呼吸器内科

(E-mail: hiraich@ehime-nh.go.jp)

(Received 14 Sep 2012/Accepted 27 Nov 2012)

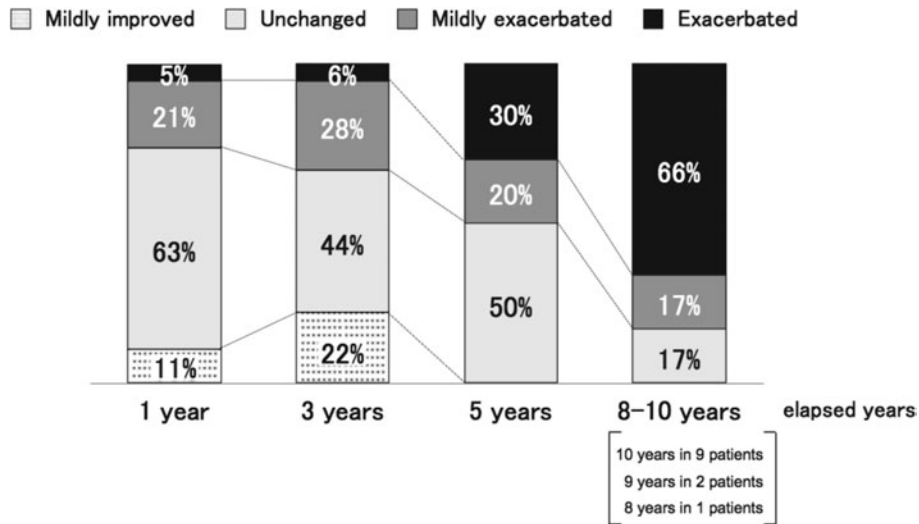


Fig. 1 Clinical course of the disease on chest radiographs of all patients (n=21).

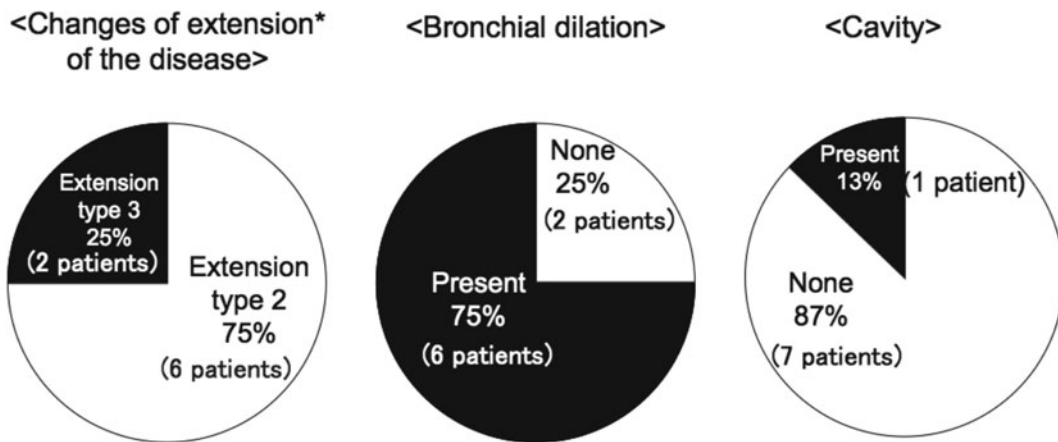


Fig. 2 Exacerbation seen on chest radiographs after 8 to 10 years (n=8). *According to the pulmonary tuberculosis classification specified by the Japanese Society for Tuberculosis

例 (5%), 3年後: 18例中1例(6%)であったが, 5年後: 20例中6例(30%), 8~10年後: 12例中8例(66%)と増加していた。そのうち10年経過例に限れば, 9例中8例(89%)が「悪化」例であった。

2. 悪化例の胸部 X 線写真所見 (Fig. 2)

次に, 8~10年後の胸部 X 線写真が「悪化」していた8例について, 診断時と比較した病巣の拡がりの変化, 空洞形成の有無, 気管支拡張像の有無を検討した。なお, 病巣の拡がりの判断については, 日本結核病学会病型分類を用いた。拡がりの拡大は全例でみられ, 拡がり2が6例, 3が2例であった。気管支拡張の出現が疑われたのは6例, なしと判断されたものが2例で, 空洞形成がみられたのは1例のみであった。

3. 8~10年後の症状の変化

診断時と比較した8~10年後の症状が改善していたも

のは1例, 不変もしくは判定不能8例, 悪化3例であった。呼吸不全など重篤な症例はなかった。

4. 発見動機, 塗抹所見による画像の経過 (Fig. 3)

検診や他疾患経過観察中に発見され, 喀痰の抗酸菌塗抹陰性であった10例(1例は5年目の画像比較で除外)と有症状発見例や喀痰抗酸菌塗抹陽性であった10例に分けて, 画像経過を検討した。

有症状発見例や初診時喀痰塗抹陽性であった10例のうち, 6例が経過観察中に治療を受けていた。5年目の胸部 X 線写真 (n=10) で「悪化」4例(40%), 「軽度悪化」1例(10%)であったが, 8~10年後 (n=6) にはそれぞれ4例(66%), 1例(17%)となった。

一方, 検診や他疾患経過中に発見された症例で初診時塗抹陰性であった10例のうち, 3例が経過観察中に治療を受けていた。5年目の胸部 X 線写真 (n=10) で「悪

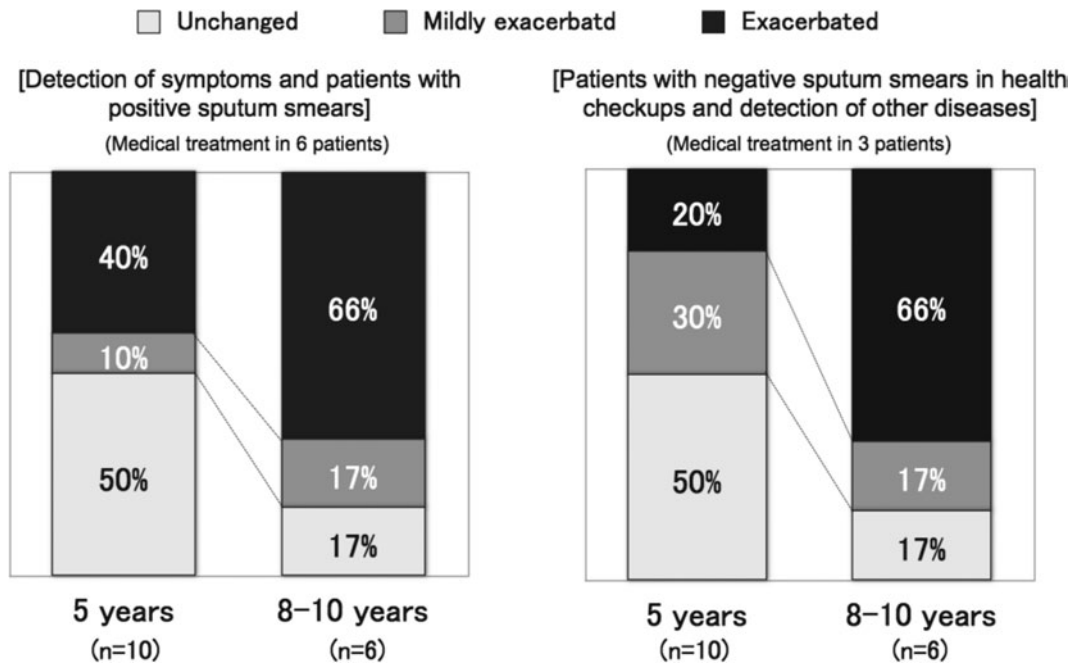


Fig. 3 Clinical courses of the disease on chest radiographs, based on detections of symptoms and sputum smear results.

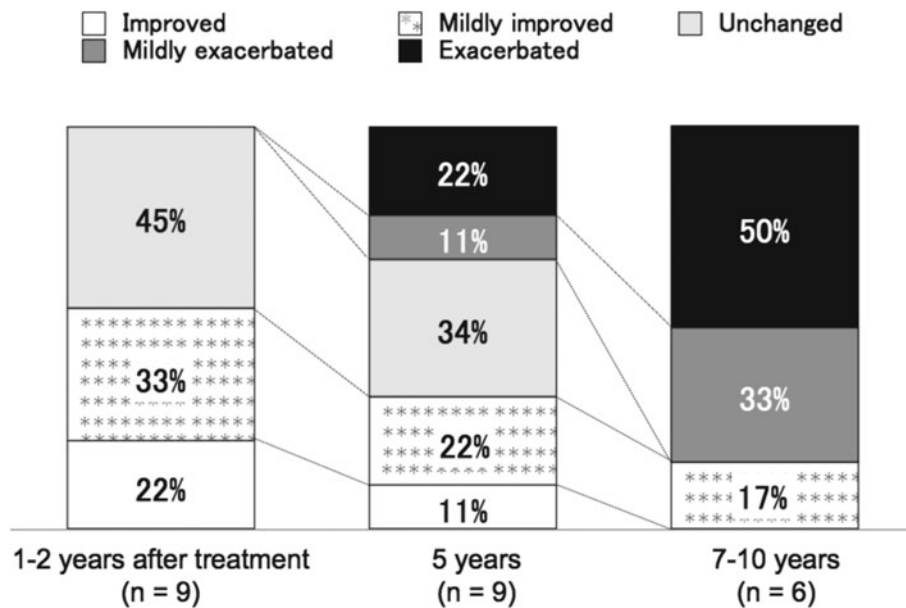


Fig. 4 Pulmonary changes detected on chest radiographs that were compared with those taken before treatment.

化」と判断された症例は2例(20%),「軽度悪化」が3例(30%)であったが、8~10年後(n=6)にはそれぞれ4例(66%),1例(17%)となっていた。

5. 治療前後での胸部X線写真の変化 (Fig. 4)

治療が胸部X線写真所見に与える影響について検討するために、治療例9例について治療前と治療開始から

1~2年後、5年後、7~10年後の胸部X線写真を比較し、その変化を検討した。9例中6例が症状発見例や塗抹陽性例で、治療開始時期は、診断時:4例、1年後:2例、3年後:1例、5年後:2例であった。これらのうち3例は画像所見悪化時から治療開始されていた。

治療後1~2年経過時には、治療前と比べて「軽度改善」

「改善」と判断された症例が55%あったが、5年後には33%と減少し、7～10年後17%となっていた。治療前と比べた「悪化」は治療後1～2年ではみられなかったが、5年後22%、10年後50%の症例でみられた。なお、1～2年間の治療により、喀痰MAC培養陽性7例中6例で菌陰性化、1例で再排菌がみられていた。

考 察

広範な病巣や空洞^{2)~4)}、気管支拡張⁴⁾などは予後不良因子であるとの報告があるため、今回検討の対象とした「病変軽微」な症例はそれらの所見を胸部X線写真上認めない症例とした。このような症例について、伊藤ら⁵⁾は約5年間のCT経過の検討から、空洞を認めず症状も軽微な症例のなかには、進行をしないかもしくは進行が非常に緩徐な一群が含まれている可能性があるとしている。しかし、どのくらいの症例が悪化せずに経過するか、あるいは悪化する症例にしてもその経年的変化については明らかではない。我々の検討では、そのような症例での画像所見の「悪化」は、3年経過時点までは少数であったが、5年経過時点から増加し始め、8～10年経過時点では多くの症例で悪化がみられていた。これらのうち重症例はなかったが、予後不良因子である病巣の拡大、気管支拡張像などがみられるようになるため、将来の病状悪化が懸念される。なお、気管支拡張については、胸部X線写真での判断であり、実際はより多くの症例でより早期から発生している可能性がある。理想的には、病巣の拡大や気管支拡張、空洞など予後不良と考えられる変化の出現前の早期診断、早期治療が望ましいが、今回の我々の検討からは、余命が5年以内と見込まれる場合には悪化の可能性が少ないことから、経過観察が妥当と考えられた。一方、診断から余命が10年以上見込まれる場合は、10年経過時点で多くの症例の胸部X線写真が悪化していることから、治療を検討すべきであると思われた。胸部X線写真上、「病変軽微」な症例の治療開始の判断は、このような経過と予想される余命とを考慮して行われる必要がある。なお、有症状例や喀痰塗抹陽性例では、そうでない症例にくらべ悪化の可能性が高ければ、そのことも治療について検討する際には考慮すべきであるが、今回の検討では両者の最終悪化は同等であった。しかし、有症状例や塗抹での菌陽性例では治療例が多く、それにより悪化が抑えられた可能性もあり、真に同等かどうかは治療例を除いたより多数例での検討が必要である。

治療効果を知るために行った治療前後の胸部X線写真の比較では、治療開始後1～2年の時点で「軽度改善」や「改善」が過半数の症例でみられ、治療効果が画像所見に反映されているものと考えられた。治療による画像

改善率の報告例は少ないが、佐藤と江部³⁾による41%や小橋と岡⁶⁾が自覚症状と画像所見にも重点をおいて判断した臨床的改善39%に比べて低いものではなかった。しかし、本症での再燃、悪化はしばしばみられ⁶⁾⁷⁾、過半数の症例は、化学療法がある程度奏効するものの、治療をやめると徐々に再悪化するエピソードを繰り返しながらゆっくり進行する経過をとる⁸⁾とされている。今回検討した「病変軽微」な症例においても、胸部X線写真所見における化学療法の効果は持続的ではなく、最終的に治療前より「悪化」していた症例は50%あった。治療後の画像の経過は必ずしも菌陰性化とは並行しないこと²⁾や、治療によって必ずしも画像所見の改善が得られないこと⁹⁾は、すでに知られており、本症によって起こった既存構造を破壊する病変の自然経過や二次感染、MACによる再感染、潜在しているMACの再活動、既存の肺病変の関与などがその原因と推測されるが、予後の改善のためには、画像の改善を一過性のものとしなような工夫が必要である。そのためには、①病変が進行していない時期の早期治療の有効性、②治療効果を持続させるために治療期間を長くすること⁶⁾の有効性、③再燃の傾向がみられた時にその都度治療を行い肺の組織破壊をできるだけ少なくすること²⁾の有効性、④定型的な治療の後の再感染予防の方法などについても検討すべきであろう。

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

引用文献

- 1) 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. 結核 2012; 87: 83-6.
- 2) 原田 進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003; 78: 517-23.
- 3) 佐藤和弘, 江部達夫. 肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の化学療法の検討. 結核 2000; 75: 471-6.
- 4) 白井正浩, 早川啓史, 中野泰克, 他. 肺 *Mycobacterium avium* complex 感染症の予後に関する検討. 日呼吸会誌 2004; 42: 875-9.
- 5) 伊藤 稯, 望月吉郎, 中原保治, 他. “一次感染型肺 *Mycobacterium avium* complex 症”の胸部CT変化についての検討. 結核 1999; 74: 843-7.
- 6) 小橋吉博, 岡 三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83: 779-84.

- 7) 重藤えり子. 第72回総会シンポジウムII. 非定型抗酸菌症の現状と将来3—追加発言：(2) 長期追跡症例. 結核 1998; 73: 83-5.
- 8) 鈴木克洋, 坂谷光則. 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の進歩. 呼吸 2009; 28: 1163-70.
- 9) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.

Abstract

Long-term clinical course of mild pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A study based on chest radiographs

Hiraku Ichiki^a, Akira Watanabe^b, Seiya Ueda^b, Chika Sato^b and Masahiro Abe^b

^aDepartment of Internal Medicine, National Hospital Organization Ehime Medical Center

^bDepartment of Respiratory Internal Medicine, National Hospital Organization Ehime Medical Center

We examined the long-term clinical course of mild pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease based on pulmonary changes detected on chest radiographs. The study involved 21 patients who could be followed up for more than 5 years, and their lesion extensions corresponded to extension type 1, according to the classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis. These patients had no cavity or bronchial dilation. The percentage of patients with exacerbation was compared with those seen at the time of diagnosis and was found to be 5% after 1 year and 6% after 3 years. However, the percentages increased to 30% after 5 years and 67% after 8 to 10 years. Among the treated patients, the percentage of patients whose chest radiographic findings mildly improved or improved 1 to 2 years after treatment, as compared to their condition before treatment, which was 55%. Following that, however, the percentage of patients with mild improvements and normal improvement decreased over time, and that of patients with exacerbation increased. It is useful to know these clinical courses in examining patients with mild pulmonary MAC disease. Moreover, treatment efficacy needs to be sustained if the disease is treated.