

●原 著

画像での予後悪化因子と肺 *Mycobacterium avium* complex 症市木 拓^a 渡邊 彰^b 植田 聖也^b 佐藤 千賀^b 阿部 聖裕^b

要旨：空洞や気管支拡張像，病巣の拡がりが大などの予後悪化因子と考えられる画像所見を有する肺 *Mycobacterium avium* complex 症 21 例の胸部 X 線写真の経年的変化を検討した。所見の悪化例は，1 年後 5% で以後漸増し，7～12 年後 79% となっていた。入院歴があるものが多く，死亡例など経過不良例もみられた。治療による改善，軽度改善は 1 年後 44% にみられたが以後漸減し，悪化例が増加していた。治療効果を維持するためには，長期治療が有効である可能性もあり，それを含めたさらなる方策が必要である。

キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症，胸部 X 線写真，空洞，気管支拡張，長期経過
Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease, Chest X-ray, Cavity, Bronchiectasis, Long-term clinical course

緒 言

排菌の陰性化を達成することは，肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症治療における目標の一つであるが，排菌陰性化を達成できずに病変が進行する，あるいは排菌の陰性化にもかかわらず画像所見が徐々に悪化することも経験する。このような場合，生活の質や予後を規定するのは，排菌消失の有無よりも肺が受けた損傷の程度であると考えられる。したがって，それを表す胸部画像所見は予後を推察する指標となる可能性があるが，本症の画像所見の経年的変化についての検討は少ない。我々は，先に病変が軽微な症例の胸部 X 線写真の長期経過を検討し，10 年という長期経過では病変が悪化することを報告したが，そのなかには重症化した症例はなかった¹⁾。一方で，本症の予後悪化や持続排菌の要因として，胸部画像所見における気管支拡張²⁾，空洞などの存在^{2)~4)}，あるいは病変の拡がりとの関係²⁾⁵⁾⁶⁾などが報告されている。今回，これらの予後悪化因子と考えられる所見を有する症例での胸部 X 線写真の長期経過，治療による変化，臨床経過について検討した。

対象・方法

肺 MAC 症の診断には 2008 年の日本結核病学会，呼吸器学会基準⁷⁾を使用し，これ以前の症例も本基準に照らして診断した。その結果，2000 年 1 月から 2012 年 6 月までの間，国立病院機構愛媛医療センターで肺 MAC 症と診断され，5 年以上，胸部 X 線写真の経過を観察できた症例は 49 例あった。これらの症例は診断時には全例胸部 CT も撮影されていた。そのうち，診断時の胸部画像所見として，空洞，気管支拡張像，病巣の拡がりが多いなどの予後悪化因子と考えられる所見のいずれかを有する症例は 21 例あり，これらの症例を対象に後ろ向きに検討した。気管支拡張所見や空洞の存在に関しては，胸部 X 線写真でその存在が疑われ，胸部 CT で確認された症例を対象とし，胸部 CT でしか確認できない気管支拡張，細気管支拡張所見のみ有する症例は今回の検討から除外した。病変の拡がりについては，本症の病変の拡がりを表す分類が存在しないため，便宜的に日本結核病学会分類（学会分類）における病巣の拡がりをを用い，病巣が軽微な拡がり 1 の症例を除外し，拡がり 2 以上の症例を広汎な病巣を有するものとして検討対象とした（表 1）。対象となった 21 例の年齢は 55～86 歳（中央値 69 歳），男性 2 例，女性 19 例，観察期間は 5 年 2 例，7 年 4 例，8 年 3 例，9 年 2 例，10 年 6 例，11 年 1 例，12 年 3 例（中央値 9 年）であった。画像上の予後悪化因子としての気管支拡張像は全例でみられた。有空洞例は 10 例あり，学会分類による病巣の拡がり 2 は 14 例，3 は 4 例であった。胸部画像上の病型分類は，小結節・気管支拡張型 17 例，線維空洞型 2 例，その他 2 例であった。発

連絡先：市木 拓

〒791-0281 愛媛県東温市横河原 336

^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 13 Jun 2014/ Accepted 18 Aug 2014)

表1 患者背景

年齢 (中央値)	69 (55~86) 歳
性	
男性	2 例
女性	19 例
予後悪化因子	
気管支拡張	21 例
空洞 (+)	10 例
拡がり 2+3	18 例
病型	
小結節・気管支拡張型	17 例
線維空洞型	2 例
その他	2 例
発見動機	
症状	17 例
他疾患経過観察中	4 例
初診時喀痰塗抹	
陽性	12 例
陰性	8 例
気管支鏡診断	1 例
初回治療期間と主たる薬剤	
0~6ヶ月未満	5 例
6ヶ月~2年未満	
RFP+EB+CAM 400~600 mg	5 例
RFP+EB+CAM 400~600 mg+SM	5 例
2年以上	
RFP+EB+CAM 400~600 mg	6 例
最終観察時喀痰培養	
持続, 断続的陽性	13 例
陰性化	6 例
不明	2 例

RFP : rifampicin, EB : ethambutol hydrochloride, CAM : clarithromycin, SM : streptomycin sulfate.

見動機は、症状で発見された症例が 17 例に対し、他疾患経過観察中に発見された症例が 4 例で、検診発見例はなかった。初診時の喀痰抗酸菌検査は、塗抹陽性 12 例、陰性 8 例、喀痰検査できず気管支鏡診断 1 例であった。治療はクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) を中心とした標準的治療が行われており、初回治療期間としては、副作用や高齢のため無治療あるいは 6ヶ月未満で中止された症例が 5 例、6ヶ月~2年未満の治療が行われた症例が 10 例、2年以上の治療が行われた症例が 6 例あった。最終観察時の喀痰培養では、持続あるいは断続的陽性が 13 例、陰性化が 6 例、不明が 2 例であった。これらの症例において初診時と比較した胸部 X 線写真の経年的変化を「悪化」、「軽度悪化」、「不変」、「軽度改善」、「改善」の 5 段階に分類した。各段階の判断の目安は、「悪化」・「改善」はみて直ちにその変化を判定できるもの、「軽度悪化」・「軽度改善」はその変化の判断にそれ以上の時間を要するものとした。読影は呼吸器内科医 5 名が臨床情報抜きに行い、中間の評価を採用した。なお、治療

後の胸部 X 線写真の変化については、治療前の胸部 X 線写真と比較し判定した。初回治療期間で分類した胸部 X 線写真の経過に関する統計解析には Fisher's exact test による検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 臨床経過

6ヶ月以上の治療を受けた症例のうち、複数回の治療を受けた症例もあり、治療回数別にみると、1回 10 例、2回 5 例、3回 1 例で、累積治療期間が 3 年以上の症例が 9 例あった。

呼吸器関連の事象で入院歴がある症例 (診断時に入院した場合を除く) は 16 例 (76%) で、入院回数の内訳は、1回 6 例、2回 4 例、4回 1 例、5回 1 例、7回 2 例、10回以上 2 例であった。また、経過中に在宅酸素療法が導入された症例は 3 例 (それぞれ診断時から 3 年、7 年、12 年の時点で)、死亡例は 3 例あり、うち 1 例は在宅酸素療法導入例との重複例である。

2. 全症例の胸部 X 線写真の経過 (図 1)

初診時と比較した胸部 X 線写真の「悪化」例は、1年後 21 例中 1 例 (5%)、3年後 19 例中 7 例 (37%)、5年後 21 例中 12 例 (57%)、7~12 年後の最終観察時には 19 例中 15 例 (79%) となっていた。一部の症例で「改善」、「軽度改善」例がみられたが、経年的に減少していた。なお、なんらかの改善がみられた症例は全例治療例だった。

3. 治療前と比較した初回治療後の胸部 X 線写真経過 (図 2)

胸部 X 線写真改善に及ぼす治療の効果をみるために、初回到 6ヶ月以上の治療が実施された 16 例の胸部 X 線写真を初回治療前後で比較した。治療後 1 年で「改善」は 16 例中 3 例 (19%)、「軽度改善」4 例 (25%) であったが、治療後 5 年で「改善」1 例 (6%)、「軽度改善」2 例 (13%) となっており、以後もその割合は減少していた。一方、「悪化」は治療 1 年後にはみられなかったが、3年後 14 例中 4 例 (29%)、5年後 16 例中 9 例 (56%)、最終観察時には 14 例中 12 例 (86%) と漸増していた。

4. 2 回目治療後の胸部 X 線写真の経過 (図 3)

複数回治療された症例について、2 回目の治療前後の胸部 X 線写真の変化を検討した。2 回目治療 1 年後と 3 年後の「悪化」は各 3 例 (同一症例) で、「改善」例はみられなかった。

5. 初回治療期間で分類した胸部 X 線写真の経過 (図 4)

初回治療期間が 2 年以上であった症例と 2 年未満であった症例に分けて、それぞれの胸部 X 線写真の経過について検討した。治療期間が 2 年以上の症例は 6 例あり、

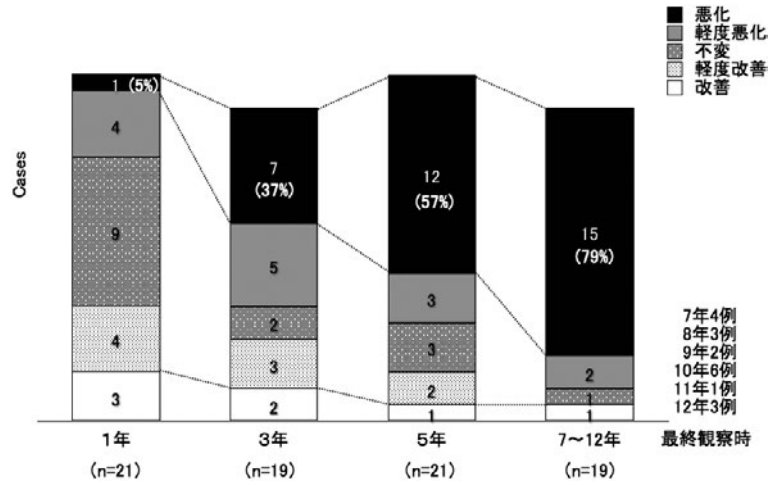


図1 全症例の胸部 X 線写真の経過.

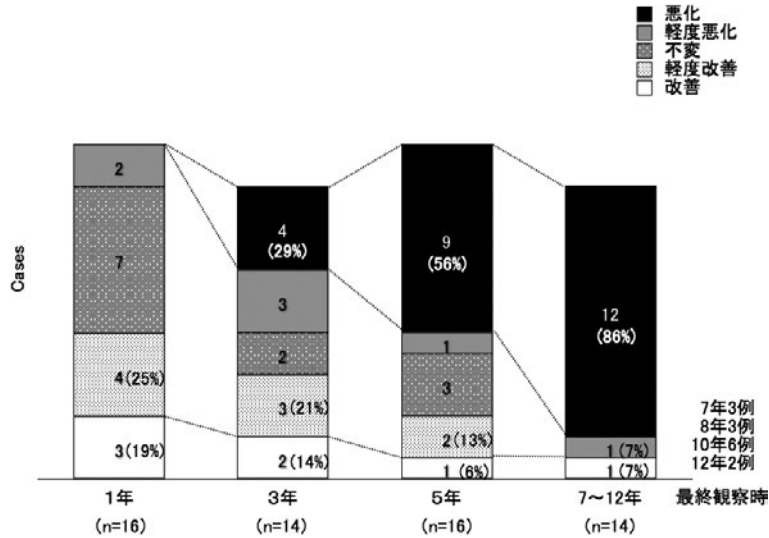


図2 治療前と比較した初回治療後の胸部 X 線写真の経過.

全例拡がり 2 以上で、有空洞例は 4 例、初診時喀痰塗抹陽性 3 例、最終観察時の喀痰培養陽性 3 例であった。治療期間が 2 年未満の症例は 10 例で、そのうち拡がり 2 以上は 9 例、有空洞例は 4 例、初診時喀痰塗抹陽性 7 例、最終観察時の喀痰培養陽性 7 例であった。初回治療の際、2 年以上治療した症例での胸部 X 線写真の悪化例は、3 年後と 5 年後は各 1 例（同一症例）17%であったのに対し、治療期間が 2 年未満の症例では、胸部 X 線写真の悪化例は 3 年後 9 例中 3 例（33%）、5 年後 10 例中 8 例（80%）であり、初回治療を 2 年以上実施した症例では、治療期間が 2 年未満であった症例にくらべ、5 年後の悪化例が有意に少なかった ($p=0.047$)。

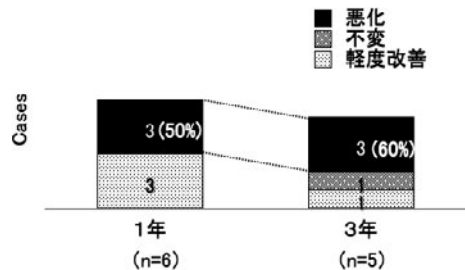


図3 2 回目治療後の胸部 X 線写真の経過.

考 察

肺 MAC 症治療においては、治療薬が限られており、至適治療開始時期や治療期間は、いまだ確立してはな

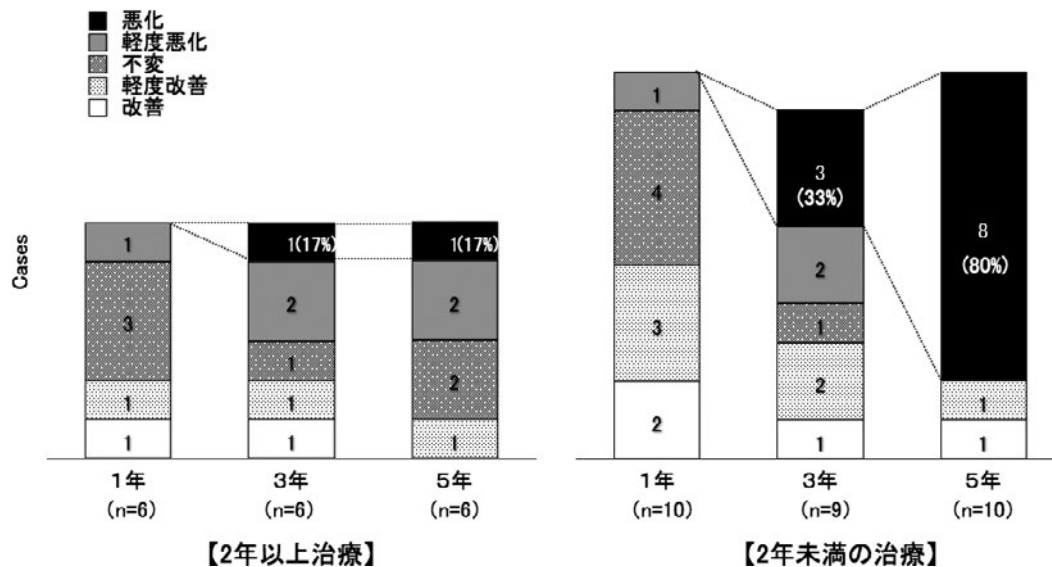


図4 初回治療期間で分類した胸部X線写真の経過。

い⁸⁾。したがって、その管理、治療に苦慮し、現在の治療で最善の効果が得られているとはいいがたい症例も多い。本症の長期経過を知ることは、今後の病状の進行予測を立て予後を推察する参考となるため診療上有用であるが、その長期経過を明らかにした報告例は少ない^{2)~4)9)}。今回検討した予後を悪化させる可能性があるとする気管支拡張、空洞形成などの要因を有する症例の臨床像は、複数回の治療を受けた症例が約30%あり、累積治療期間が3年を超える長期の治療を受けた症例も多かった。また、多くの症例で本症に起因する入院歴があり、約半数は2回以上の入院歴があった。さらに、経過観察中に在宅酸素療法が導入されたり、死亡するなど、その臨床経過、予後は良好とはいいがたかった。

画像所見の経過についての報告例は少ないが、10年以上経過観察をした肺MAC症の初診時と最終観察時の画像を比較して、病変の拡がり、空洞の数、大きさの変化を総合的に評価して判定した原田らの報告⁹⁾によれば、高度進展5例、中等度進展4例、軽度進展11例、改善2例であったという。また、10年間の画像の経年的経過をみたKitadaら⁴⁾の報告では、初診時と比べた胸部X線写真の経過をimproved, unchanged, slightly progressive, progressive, remarkably progressiveの5段階に分けたところ、1年で15.3%、5年で51.4%、10年で70%に1段階以上の悪化があったとしている。我々の検討では、学会分類の病変の拡がり1で空洞や気管支拡張などを認めない、病変が軽微な症例は除外しており、また画像所見の分類方法もこれらの報告とは異なるが、その多くに治療歴があるにもかかわらず「改善」例は少数で、経年的に胸部X線写真の「悪化」例が増加し続け、同傾向に

あると思われる。

しかし、一部の症例では、経過観察後早期に胸部X線写真の改善がみられ、これらは全例治療例であったため、治療と胸部X線写真経過の関係について検討した。その結果、治療例では、治療後1年で「改善」、「軽度改善」例がみられたが、以後経過とともに漸減し、逆に悪化例が3年目から出現、漸増していた。これは、治療が胸部X線写真の改善に及ぼす効果があるものの一時的であり、長期経過では治療例でも胸部X線所見は悪化していく可能性があることを示唆している。小橋ら¹⁰⁾は、ガイドラインに沿った治療を1年以上行った症例の検討で、治療をやめることにより再排菌や臨床的悪化が多くみられたとしており、今回の観察結果は、それを画像所見の面から裏付けるものといえる。また、これまでもMACが検出されない画像の悪化があることも報告されており⁹⁾、画像の悪化は臨床症状の悪化にもつながるため、治療による菌陰性化を目標とするだけでなく、画像改善効果を持続させる工夫も必要である。そのためには、病状悪化時の再治療の有効性や至適治療期間の検討なども必要であるが、薬剤治療終了後に悪化した際の再治療の有効性については、これまでの報告では、再治療の効果は初回治療に比べ効果は弱いようであり^{9)~11)}、我々の検討でもその効果は乏しい印象である。

治療期間については、肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂⁸⁾の中で、日米のガイドラインで記載されている「菌陰性化後約1年」はエビデンスではなく、そこで終了してもよいという論拠は得られておらず、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つであるとされている。小橋ら¹⁰⁾は、ガイドラインに沿った治療

をして改善が得られても、重大な副作用がみられない限り、治療は中止せずそのまま継続したほうが長期的予後からは良好と考えられるとしている。我々の検討では、初回治療期間が2年以上であった症例では、2年未満の症例に比べ、治療開始後5年経過した時点での胸部X線写真の悪化例が少なく、これは胸部X線写真経過の面からみた長期治療の有効性を示唆している可能性があるが、少数例の検討であり、その有効性についてはさらに症例を増やして検討する必要がある。このように初期治療を長期間行うことが有効であるとすれば、その理由としては、長期治療することにより、潜在的に残存するMACの再活性化を抑え、結果として画像の悪化防止やMACの再排菌率を低下させる可能性が推測される。また、MAC以外の病原菌の気管支拡張病巣への二次感染、それによる既存の肺疾患の悪化なども画像悪化の要因となりうるが、それにはCAMがMAC治療薬として作用する以外に、マクロライドとしての局所での抗炎症作用が有効に働いている可能性もあるかもしれない。

また、その他の検討すべき事項として、今回検討した予後悪化因子が出現する以前の早期治療開始の有効性や再感染の予防などについても検討が必要である。特に、再感染については、Wallaceら¹²⁾は、治療に成功した患者の48%で再排菌がみられ、その多くは再燃よりもMACによる再感染であったと報告しており、生活環境の改善、治療後の維持療法など、それを防止するための方策は今後の重要な課題である。

なお、治療薬剤であるCAMの有効性は日米のガイドラインでも記載されているが、CAM 400 mg 使用より600 mg 使用の方が除菌効果は良かったとの報告¹⁰⁾があり、Wallaceら¹³⁾はさらに高用量の使用により92%の菌陰性化率で、我が国の治療成績¹⁰⁾¹⁴⁾より良い結果を報告している。今回の治療症例ではCAM 400~600 mg/日の使用であるが、2008年10月から我が国でもCAM 800 mg 使用可能になって、より治療効果が良くなっている可能性はある。

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) 市木 拓, 他. 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—. 日呼吸会誌 2013; 2: 182-6.
- 2) 白井正浩, 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.
- 3) 藤原清宏. 胸部 CT 像の推移からみた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の予後. IRYO 2008; 62: 63-8.
- 4) Kitada S, et al. Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16: 660-4.
- 5) 倉島篤行. 非結核性抗酸菌症の発生と進展に関する臨床学的研究. 結核 2004; 79: 737-41.
- 6) 佐藤和弘, 他. 肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の化学療法での検討. 結核 2000; 75: 471-6.
- 7) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 他. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核 2008; 83: 525-6.
- 8) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 他. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012改訂. 結核 2012; 87: 83-6.
- 9) 原田 進, 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.
- 10) 小橋吉博, 他. 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.
- 11) Griffith DE, 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.
- 12) Wallace RJ Jr, et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. Chest 2014; 146: 276-82.
- 13) Wallace RJ Jr, et al. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. The first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1766-72.
- 14) Tanaka E, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 866-72.

Abstract**Clinical course and imaging findings of factors exacerbating pulmonary
Mycobacterium avium complex disease**

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 chest X-ray changes over time in 21 pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease cases with imaging findings such as cavities, bronchiectasis, and widespread lesions regarded as factors leading to poor prognosis. The rate of cases with aggravation of these findings was 5% in the first year after diagnosis and then showed a gradual increase to 79% in 7–12 years. Most patients had a history of hospitalization. Unfavorable developments, including death, were also observed in some patients. After one year of treatment, 44% of patients showed mild improvement and improvement, but the number of those improving gradually decreased thereafter, and the conditions of more patients worsened. Additional strategies, including long-term treatments possibly showing clinical efficacy, are needed to maintain therapeutic effects.