

肺非結核性抗酸菌症についてのQ&A

国立病院機構大阪刀根山医療センター 呼吸器内科

Q1:非結核性抗酸菌とはなんですか？

A: 非結核性抗酸菌は結核と同じ「抗酸菌」というグループに属する細菌です。以前は、非定型抗酸菌とよばれていましたが、最近では非結核性抗酸菌との呼び方が一般的です。英語のNontuberculous mycobacteriaを略してNTM(エヌティエム)とも呼びます。新しい検査方法の開発などによって、多数の新種の抗酸菌が同定されるようになり160種類以上あると言われています(表)。そのうちヒトに感染する菌種は限られており、原因菌種には地域差があります。日本では MAC(マック)、M. kansasii (カンサシ)、M. abscessus (アブセッサス)がよくみられる上位3菌種です。MACにはM. avium (アビウム), M. intracellulare (イントラセルラーレ)の2種類の菌が含まれています。昔の検査では区別がつきにくかったこと、診断や治療方法に区別がないこともあってまとめてMAC(マック)と呼ばれています。また、日本の中でも分布に違いがあり、近畿地方以東にM. aviumが多く、中国地方以南にM. intracellulareが多く分布します。当院(大阪府)では、M. aviumが約7割を占めます。

人に感染症をおこす主な非結核性抗酸菌

よくみられる	MAC (<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>), <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
まれ	<i>M. marinum</i> , <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. malmoense</i> *, <i>M. xenopi</i> *, <i>M. ulcerans</i> *, <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i>
非常にまれ	<i>M. gordonae</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. intermedium</i> , <i>M. lentii avum</i> , <i>M. shinshuense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. fortuitum</i> subsp. <i>acetamidolyticum</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. thermoresistibile</i> など

*日本ではまれ

Q2:どこから感染しますか？

A: 非結核性抗酸菌は、環境中(水、土壌、ほこりなど)に存在し、環境から人へ感染し発病すると考えられています。これまでの研究で、患者さんの家庭の土壌や、浴室などから患者さんと同一の非結核性抗酸菌が検出されることがあることがわかっています。

す。非結核性抗酸菌は人から人への感染することはないため、結核とは違い他人との接触を避ける必要はありません。

Q3:どのようにして病気になりますか？

A: 非結核性抗酸菌は菌を含む空気中を浮遊する粒子（エアロゾル）を吸い込むことによつて肺に侵入します。しかし、非結核性抗酸菌は一般的に病原性が低く、通常は免疫が機能して肺から排除されます。一部の発症素因(病気になりやすい性質)のある人において、抗酸菌が肺に定着し、やがて増殖し発病します。肺に発病すると、肺非結核性抗酸菌症といわれるようになります。どのような人に発病素因があるかについてはまだよくわかっていません。肺非結核性抗酸菌症の人の気道の線毛運動といわれる掃除機能が落ちている人が多いこと、遺伝因子に特徴があることなど諸説あり、現在研究が進行中です。

Q4:どんな症状がでますか？

A: 咳や痰、血痰、寝汗、体重減少、倦怠感など結核や肺炎とよく似た症状を呈します。軽症の場合は、ほとんど症状のないこともあります。

Q5:非結核性抗酸菌症は増えていますか？

A: 近年増加傾向にあります。最近、大規模な疫学調査が行われ、罹患率(新しく病気になる人)は、1975年を基準にすると2007年で約5.7倍、2014年で14.7倍というデータがでています。年間2-3万人の患者さんが新たに肺非結核性抗酸菌症だと診断されています。なぜ増えてきているのか？という疑問に対する明快な答えはありませんが、人口の高齢化がすすんだこと、生活様式の変化、診断技術の進歩によりこれまで気付かれていなかった病気が診断されることなどの諸説があります。

Q6:どのようにして診断しますか？

A: レントゲン写真、喀痰培養検査などを組み合わせて総合的に診断します。非結核性抗酸菌は環境に普遍的に存在するため、時々ヒトの肺にも混入することがあります。そのために、1回だけ非結核性抗酸菌が培養で検出されても、すぐに病気(感染症)かど

うかはわかりません。レントゲン・CT検査で抗酸菌症に合致する所見と、喀痰で複数回の培養陽性が確認された時点で、診断することができます。喀痰がとれない場合は、気管支鏡検査という肺カメラの検査をすることもあります。ちなみに培養結果を確認するには4-6週間程度かかります。日本では結核病学会から臨床診断基準が出されており、その基準をみたくどうかで確定診断します。

2011年に、非結核性抗酸菌症の中で最も多いMACによる肺感染症(肺MAC症)の診断のための血液検査が開発され、臨床現場で広く使用されるようになってきました。キャピリア[®]MAC抗体ELISAという検査で当院にて研究開発されました。肺MAC症を疑ってMAC抗体が陽性であれば、ほぼ肺MAC症と診断することができ、補助診断として用います。喀痰がなかなかでない患者さんの診断の助けになります。また病気の活動性をモニターする目的で、経時的に測定することも行われています。

Q7: 病気の分類はどのように行いますか？

A1: 原因菌種によって分類されます。原因菌種によって、治療方針や経過が異なります。肺に感染した場合、肺MAC症、肺カンサシ症、肺アブセッサス症と呼ばれます。リンパ節や、骨、皮膚に感染する場合がありますが、頻度的にはまれです。

A2: 肺MAC症の場合、レントゲンの特徴から、結節気管支拡張型と、線維空洞型というタイプに大きく分けられます。結節気管支拡張型は、痩せ形、たばこを吸わない、もともと肺に病気がない中高年女性に多くみられます。線維空洞型は、肺に基礎疾患(COPD、結核後遺症、じん肺、間質性肺炎など)をもち、喫煙者や飲酒習慣のある中高年男性に多くみられる傾向にあります。肺の主として上葉(上の方)に、空洞を呈するのが特徴です。結節気管支拡張型でも空洞を呈するものがあり、両者の区別は必ずしも明確にできるものではありません。またどちらにも分類できないような非典型的な患者さんもおられます。

Q8: どんな治療法がありますか？

A: お薬による治療(薬物療法)と手術(外科治療)があります。

薬物療法は、複数の飲み薬を組み合わせで行います。点滴や、筋肉注射などの注射剤を組み合わせることもあります。残念ながら、現在の薬物療法は十分に強力とはいえず、完全に病気を治癒させてしまうことは難しいことが多いです。

比較的軽症の患者さんや、多数の薬を長期に続けることが難しい患者さんに対して、エリスロマイシンという抗生物質を長期に使用し、悪化を食い止める治療方法も行われます。これは、エリスロマイシンの抗生物質(菌をやっつける)としての作用を期待するのではなく、炎症を抑える作用、免疫を調整する作用、菌が住みにくくする環境を作るなどの様々な作用(未解明の作用もある)を期待して使用しています。実際、びまん性汎細気管支炎という抗酸菌症と同様に慢性の気管支炎を呈する病気では、エリスロマイシンの長期投与が非常に有効であることがわかっています。また科学的有効性は証明されていませんが、漢方薬が有効な患者さんもいるため、使用する場合があります。

例外的に、カンサシ症に対しては、薬物療法はほとんどの患者さんで有効です。

外科治療は、病変がある程度限局していたり、その病巣が病気を広げる原因(散布源)となっていると考えられる場合や、咯血などがコントロールできない場合に適応となります。がんなどとは違い、完全に病巣をとり切れない場合でも外科切除の対象となることがあります。患者さんの手術のあとに残される肺機能や年齢、体力などを総合的に勘案して、適応を検討します。

Q9:いつ治療を開始しますか？

A: 肺MAC症: いつ治療を開始するかについては、専門家の間でも意見の一致をみていません。 有効な治療法がある病気の場合は、早期発見、早期治療を行い治癒(治ってしまう)を目標にすることに異論はないでしょう。実際、結核の場合は診断がつけばすぐに治療を開始します。しかし、残念ながら肺MAC症の場合、治癒を目標にすることは難しいのです。よく「肺MAC症は治らない、治療方法がない」といわれる所以です。肺MAC症の治療の目標は、「病気による症状や進行をコントロールし、将来的に呼吸機能が低下しないで生活できること」になります。 経過観察のみでも、ほとんど悪化されない患者さんも多数いることから治療を行わなくても大丈夫な場合もあります。 少しくらいレントゲンが悪化して、咯痰からMAC菌が検出し続ける状態でも生活に大きな支障がなければよしとする考え方です。患者さんの年齢や、体力、症状、進行のスピードなどを総合的に考えて、目標を達成するように治療方針を決定します。 たとえば、高齢で症状もあまり気にならない場合は、病気が進行していても治療を行わない場合もあります。若い人では長期的な進行を遅らせる目的でより積極的に治療を開始する場合があります。現時点での複数のお薬を組み合わせた多剤併用化学療法は、十分強力ではありませんが、病勢をある程度コントロールし、進行を抑える効果はあると考えられていま

す。患者さん個人が治療を受けるメリットと、副作用などのデメリットを天秤にかけて、経過観察、エリスロマイシン療法、外科治療も含め治療方針を考えます。

将来的に非常に有効な薬が開発されれば、あまり難しいことは考えず、ほぼ全員に対して早期に薬物療法を開始できるようになるのですが、現時点ではいろいろな状況判断が必要です。

肺カンサシ症：ほとんどの患者さんに多剤併用化学療法が有効ですので、診断がつけば、治療を行います。

肺アブセッサス症：肺MAC症と同様に、治療開始時期、治療方針に一定の見解はなく、患者さん個人個人の状況で判断することになります。

なお当院では多剤併用化学療法を開始する際は、原則として入院で行っております。お薬を開始した初期に副作用がでやすいことや、病状の評価を正確に行うためです。

Q10: いつまで治療を続けますか？

A: 多剤併用化学療法を開始が必要と判断した場合、喀痰培養の結果を見ながら治療期間を決定します。結核病学会の治療指針では、培養が陰性化してから12ヶ月は治療を継続することになっており、通算の治療期間は12-24ヶ月程度になることが多いです。ただし、これもまだ科学的に十分確立されたものではなく、もう少し長めに治療する方がよいとの意見もあります。

Q11: お薬による治療の有効性は？

A: 肺MAC症の多剤併用化学療法の有効性についてこれまでにいくつかの研究があり、培養陰性化は約6-9割の患者さんで達成されます。そのうち約5割はその後再度培養が陽性化(再排菌)してきます。これはあくまで培養陰性化するかどうかでの有効性の判断となります。再排菌する患者さんのなかには、環境から別の菌を再度感染する場合も含まれます。

培養が陰性化しない場合でも、血液検査(血清の抗体価)やレントゲンなどの指標をみると、病気の活動性は抑えられていることがあり目標である症状のコントロール、将来的な呼吸機能低下への進展を防止するという観点から有効性を考える必要があります。

肺カンサシ症は、12ヶ月の標準的な治療で排菌が陰性化し治癒したと考えられる患者さんがほとんどです。

肺アブセッサス症に関するデータはほとんどありませんが、肺MAC症よりも有効性は低いとされています。

Q12: どのような経過をとりますか？

A: 肺MAC症について、最近臨床研究がすすみ経過が次第に明らかになってきました。結節気管支拡張型は、ゆっくりとした経過をとる患者さんが大多数を占めます。当院での研究では、レントゲンの変化を観察すると10年たっても約半数の患者さんはほとんどレントゲン変化がなく安定した経過をとりました。残りの半数の患者さんは悪化がありますが、非常に悪化する人はそのなかでもごく一部でした。他の研究では、平均68才で診断された肺MAC症の患者さんの10年間のこの病気による死亡率は4.8%との報告もあり、この病気が原因で死亡に至ることは、まれといえるでしょう。

線維空洞型の患者さんは、結節気管支拡張型の患者さんに比べ、進行が早い傾向がありました。平均70才で診断された肺MAC症の10年間のこの病気による死亡率は38.9%と結節気管支拡張型の患者さんとは違い予後はあまりよくありません。そのためより積極的な治療方針で臨むことが多くなります。

肺アブセッサス症の経過については、まだ十分理解されていませんが、肺MAC症よりも進行が早い可能性が指摘されています。ただし実際は、患者さんの個人差も大きく、個々の患者さんの経過を詳細に見ていく必要があります。

肺カンサシ症は治療が有効であり、ほとんどの場合経過は良好です。

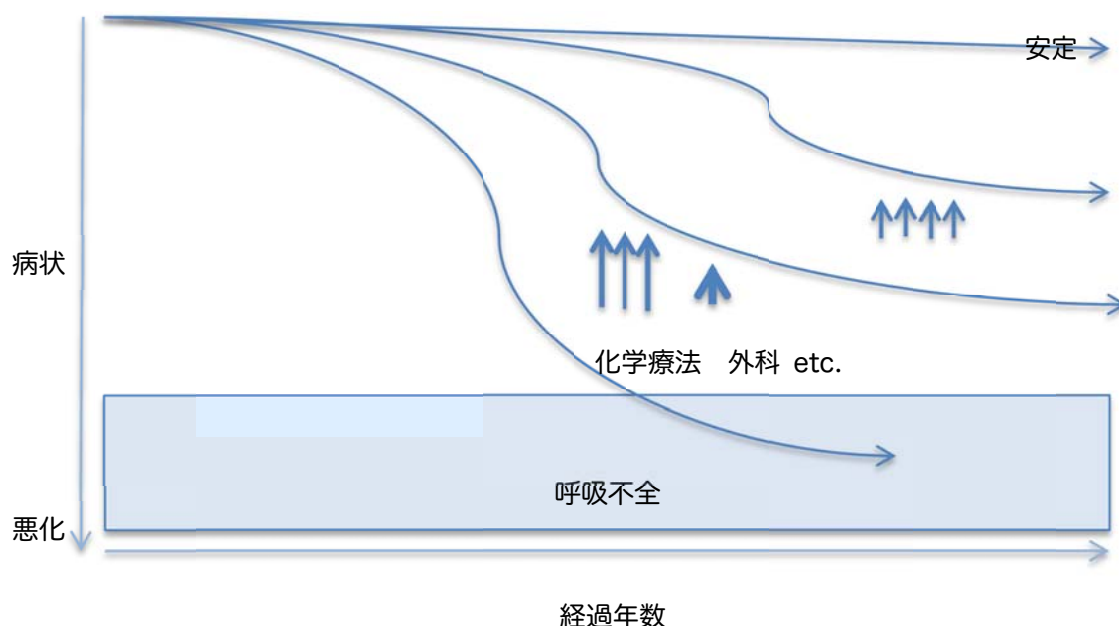


図 経過のイメージ: ↑↑↑は化学療法(多剤併用またはエリスロマイシン単剤)や外科治療 治療目標は呼吸不全に至らないようにすることです。

Q13: 新しい治療薬の開発はすすんでいますか？

A: リボゾーマルアミカシン (ALIKAYCE) という抗生物質の吸入薬の有効性と安全性が臨床試験で確認され、2018年に米国FDAでは承認をうけています。近い将来、日本の臨床現場でも使用できるようになることが期待されます。

患者さんが増加してきているという事実をうけ、製薬会社も薬の研究開発に積極的になってきています。しかしまだその病気のしくみ、非結核性抗酸菌の性質についてははっきりとわかっていないことがたくさんあります。2014年から、厚生労働省が研究班を立ち上げ、国家レベルでの研究をはじめています。疫学や菌側の要因でいくつかの新たな知見が得られており、今後のさらなる研究の発展が期待されます。

Q14: 合併してくる病気はありますか？

A: よくある症状のひとつに**血痰**があります。少量の血痰は、必ずしも病気の悪化を意味するものではなく、止血剤の内服や安静で改善することがほとんどです。多めの血痰

は**喀血**といいます。量が多い場合や、繰り返す場合はカテーテル治療である気管支動脈塞栓術などが必要となることがあります。

他には**アスペルギルス感染**を合併することがあります。アスペルギルスは非結核性抗酸菌と同じく環境中に生息する菌で、カビの一種です。アスペルギルス感染を起こした場合は内服薬や注射薬による治療が必要です。ただし、アスペルギルスも抗酸菌と同様に肺に住み着いているだけの状態もありますので、活動性を総合的に治療が必要かどうか判断します。また、肺の免疫力がおちているため一般の**肺炎**にもなりやすい状況です。なお、肺がんになりやすいという事実はありません。通常の高確率で肺がんは発生しえませんが、発生した場合抗酸菌の陰影との区別がつきにくく発見が難しいという難点があります。

Q15 お薬、手術以外の治療法はありますか？

栄養療法や呼吸リハビリテーションが有効である可能性があります。痩せて栄養状態の悪い患者さんほど、肺非結核性抗酸菌症がより重症であり、進行性であるといわれています。しかし栄養状態の改善が、病状の改善に繋がるかについての科学的な根拠はまだありません。呼吸リハビリテーションはCOPDなどの慢性呼吸器疾患での有効性は確立されていますが、抗酸菌症ではまだ確立されていません。しかし個々の患者さんにおいて、呼吸リハビリテーションで排痰法や、下肢持久力トレーニングを実施すると状態が安定したり生活の質が改善したりすることがあります。在宅でも継続していただくよう指導し、いい状態が持続する患者さんも多くみられます。当院では、入院治療時などに、栄養指導や呼吸リハビリテーションを併用するようにしています。今後有効性についても科学的に検証していきたいと考えています。

Q16: 生活で気をつけることはありますか？

A1: **体力を維持し抵抗力・自然治癒力を落とさないことが重要です。**過度なアルコール摂取は免疫力を低下させます。十分な栄養と、規則正しい生活リズムを維持することが病状を安定させるとことにつながります。糖尿病などの合併症をお持ちの方は、それらの病気のコントロールも大切です。

A2: 生活環境中の非結核性抗酸菌を増殖させず、エアロゾル（空気中の粒子）吸入の機会を減らす以下のような工夫をしてみましょう。すでに発病されている患者さんでも、環境から繰り返しの感染を防止する意味があります。

- ☆ 給湯タンクのあるご家庭の場合、2週間ごとに温水を排水し、貯水しましょう。
- ☆ 浴室内をできるだけ乾燥させてください。使用後は換気、開窓を行い浴槽内に翌日まで水をためたままにしないで下さい。
- ☆ 浴室(シャワーヘッド、排水口など)の消毒は70度以上のお湯(5秒以上)がもっとも効果的です。アルコール系の消毒剤は無効です。
- ☆ シャワーヘッドの噴出口は、霧状のものでなく流水 (>1mm)にしましょう。
- ☆ 加湿器の使用はできるだけ避けてください。
- ☆ 土ほこりを生じるような作業はできるだけ避けてください。

このような生活環境の改善が、病気の予防や改善に直接つながるかどうかはまだよくわかっていません。環境中に住んでいる菌ですので、完全に排除することはできません。ちなみに、発病素因のない人は、菌の暴露をうけても全く問題ないと考えられています。あまり神経質にならずに、できる範囲で行ってください。

最後に

肺非結核性抗酸菌症は人から人への感染もなく、患者さんの数も少なかったことから、これまで医師や研究者から注目されてこなかった病気です。近年、患者数の増加とともに関心がたかまり、世界中で研究が進められています。当院では最新の知見、情報に基づいた診断治療をこころがけると同時に、臨床研究を通じてこの分野の医療の進歩に貢献するよう努力しています。