

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

結核患者及び健康人の単球・マクロファージによる
PPD等抗原に対するサイトカイン免疫応答

研究協力者 土肥義胤 大阪大学名誉教授 甲子園大学大学院栄養学研究科長

研究要旨

末梢血中の単球とリンパ球を用いて、in vitroで産生されるサイトカイン量を測定することによりtuberculin test相当検査ができないか検討した。この方法を研究して、費用対効果の優れた結核感染特異的診断法の開発を試みた。

A. 研究目的：

結核に感染すると結核菌ならびに結核菌由来のペプチド（ツベルクリン等）に特異的な免疫反応（特に遅延型過敏症）が起こるのは周知の事実である。この検査はヒトin vivoで測定されるもので、紅斑、硬結、潰瘍、ショックなど不都合な状態を引き起こす。in vitroでの反応としてMIFなどの方法が報告されているが、技術的に恒常的に取り扱いにくい。そこで、末梢血中の単球とリンパ球を用いて、in vitroで産生されるサイトカイン量を測定することによりtuberculin test相当検査ができないか検討することを目的とした。

B. 研究方法

まず、結核患者、治療中患者及び非感染者の血清中のサイトカインIFN- γ 及びIP-10 (IFN- γ -inducible protein 1) の含有量について測定して比較する。次に、それ

ぞれの群の末梢血よりFicoll-paqueにて単核球層（単球とリンパ球が主成分）を分取し、 $1.2 \times 10^5/0.2\text{ml}$ にして分注し、PPD及び結核菌死菌、BCG死菌を加えて産生されるサイトカイン、特にIP-10を中心に測定する。

（倫理的配慮）

本実験を病院の倫理委員会に提出して許可を得、採血に際しては目的を被採血者に十分説明した。

C. 研究結果と考察

（1）血清中のIP-10及びIFN- γ の濃度は、有意に、未治療患者（n=8）で高く、次いで治療中患者（n=35）が続き、非感染者（n=21）が最も低かった。従って、結核患者に於いては、IP-10産生細胞、IFN- γ 産生細胞が活性化されている状態にあることが明らかになった。

(2) 非感染者の末梢血単球を分画・培養したところ、IFN- γ の添加により多量のIP-10が産生されることが明らかになった。しかし、BCG菌を食菌した単球では、IFN- γ を添加してもIP-10の産生は見られなかったが、BCG食菌させた結核患者の単球では、IFN- γ の添加でIP-10の産生がみられ、BCG食菌時のIP-10産生には、まだ理解できない現象が観察された。現在、結核菌死菌を貪食した単球については、追及中である。

(3) 末梢血単核球に0.25 μ g/mlのPPD（ツベルクリン検査用量）を添加してIP-10、IL-10及びIL-6の産生を測定したが、結核患者と非感染者の単球の応答に差異を見つけることができなかった。これは、抗原量が少なすぎるため（抗体産生の為の抗原結合マクロファージの抗原濃度は10 μ g/mlである）ではないかと考えられる。濃度の高いPPDが手に入らないのでHSP65蛋白を抗原として用いたいと予定している。

G. 研究発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する
費用対効果分析等）に関する研究

研究協力者 露口一成 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター室長

研究要旨

新たな結核感染特異的診断法であるクオンティフェロンTB-2G(QFT-2G)法を用いて、神戸市の特別養護老人ホームでの結核事例における定期外検診を行った。この事例では結核感染危険度指数は小さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2Gを用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2Gの有用性が示唆された。

A. 研究目的

結核罹患率のさらなる低下のためには、感染性結核患者発生時の定期外検診によって感染者、発病者を見だし適切な治療を行うことが重要であるが、BCG接種が広く行われているわが国ではツベルクリン反応（ツ反）によって結核感染を正確に診断することが困難である。近年開発されたクオンティフェロンTB-2G(QFT-2G)法はBCGの影響を受けずに結核感染の診断が可能であるとされているため、定期外検診においても有用であると期待される。今回、結核のわが国での高度蔓延地域の一つである神戸市における特別養護老人ホームでの結核事例においてQFT-2Gを用いた定期外検診を行いその有用性につき検討した。

B. 研究方法

神戸市の某特別養護老人ホームにおいて平成17年8月に入所者から結核患者が発生した。Gaffky2号で咳嗽持続期間は2ヶ月であった。この老人ホームの従業員で、元患者と接触がありかつ本研究に対し同意を得られた者に対し、平成17年11月にQFT-2G及びツ反検査を行い、同時に患者との接触状況、職歴、既往歴、BCG接種歴等につき問診を行った。

（倫理面への配慮）本研究は、参加者に対し文書による同意を得た上で行った。個人情報保護のため、検体及び記入書類は匿名化を行った上で解析した。

C. 研究結果

本研究に参加したのは56名で、男性8名、女性48名であり、20代28名、30代10名、40代5名、50代12名、60代1名であった。ツ反の結果は発赤径0-9mm 9名、10-19mm 15名、20-29mm 15名、30-39mm 11名、40-49mm 2名、50-59mm 2名、60-69mm 1名であり、二峰性分布は示していなかった。QFT-2Gの結果は陽性3名、疑陽性1名、陰性51名、判定不能1名であった。判定不能の1名はステロイド服用中であり、ツ反も陰性であった。QFT2G陽性者3名のプロフィールは、それぞれ、1.30歳男性、ツ反発赤34mm、結核治療歴あり、2.28歳男性、ツ反発赤60mm、3.58歳女性、ツ反発赤54mm、結核病棟勤務歴あり、であった。この3名のうち、若年であること、今回の事例による結核感染が疑われたこと、より2.の28歳男性に対してイソニアジドによる化学予防を勧告し行った。

D. 考察

今回の事例での元患者の感染危険度指数（Gaffky回数×咳の持続期間（月））は、 $2 \times 2 = 4$ であり、10以上が最重要とされているので、感染源としての危険度はあまり大きなものではない。このような場合、定期外検診において接触者に対してツベルクリン反応を行いその発赤径の分布をみても、大きな集団感染事例でみられるような二峰性の分布を示さないことが多いので、どこまでが感染者であるかを決定することが困難である。QFT-2Gはこのような事例に対しても感染者を適切に検出して化学予防の対象とすることができると考えられた。

ただし、結核の感染のgold standardはな

く、QFT-2Gの結果が絶対ではない。今回の結果の妥当性については、今回の研究対象者からの発病の有無などにつき今後も長期に追跡調査を行ってゆくことが必要である。

E. 結論

QFT-2Gは、感染危険度指数があまり高くない結核事例において、感染の範囲を特定し予防内服対象者を決定するのに有用である可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則：第80回総会ミニシンポジウム II. 結核の外来性再感染
1. 多剤耐性結核の再感染 結核.
2006; 81: 80-81

2. 学会発表

1. 露口一成、鈴木克洋、木村謙太郎、井上康、新井徹、林清二、坂谷光則、田中壽一、松村晃秀、井内敬二：肺結核の既往を有さない結核類似型肺 M. avium complex症の検討. 第45回日本呼吸器学会学術講演会、千葉.
2005年4月15日
2. 濱口直彦、井上義一、新井徹、森田真也、鳥居芳太郎、安室秀樹、深水玲子、大塚淳司、浅見和弘、高藤淳、前田優華、露口一成、源誠二郎、鈴木

克洋, 林 清二, 坂谷光則, 中島 学,
藤本 進, 久保規彦, 安藤守秀: 間質
性肺炎患者におけるシャトルウォーキ
ングテストの評価. 第45回日本呼吸器
学会学術講演会, 千葉.
2005年4月14日

木克洋, 岡田全司, 富田元久, 北市正
則, 濱口直彦, 林清二, 坂谷光則, 田
丸重貴: 当院においてMycobacterium
lentiflavumを分離した症例の検討. 第
96回日本結核病学会近畿地方会, 大阪,
2005年12月10日

3. 露口一成: 1.多剤耐性結核の再感染.
第80回日本結核病学会総会ミニシンポ
ジウムⅡ. 結核の外來性再感染. さい
たま, 2005年5月12日

8. 露口一成: 結核院内感染の実状と問題
点. 第21回日本環境感染学会総会シン
ポジウム4. 「医療現場における結核対
策の盲点」. 東京, 2006年2月24日

4. 池田雄史, 倉澤卓也, 佐藤敦夫, 坪井
知正, 中谷光一, 鈴木克洋, 露口一成:
DOTS進展後の薬剤耐性の発現と対応
に関する研究. 第80回日本結核病学会
総会, さいたま, 2005年5月13日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

5. 井上義一, 四元秀毅, 川城丈夫, 是枝
幸子, 前田優華, 小堂直彦, 露口一成,
鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 結核
教育における国立病院機構 (NHO) 病
院の現状, 問題点, 今後期待される役
割 (全国アンケート調査報告). 第59
回国立病院総合医学会, 広島, 2005年
10月14-15日

6. 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 富
田元久, 新田忠善, 酒井寛, 北市正則,
林清二, 岡田全司, 坂谷光則: 当院に
おいてMycobacterium lentiflavumを
分離した症例の検討. 第59回国立病
院総合医学会, 広島, 2005年10月14-
15日

7. 露口一成, 吉田志緒美, 源誠二郎, 鈴

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木克洋	結核の感染と発病 ・結核菌検査・臨床 検査・症例編: 薬剤 アレルギーのため 化学療法が施行で きず無治療	富岡洋海編	「結核」第4版	医学書院		2006	117-118
原 寿郎	免疫疾患		小児・新生児学 テキスト 改訂第5版			2005	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂谷光則	DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation.	Vaccine	24	1191-204	2006
坂谷光則	Development of vaccines and passive Immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models.	In "Xth International Nidovirus Symposium: Toward Control of SARS and Other Nidovirus Diseases" (Edit.) K. Holmes and S. Perlman, Springer Press			出版中
坂谷光則	Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography.	Respir Med	99(9)	1188-90	2005

坂谷光則	The non-tuberculous mycobacteriosis.	Kekkaku	80	25-30	2005
坂谷光則	Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23	2132-5	2005
坂谷光則	The Development of vaccines against SARS Corona Virus in Mice and SCID-PBL/hu Mice.	Vaccine	23	2269-72	2005
坂谷光則	Novel vaccination (HVJ-liposome/Hsp65 DNA+ IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey.	40 th Tuberculosis and Leprosy Research Conference	40	46-50	2005
倉島篤行	Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory samples by transcription-reverse transcription concerted reaction with an automated system.	J Clin Microbiol.	43	5435-39	2005
倉島篤行	肺癌と活動性肺抗酸菌症の混在する病態の検討。	結核	80	413-419	2005
倉島篤行	非結核性抗酸菌症の診断と治療	JIM	15	398-402	2005
倉島篤行	気密空間における感染性疾患	日本胸部臨床	64	325-332	2005
原 寿郎	Novel roles of osteopontin and CXC chemokine ligand 7 in the defense against mycobacterial infection.	Clin Exp Immunol	143	260-268	2005
原 寿郎	STAT1欠損症による免疫不全病態	日本醫時新報	4222	108-110	2005
内村和広	Influences of the adoption of new tuberculosis mass-examination system for school children on tuberculosis in school age.	Kekkaku.	80(6)	475-479	2005
鈴木克洋	Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory samples by transcription - reverse transcription concerted reaction with an automated system.	J. Clin. Microbiol	43	5435-5439	2005

鈴木克洋	肺カンサシ症の治療	結核	81	41-43	2006
鈴木克洋	肺結核を見落とさないために	呼吸と循環	54	63-69	2006
鈴木克洋	肺非結核性抗酸菌症は増加している：臨床からみた病原性と宿主要因の考察	最新医学	61	258-265	2006
鈴木克洋	質疑応答、肺MAC症の診断・治療	日本医事新報	4225	90-91	2005
鈴木克洋	病気と薬の説明ガイド2005 肺結核	薬局	56 (1)	899-905	2005
鈴木克洋	診療の秘訣「ツベルクリン反応の解釈」	Modern Physician	印刷中		2005
鈴木克洋	私の処方「肺MAC症」	Modern Physician	25	1596	2005
鈴木克洋	抗菌薬をつかいこなそう「結核」	メディチーナ	印刷中		2005
吉田栄人	Robust salivary gland-specific transgene expression in <i>Anopheles stephensi</i> mosquito.	Insect Mol Biol	in press		2006
吉田栄人	DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shockprotein 65 and interleukin-12 confers protection against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by T cell activation.	Vaccine	24	1191-1204	2006
吉田栄人	Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23	2132-2135	2005
吉田栄人	The development of vaccines against SARS corona virus in mice and SCID-PBL/hu mice.	Vaccine	23	2269-2272	2005
大原直也	Mutant <i>Escherichia coli</i> enterotoxin as a mucosal adjuvant causes specific CD4+ and CD8+ T cells to produce IFN γ and TNF γ in response to nasal killed-bacillus Calmette-Guérin vaccine in mice.	Vaccine	in press		2006

大原直也	A phospholipase C inhibitor suppresses amphotericin B-induced production of proinflammatory cytokines.	Microbiol. Immunol.	in press		2006
大原直也	Hemoglobin receptor protein (HbR) of Porphyromonas gingivalis inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages.	Infect. Immun.	in press		2006
大原直也	Superoxide dismutase-encoding gene of the obligate anaerobe Porphyromonas gingivalis is regulated by the redox-sensing transcription activator OxyR.	Microbiology	in press		2006
大原直也	Dissecting the role of Rho-mediated signaling in contractile ring formation.	Mol. Biol. Cell	17	43-55	2006
大原直也	Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase.	Mol. Microbiol.	59	152-167	2005
大原直也	Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine.	23	2132-2135	2005
大原直也	Identification of a new membrane-associated protein which influences transport/maturation of gingipains and adhesions of Porphyromonas gingivalis.	J. Biol. Chem.	280	8668-8677	2005
大原直也	The novel stationary-phase-upregulated protein of Porphyromonas gingivalis influences the production of superoxide dismutase, thiol peroxidase and thioredoxin.	Microbiology.	151	841-853	2005
大原直也	BCGを用いた抗酸菌の抗原性および病原性に関する研究.	日本細菌学雑誌	60	34-356	2005
露口一成	第80回総会ミニシンポジウム II. 結核の外来性再感染 1. 多剤耐性結核の再感染	結核	81	80-81	2006



CASE REPORT

Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography

Toru Arai^a, Yoshikazu Inoue^{a,*}, Satoru Yamamoto^a, Masanori Akira^a, Hiroyo Uesugi^b, Seiji Hayashi^a, Mitsunori Sakatani^a

^aNational Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Sakai City, Osaka 591-8555, Japan

^bTondabayashi Hospital, Tondabayashi, 1-3-36 Koyo-dai, Tondabayashi City, Osaka 584-0082, Japan

Received 12 November 2004

KEYWORDS

Pulmonary
Langerhans-cell
histiocytosis;
High-resolution
computed
tomography;
Tuberculosis

Summary A 29-year-old man with a smoking history of 20 pack years was diagnosed with tuberculosis because *Mycobacterium tuberculosis* was detected in his gastric juice. His chest radiograph showed multiple nodular opacities on left upper lobe. He was treated with anti-tuberculosis drugs in our hospital. Six months after the therapy, he began to complain of dry cough and shortness of breath on exertion. Chest radiograph showed reticular opacities in both upper and middle lung fields. Multiple thick- and thin-walled bizarre-shaped cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in upper and mid-lungs on high-resolution computed tomography (HRCT). He was diagnosed with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) by transbronchial lung biopsy specimens from right upper lobe. HRCT findings before the treatment of tuberculosis were retrospectively examined. Several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung fields without apparent nodular lesions. We must consider the possibility of PLCH when these findings are detected on HRCT.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH), previously referred to as pulmonary histiocytosis X or eosinophilic granuloma, is a disease of unknown etiology and pathologically characterized by

*Corresponding author. Tel.: +81 72 252 3021.

E-mail address: giichi@kch.hosp.go.jp (Y. Inoue).

granulomas containing a large number of Langerhans cells localized in the lungs.¹ Although progression of the disease has been examined by high-resolution computed tomography (HRCT), the incipient stage of the disease is hard to examine because it insidiously progresses and patients with PLCH are asymptomatic up to 25%.¹ We could examine HRCT findings in a very early stage in this case.

Case report

A 29-year-old man with a smoking history of 20 pack years visited our hospital because of general fatigue. His chest radiograph showed multiple nodular opacities in the left upper lung field. By HRCT examination (Fig. 1a), large nodular lesions were surrounded with multiple small centrilobular nodules occurring in clusters and appearance of

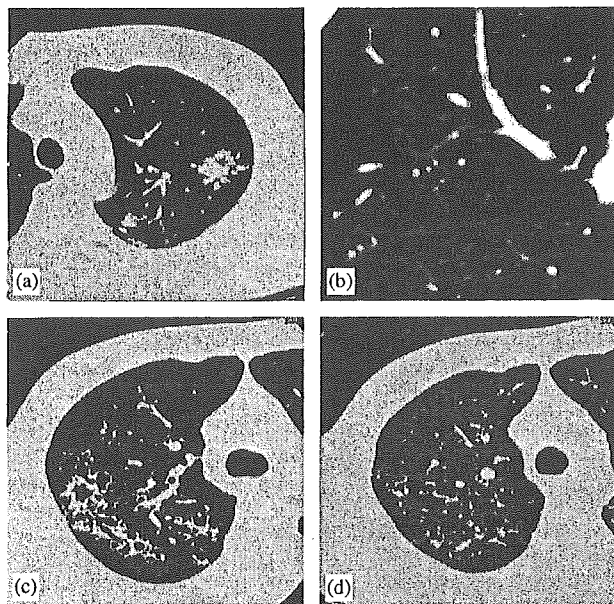


Figure 1 Radiological findings before treatment of tuberculosis (a and b) and after the onset of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) (c and d). Before treatment of tuberculosis, high-resolution computed tomography (HRCT) of the left upper lobe showed large nodular lesions surrounded by multiple small centrilobular nodules occurring in clusters and appearance of tree-in-bud (a). Several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung field, although apparent nodular lesions suggesting PLCH were not detected (b). After the onset of PLCH, multiple thick- and thin-walled cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in the upper and mid-lungs on HRCT (c). Thickness of the cysts was lessened and apparent centrilobular nodules decreased on HRCT after the cessation of smoking (d).

tree-in-bud. *Mycobacterium tuberculosis* was detected by culturing his gastric juice, and he was diagnosed with pulmonary tuberculosis. Administration of anti-tuberculosis drugs improved his general fatigue and nodular lesions on the chest radiograph decreased. Six months after the therapy, he began to complain of dry cough and shortness of breath on exertion. He visited our hospital again, because of the worsening of symptoms and occurrence of weight loss.

The chest radiograph on admission showed reticular opacities in both the upper and middle lung fields and the costophrenic angles were spared. Multiple thick- and thin-walled cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in the upper and mid-lungs on HRCT (Fig. 1c). Some cysts showed bizarre shapes and branching appearance. The intervening lung parenchyma appears normal and without evidence of fibrosis or septal thickening. The well-defined nodular lesion supposed to be old tuberculosis was detected in the left upper lobe.

Cryptococcus antigen was not detected in his serum. Pathogenic organisms, including *Pneumocystis carinii*, or malignant cells were not detected in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid performed in right B⁵. Transbronchial lung biopsy specimens from the right upper lobe showed bronchiolocentric nodular lesions, including proliferation of Langerhans cells with delicate and folded nuclei, and scattered eosinophils. He was diagnosed with PLCH.

HRCT findings before the treatment of tuberculosis were retrospectively examined. Although apparent nodular lesions suggesting PLCH were not detected, several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung field (Fig. 1b). These findings were suggested to arise from PLCH. We instructed him to abstain from smoking because PLCH is associated with smoking. Two months after that his shortness of breath and dry cough almost completely disappeared and thickness of the cysts was lessened and apparent centrilobular nodules decreased on HRCT (Fig. 1d).

Discussion

PLCH has been extensively investigated with HRCT.²⁻⁴ Cysts and nodules are present in 80% and 50-80% of patients, respectively,⁵ and the combination of nodules along with cysts predominantly in the upper and middle lung fields is a typical finding of PLCH.^{1,5} The early stage of PLCH is characterized by ill-defined nodules, smaller than 5 mm and

distributed in a centrilobular pattern. These nodules are supposed to change into cavitated nodules and thick- and thin-walled cysts progressively.^{1,5,6} Advanced diseases show substantial architectural distortion due to various-sized cysts with a few nodules. Thus, the HRCT findings of this case, in which small thin-walled cysts were present without nodular lesions in the upper lung fields, are not common for the incipient stage of PLCH.

The mechanism of cyst formation is explained by cavitation within a nodule resulting from granulomatous destruction, ball-valve effect in partially obstructed bronchioles by granuloma and traction bronchiectasis caused by interstitial fibrosis.⁵ Apparent nodules were not detected before the treatment of tuberculosis in this case. Serial sections of open lung biopsies from patients of PLCH demonstrated granulomatous lesions are bronchiolocentric distribution.⁷ Hence, we suppose that granulomas formed in the bronchiolar wall caused bronchiolectasis of the peripheral portion through the check-valve mechanism and this is the very early stage of PLCH.

Soler et al.⁸ reported that radiological findings examined by HRCT suggest histological activity of PLCH. He demonstrated that densities of nodular lesions and thin-walled cysts on HRCT are correlated with densities of granulomas and cavitory lesions on histological specimens, respectively. But granulomas were detected in 2 out of 6 cases without nodular lesions on HRCT. Thus, no evidence of nodular lesions on HRCT cannot exclude the presence of active granulomatous lesions. We might be able to find granulomas by transbronchial lung biopsy at the time of an initial CT scan.

The majority of patients with selective pulmonary involvement of PLCH are heavy smokers and numbers of Langerhans cells of BAL increased in smokers.⁹ Radiological predominance of PLCH lesions in the upper and mid-lung zones and pathological bronchiolocentric distribution of these⁷ are common to other diseases associated with smoking and inhaled particles. Smoking cessation sometimes improves radiological findings

and clinical symptoms of PLCH.¹⁰ Thus, smoking is supposed to be associated with the disease and the clinical course of our case is consistent with the hypothesis.

Early diagnosis is important because no current treatment modality other than cessation of smoking is present for PLCH. Small centrilobular thin-walled cysts without nodules may be the very early stage of PLCH. Thus, we must consider the possibility of PLCH and carefully follow radiological changes, when only cystic lesions are found in HRCT.

Reference

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78.
2. Moore ADA, Godwin JD, Muller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989;172:249-54.
3. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.
4. Kulweic EL, Lynch DA, Aguayo SM, et al. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics* 1992;12:515-26.
5. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Emerging concepts in pathology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003;123:1673-83.
6. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high resolution CT. *Radiology* 1989;172:255-8.
7. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1483-90.
8. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M, et al. Tool to predict the histopathological activity of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:264-70.
9. Soler P, Moreau A, Basset F, et al. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1112-7.
10. Von Essen S, West W, Sitorius M, et al. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990;142:1216-8.

第80回総会シンポジウム

II. 非結核性抗酸菌症の治療

座長¹坂谷 光則²中島 由槻

キーワード：肺マック症，肺カンサシ症，ニューマクロライド剤，抗結核薬，外科手術

シンポジスト：

1. 肺非結核性抗酸菌 (MAC) 症に対する治療の現状 (内
科面から)
小橋吉博 (川崎医科大学呼吸器内科)
2. 肺 MAC 症の治療—再排菌例の検討—
倉島篤行 (国立病院機構東京病院臨床研究部)
3. 肺カンサシ症の治療
鈴木克洋 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター)
4. 診療所における非結核性抗酸菌症の治療と管理
水谷清二 (水谷内科呼吸器科クリニック)
5. 非結核性抗酸菌症に対する外科的治療
菊池功次 (埼玉医科大学総合医療センター呼吸器
外科)

指定発言：非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは
白石裕治 (結核予防会複十字病院呼吸器外科)

非結核性抗酸菌症は，単一疾患ではない。ヒト型結核菌以外の多数の抗酸菌群のどれかが原因菌となつての，主として肺・気管支を侵す慢性呼吸器感染症の総称である。しかし，呼吸器疾患分野において，本症と類似の病態を有し，同様に完治し難い，緑膿菌を起炎菌とする多発性気管支拡張症を肺緑膿菌症と呼ぶことは稀であるが，これは，本症の原因菌が，主要伝染病のひとつである肺結核と同属であることによるのであろう。

このシンポジウムのテーマである本症の治療面では，患者発生数では本邦で第2位に位置するカンサシ症，および希少菌種の一つによるスルガイ症などは，肺結核治療同様の rifampicin (RFP)，isoniazid (INH)，ethambutol (EB) の3剤による内科的化学療法で高率に排菌停止効

果が得られ，症例の予後も良好である。他方，発生例数第1位のマック症 (*M. avium*あるいは *M. intracellulare* による本症) は，主として米国における，HIV感染者での本症患者を対象とした各種化学療法の経験と知見から，ニューマクロライド系抗菌剤を主薬とし，抗結核薬を2～4剤加えた多剤併用療法が有用であることなど，近年における大きな進歩は見られるものの，その有効性は未だ十分に満足できる状況にはない。また，迅速発育菌群などの希少菌種を原因菌とする本症の薬物治療に関しては，症例数が少ないこともあって，世界的にも経験と知見が乏しい。

このような状況下において，本シンポジウムでは，まず小橋吉博氏に，所属の中国四国抗酸菌症研究会における最近の多数の症例を相手にしてのMAC症治療共同研究の成果をご報告いただいた。倉島篤行氏からは，多数のMAC症自験例での再排菌例の分析から現在の抗菌化学療法や治療ガイドラインの問題点，また再発か再感染かの問題についてもご報告とご議論いただいた。鈴木克洋氏には，内科的治療が最も有効性を発揮するとされているカンサシ症治療について，自験例での成績をもとに，現状を概説していただいた。水谷清二氏からは，多数の症例を診療している本症の専門家かつ市井の開業医師としてのお立場から，診療所における本症の治療と管理の問題をご提起いただいた。外科分野からはお二人にご発表いただき，まず菊池功次氏からは，大学病院での外科的治療自験例の分析から，本症の外科的治療の現状をご報告いただいた。白石裕治氏には指定発言として，同じく多数の本症肺切除例のご経験から，現状での外科手術の目的と標準術式をいかに考えるかについてご提言いただいた。

¹独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，²結核予防会複十字病院，現・独立行政法人国立病院機構東京病院

連絡先：坂谷光則，独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，〒591-8555 大阪府堺市長曾根町1180
(E-mail: sakatani@kch.hosp.go.jp)
(Received 11 Oct. 2005)

本症は、当然のことながら伝染病ではなく、菌種の如何にかかわらず結核予防法の対象疾患ではないことが明確にされており、また一方では、健康保険を使用して抗菌薬物を投与するための正式な病名として掲載されていないという、保険制度面で大きな問題を有する疾患である。

しかし、わが国での症例発生数は増加しており、知見は着実に蓄積されつつある。本シンポジウムにより、本症治療への臨床医の知識が増加し整理されて、わが国における本症診療が一層堅実なものとなり、さらなる進歩へ続く一里塚となることを望むものである。

1. 肺非結核性抗酸菌 (MAC) 症に対する治療の現状 (内科面から)

川崎医科大学呼吸器内科 小橋 吉博

目 的

肺非結核性抗酸菌症 (特に肺 *Mycobacterium avium* complex 症, 以下肺 MAC 症と略す) に対する治療ガイドラインは、1997年に American Thoracic Society (ATS)¹⁾、1998年に日本結核病学会が提唱しており²⁾、両者とも rifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM) に streptomycin (SM) 等のアミノ配糖体による多剤併用療法を推奨している。私共は1998年以降、中国四国抗酸菌症研究会に属する施設において、肺 MAC 症に対して RFP, EB, CAM, SM による治療法を積極的に施行している。今回は、内科側の立場から最近の肺 MAC 症に対する治療成績ならびに今後の問題点に関して検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1998年4月から2004年12月までに川崎医科大学呼吸器内科および中国四国抗酸菌症研究会に所属する施設において、ATSもしくは日本結核病学会の診断基準を満たした肺 MAC 症を抽出し、これらの症例に対してガイドラインに沿った治療を少なくとも12カ月以上施行できた146例とした。これらの症例に対して、背景因子、画像所見、微生物学的所見、治療成績、予後に関して、アンケート方式で記入してもらい、データの集計を行った。治療効果判定は菌陰性化率、再排菌の有無、自覚症状や画像診断を含めた臨床的改善度に重点をおいて、各施設の担当医による評価をもとに行った。

2群間における統計学的有意差検定は、student t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ のみ有意差ありと判定した。

結 果

対象患者の年齢は44～83歳 (平均65.7歳)、性別は男性50例に対し、女性96例と女性に多くみられていた。喫煙者は61例 (42%)、多飲酒者は17例 (12%) であった。基礎疾患では呼吸器疾患が88例 (60%) にみられ、内訳では陳旧性肺結核が58例 (40%) と最も多くみられていた。一方、非呼吸器疾患は30例 (21%) にみられ、消化器疾患13例、内分泌疾患8例の順に多くみられていた。基礎疾患に対して、長期にわたり副腎皮質ステロイド薬が投与されていた症例は7例 (5%) あり、抗結核薬の前投与歴は30例 (21%) にみられていた。

菌陰性化率については、146例中88例 (60%) で菌陰性化が得られており、CAM 400 mg/日投与群と600 mg/日投与群の投与量別の比較では400 mg/日投与群が43% に対し、600 mg/日投与群が71% と600 mg/日投与群のほうが有意に優れていた。次に、再排菌率については88例中29例 (33%) において、菌陰性化後、再排菌がみられていた。CAM投与量別の比較では、400 mg/日投与群が46% に対して、600 mg/日投与群は29% と400 mg/日投与群で有意に高い再排菌率を呈していた。臨床的改善度については Table 1 に示したように、対象患者全体で146例中51例 (35%) に改善がみられていたが、CAM投与量別の比較では400 mg/日投与群が27% に対して、600 mg/日投与群は40% と有意差はなかったものの600 mg/日投与群で優れていた。一方、不変は54例 (37%)、

Table 1 Outcome for pulmonary MAC disease

	CAM 400 mg/day (n=60)	CAM 600 mg/day (n=83)	CAM 800 mg/day (n=3)	Total (n=146)
Improving	16 (26.7%)	33 (39.8%)	2 (66.7%)	51 (35.0%)
Unchanging	22 (36.7)	31 (37.3)	1 (33.3)	54 (37.0)
Worsening	20 (33.3)	17 (20.5)	0	37 (25.3)
Death	2 (3.3)	2 (2.4)	0	4 (2.7)

悪化は37例(25%)、死亡は4例(3%)と治療効果は不十分であった。

治療による副作用はTable 2に示したごとく、対象患者全体で146例中34例(23%)にみられ、内訳では肝機能障害9例、消化器症状6例、眩暈症5例の順に多くみられていた。投与量別の比較では600 mg/日投与群が25%であったのに対し、400 mg/日投与群は20%と600 mg/日投与群で高率であったものの、有意差は認めなかった。

原因菌別の治療成績(*Mycobacterium avium* 69例、*Mycobacterium intracellulare* 68例、MAC同定不能9例)では、菌陰性化率、再排菌率、臨床的改善度ともに菌種間で差は認められなかった。しかし、感染型(基礎疾患に呼吸器疾患を有しない一次感染型88例、呼吸器疾患を有する二次感染型58例)別の検討では、菌陰性化率が一次感染型68%に対し、二次感染型48%、臨床的改善度は一次感染型41%に対し、二次感染型26%といずれも一次感染型で有意差をもって優れた成績が得られていた。日本結核病学会病型分類に準じた病変の拡がり別による治療効果については、菌陰性化で1が73%に対し、3は29%、再排菌率で1が27%に対し、3は60%、臨床的改善度で1が47%に対し、3は12%といずれの項目も、病変の拡がりが少ないほど有意差をもって優れた治療成績が得られていた。

考 察

肺非結核性抗酸菌症(特に肺MAC症)に対する治療ガイドラインがATSおよび日本結核病学会によって提唱されて以降、1998年4月から肺MAC症に対し、RFP、EB、CAM、SMを用いた多剤併用療法を積極的に行ってきた¹⁾²⁾。しかしながら、現時点で146例の肺MAC症に対してガイドラインに沿った治療が少なくと

も12カ月以上行われているにもかかわらず、菌陰性化率は60%、再排菌率は33%、臨床的改善度は35%と不十分な治療成績である。AIDSを伴わない肺MAC症に対して、欧米の報告ではCAMを15~20 mg/kg/日投与する治療法で90%以上の菌陰性化が得られたという良好な成績を述べている³⁾。また、本邦においては田中らがアミノ配糖体でSMの代わりにkanamycin (KM)を用いて、CAMの投与量を10 mg/kg/日にした結果、72%の菌陰性化率が得られたと報告している⁴⁾。この違いは分離されたMAC菌株がCAMに対して耐性を有していた可能性、CAMの投与量が少なかった可能性、エントリーされた肺MAC症の重症度が治療開始時、より重度であった可能性などがあげられる。今回の検討は、多数の施設からのアンケート形式で行ったため、登録された全症例のMAC菌株にCAMの薬剤感受性試験を施行できなかったものの、施行しえた48例中38例(79%)は感受性を示しており、他の報告³⁾⁴⁾と差はみられなかった。また、エントリーされた肺MAC症の重症度は、欧米の報告には記載がないため、比較ができなかった。CAMの投与量に関しては、今回の検討でも400 mg/日投与群に比して、600 mg/日投与群が有意差をもって優れた除菌効果が得られており、副作用および臨床検査値異常に有意差がなかったことから、増量していくことは重要と思われる。しかしながら、現時点では、本邦では厚生労働省が肺MAC症に対して認めているCAM投与量の上限はいまだ400 mg/日とされている。

治療効果に影響を及ぼす因子として、原因菌、感染型、画像上における病変の拡がりに関して検討したところ、菌種間において差はみられなかったものの、感染型では一次感染型、病変の拡がりでは拡がりが少ないほど有意差をもって治療成績は良好であった。ここで大きな問題点となるのが肺MAC症の治療をいつ開始し、いつ終了

Table 2 Adverse reactions and laboratory abnormal findings

	CAM 400 mg/day (n=60)	CAM 600 mg/day (n=83)	CAM 800 mg/day (n=3)	Total (n=146)
Adverse reactions				
Appearance rate	12 (20.0%)	21 (25.3%)	1 (33.3%)	34 (23.3%)
Items				
	Liver dysfunction 4	Liver dysfunction 5	Eruption 2	Liver dysfunction 9
	Vertigo 3	Gastrointestinal symptom 5		Gastrointestinal symptom 6
	Fever 2	Visual disturbance 3		Vertigo 5
	Eruption 1	Vertigo 2		Visual disturbance 4
	Visual disturbance 1	Fever 2		Fever 4
	Gastrointestinal symptom 1	Eruption 2		Eruption + Gastrointestinal symptom 1
		Eruption + Gastrointestinal symptom 1		Fever + Liver dysfunction 1
		Fever + Liver dysfunction 1		

するかということである。ATSは菌陰性化が得られてから24カ月間治療した後、終了してよいと終了時点に関しては述べているものの、開始時点については未解決のままである。今回の検討では記載していないが、治療期間を少なくとも12カ月以上としたが、その後の経過観察で半数の症例が治療終了1年以内に再排菌もしくは再増悪をきたしていた。

治療効果判定法については過去の報告では治療前後のMAC菌株の除菌効果のみに限定していたが、今回の検討では治療前後の再排菌率、臨床的改善度も併せて評価した。臨床的改善度については各施設における複数の呼吸器内科専門医によって評価されているため、臨床症状および画像上の陰影の改善度の評価は主観的因子が含まれる可能性は否めない。最終的に、臨床的改善度(35%)は菌陰性化率(60%)に比して不良で相関関係はみられなかった。この理由として、菌陰性化と判定したものの、その後の治療期間中に臨床的改善が得られなかった可能性、対象患者から喀痰が喀出されなかった場合が16例(32%)あり、これらの症例を菌陰性化に含めたための2つの可能性があげられる。

結論として、今回のATSおよび日本結核病学会のガイドラインに準じたCAMを含む多剤併用療法の肺MAC症に対する治療成績は結核の治療成績に比較すると未だ不十分であった。欧米に比較すると、CAM投与量は50%にも達しておらず、今後、厚生労働省に肺MAC症へのCAM投与量を増量できるように臨床比較

試験で有用性の積み重ねをしていく必要がある。また、肺MAC症に対してどの時点で治療を開始していくかに関しても、今回の検討をとおして治療終了後経過観察中の高い再排菌率を考慮すると早期の限局性病変に対しては、年齢も考慮しながら可能な症例には手術を進める必要性もあげられる。いずれにしても、今後、肺MAC症に対する有用な新規抗菌薬の開発が望まれるところである。

研究協力者：中国四国抗酸菌症研究会（藤田次郎，塩出昌弘，阿部聖裕，西村一孝，竹山博泰，矢野修一，倉岡敏彦，大串文隆，松島敏春，岡三喜男）

文 献

- 1) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156 (Suppl): S1-S25.
- 2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年。結核。1998; 73: 599-605.
- 3) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1766-1772.
- 4) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 866-872.

2. 肺MAC症の治療—再排菌例の検討—

国立病院機構東京病院臨床研究部 倉島 篤行
呼吸器内科 長山 直弘

目 的

今日肺MAC症は、あらゆる国々でここ10年間で数倍の増加が認められている¹⁾。わが国においても肺MAC症罹患率は1980年代には人口10万対約2.0前後と推定されていたが、今日では人口10万対6.7、毎年約8000人の新患者が発生していると考えられている²⁾。罹患率の増加とともに、肺MAC症治療がきわめて困難なため、呼吸器臨床の場では診療継続症例が蓄積され慢性呼吸器疾患の中での本症の頻度をさらに高めている。

現在肺MAC症化学療法として最良のレジメンは、クラリスロマイシン(CAM)を軸としてRifamycin系、EB、Aminoglycosidを併用した多剤併用療法が、エビデンスではないが事実上の標準として国際的に認められ、わが

国の多くの臨床例報告でも承認されている定見と言える。従ってほぼ評価の定まったこのレジメン自体についてのさらなる言及は避け、ここでは、この多剤併用療法をいつまで行うのかという課題について考究する。

ATSガイドラインでは、肺MAC症化学療法の至適期間は確立されていないとし、専門家の見解に基づいて、CAMを含んだ多剤併用療法期間は菌陰性化後10ないし12カ月間が大多数の患者にとって妥当であろうと表明している³⁾。英国胸部学会(BTS)の治療ガイドラインでは肺MAC症の場合、RFP、EB、(INH)を24カ月間としている⁴⁾。わが国のガイドラインでは、化学療法期間は菌陰性化後9ないし12カ月間を推奨している⁵⁾。

結核化学療法のように相対的に抗菌活性が強い場合は個々の症例の差を越えて一律標準的なレジメンが可能で

あるが、肺 MAC 症のように現有薬剤の抗菌活性が相対的に弱い場合は、個別症例の差を視野に入れた菌陰性化後何カ月という決め方は妥当である。しかし、ATS やわが国のガイドライン中の、「菌陰性化後 9 ないし 12 カ月間」自体はエビデンスではなく、妥当な期間かどうか不明である。至適化学療法期間が決まっていないのは、どのくらい化学療法をすれば再発病を抑制できるかが未定であるからである。

以上の問題意識から、われわれは肺 MAC 症化学療法後の再排菌例を検討した。

対象と方法

ここでの再排菌は、化学療法開始後、6 カ月間以上の菌陰性期間後、2 回以上連続して培養陽性を認める場合と定義した。1988 年以降、国立病院機構東京病院を受診した肺 MAC 症患者 4247 例中、2 年間以上排菌経過を追跡できる 1170 例を対象とした。この中で化学療法開始後、6 カ月間以上の菌陰性期間後、2 回以上連続して培養陽性を認めた例は 71 例 (6.1%) に認められた。

結 果

全薬剤一斉中止あるいは終了後再排菌をきたした例は 46 例 (64.8%) で、再排菌時期は平均 611 日後であり、この時の直前化学療法期間は 849 日間、平均菌陰性期間は 854 日間であった。一部薬剤中止あるいは減量後に起きた再排菌例は 17 例 (23.9%) で、平均 448 日後、この時の直前化学療法期間は 601 日間であり、平均菌陰性期間は 535 日間であった。この他に 8 例 (11.3%) が化学療法継続中にもかかわらず再排菌が見られ、平均菌陰性期間は 587 日間であった (Table 1)。

以上の検討からは、肺 MAC 症化学療法において、一度菌陰性化が達成されてからの再排菌は、全薬剤一斉中止または終了例に頻度が高いことが示唆された。

頻度が多いことと条件の斉一性が高いことから以後の検討は全薬剤一斉中止群において行った。全薬剤一斉中止群で、直前化学療法期間と再排菌までの期間の相関係数は $R = -0.15$ で、なんらかの相関関係は観察されなかった (Fig. 1)。

全薬剤一斉中止群で再排菌までの日数を期間順に並び替えた 46 例を中央値の両側 23 例ずつ A 群、B 群に分割し (Fig. 2)、以下の性別 (t 検定)、年齢分布 (t 検定)、中止前薬剤数 (t 検定)、中止時空洞の有無 (χ^2 検定)、中止時病巣の拡がり (結核病学会分類の拡がりを適用、 χ^2 検定) について A 群と B 群での等質性の検定を行った。すべての項目において A 群と B 群の間に有意差は見られなかった。ただし中止時空洞の有無についての χ^2 検定 p 値は 0.07 であった (Table 2)。

次に、46 例の再排菌までの日数の度数分布を表示すると Fig. 3 のようになる。この度数分布は、左端に偏った分布であり、適合度検定を行うと正規分布や指数分布とは一致せず weibull 分布に最も一致したパターンであった (Cramer-von Meises の W 検定で $P = 0.2500$ 、この場合帰無仮説を weibull 分布としている)。

考 察

肺 MAC 症化学療法経過中、投与薬剤の一斉中止あるいは終了後、数カ月して肺病変の悪化とともに喀痰中に連続して再排菌、つまり再発病をきたすことをしばしば経験する。RFP が導入される以前の結核症化学療法では、化学療法期間が長いほど再発病率は低下した⁶⁾。ま

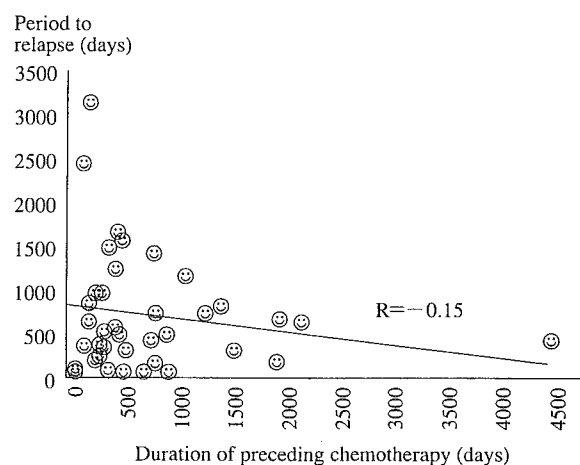


Fig. 1 Correlation the period to relapse with the duration of preceding chemotherapy

Table 1 Mean days of preceding chemotherapy period and period to relapse by three groups

	Cases	Preceding chemotherapy period (mean days)	Period to relapse after discontinuation or reducing chemotherapy (mean days)
Continuous chemotherapy group	8 (11.3%)		
Reducing chemotherapy group	17 (23.9%)	601	448
Discontinuation chemotherapy group	46 (64.8%)	849	611
Total	71	782	567

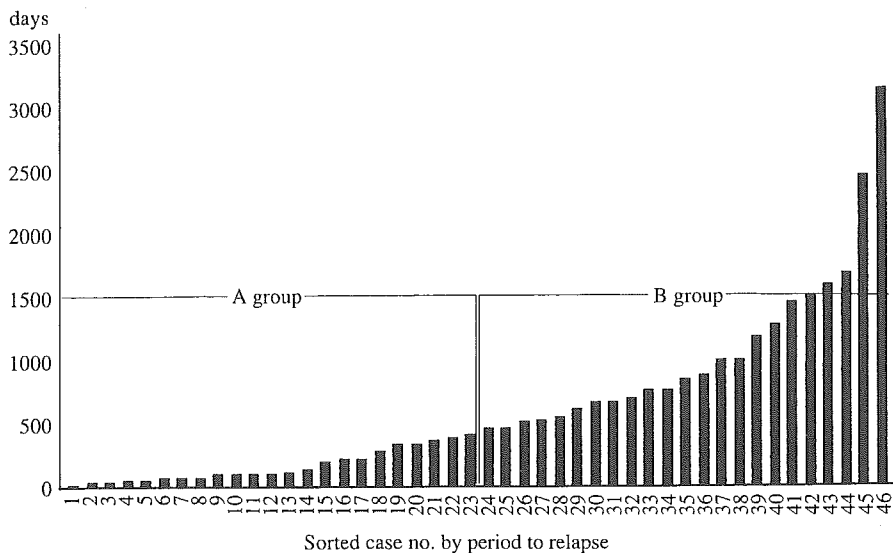


Fig. 2 Graphic expression of the period to relapse and group dividing

Table 2 Test by A group and B group about 6 parameters revealed no significant differences.

	A group	B group	p value
Sex (f/m)	16/7	16/7	p=1.00
Age	62.1±2.2	63.5±2.2	p=0.65
Drugs of combination chemotherapy	3.39±0.15	3.0±0.15	p=0.08
Regimen including CAM/without CAM	6/17	5/18	p=0.72
Presence of cavity (+/-)	13/10	7/18	p=0.07
Extent of lesion (Mini./Moderate/Far advanced)	6/15/2	7/14/2	p=0.945

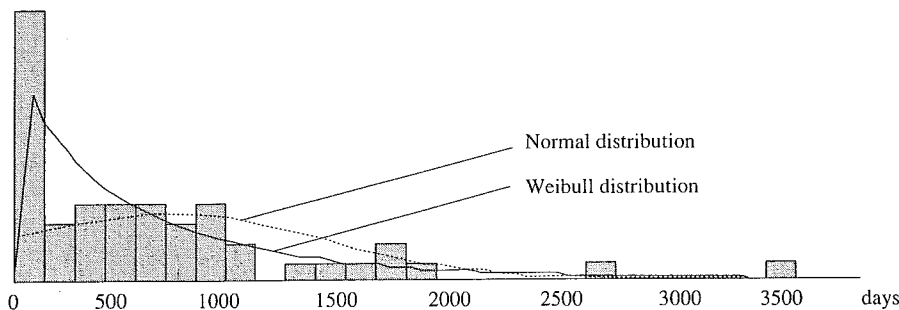


Fig. 3 Frequency distribution curve of the period to relapse is best fitted with Weibull distribution.

た近年結核の標準治療実施の際、空洞の有無などの再発病リスクの評価とそれに基づく化学療法期間の延長が強調されている⁷⁾。結核症と肺 MAC 症では疾患経過中の再排菌自体の持つ意味はかなり異なる。結核症では再排菌は即再発病であり、また感受性結核治療では稀な現象であり、何回も繰り返すことではない。肺 MAC 症では菌陰性化そのものが結核症より少なく、再排菌(本研究で用いた定義を満たさないような短期間の陰性化後の再排菌も含め)は頻繁に生じ、再排菌率は観察期間の長短により全く異なってくる。従ってわれわれは肺 MAC 症

での再排菌率ではなく、十分と思われる化学療法を行った肺 MAC 症での再排菌が、いつ、何と関連して起きるのかを検討した。

今回の肺 MAC 症 46 例での直前化学療法期間と薬剤中止後再排菌までの期間の相関は全くなく、すなわち長く化学療法を行えば再排菌時期は遅延するということにはなかった。

またわれわれは肺 MAC 症化学療法でのリスクファクターと考えられる空洞の有無等の項目について再排菌までの期間の長短で 2 群に分け、両群間に有意差があるか

検討した。検討した範囲で2群間に有意差はなく、つまり直前化学療法期間の長さ、直前化学療法の併用薬剤数、中止時の病巣の拡がり、中止時の空洞の存在などは、いずれも再排菌までの期間に統計学的に有意な影響は与えていなかった。ただし空洞の存在でのp値は0.07で再排菌時期が早い傾向が見られた。

再排菌時期を期間区分別頻度で見た場合、そのパターンはweibull分布に最も近似したものであった。Weibull分布はスウェーデンの技術者W. Weibullが1939年に提唱した関数で金属鎖の寿命の予測として登場したが、機械類一般の稼働率を表す関数として普及し、現在人の寿命解析などにも用いられる。一般式は $F(x) = 1 - \exp(-(x^m)/\alpha)$ と定義されるが(mは形状母数、 α は尺度母数)、これらはポアソン過程(試行回数Nが非常に大きく確率Pがかなり低い、流星の時間あたり頻度、流行らない窓口に来る客の頻度など全くランダムに起きる事象の系列)で生成される分布を表現するとされ、最初の頃故障率が高く(初期故障)、やがて故障率の低い安定期(偶発故障)に入っていく状態などの解析に使われている。

本例では $m=0.9094$ 、 $\alpha=583.9958$ であり、わずかの初期故障成分があるが、主たる内容は偶発的すなわちランダムなものと解釈される。肺MAC症の再排菌が各種のパラメーターに無関係にランダムに起きているとすると、一つの要因として考慮されるのは、近年注目されている環境からの外来性再感染である⁸⁾。

結核菌とは異なり*M. avium*は通常環境中にかなり多量に存在する菌であり、特定の易感染宿主に繰り返し感染、発病をきたしている可能性は十分に考えられる。肺MAC症の場合、再排菌までの期間は、ごく初期には空洞などの存在により十分に根絶されなかった菌からの再燃がやや影響するが、全体には環境からの外来性再感染が主を占めるのではないかと推定される。

結 論

1. 肺MAC症化学療法1170例中6カ月以上菌陰性化後再排菌例は71例、6.1%に見られた。

3. 肺カンサシ症の治療

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター、内科

鈴木 克洋, 吉田志緒美, 露口 一成, 源 誠二郎,
井上 義一, 林 清二, 岡田 全司, 坂谷 光則

はじめに

肺*M. kansasii*(カンサシ)症は、わが国の肺非結核性

2. 再排菌例の64.8%が全薬剤一斉中止例であった。
3. 全薬剤一斉中止例中、再排菌が早期に起きる群と長期間後起きる群につき、各種パラメーターで検討したが、2群間に有意差は見られなかった。
4. 再排菌期間の度数分布はweibull分布に近似した。
5. 再排菌は化学療法内容や期間、重症度、病型とは無関係にランダムに起きている可能性が示唆された。
6. 肺MAC症化学療法の至適治療期間を検討するうえで菌陰性化期間をエンドポイントとするのは妥当でない可能性がある。

なおこれらのデータ解析は統計ソフトJMP(株式会社SAS Institute Japan)によった。

文 献

- 1) Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2002; 23: 553-567.
- 2) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸. 2005; 24: 110-111.
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 4) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. Thorax. 2000; 55: 210-218.
- 5) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 6) 岩井和郎編: 結核病学. 結核予防会, 東京, 1985, 239-241.
- 7) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003; 52: 39-41.
- 8) Wallace RJ J, Zhang Y, Brown BA, et al.: Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1235-1244.

抗酸菌症の第2位の頻度を占める重要疾患である¹⁾²⁾。近年非結核性抗酸菌症の相対的かつ絶対的增加が内外で報告されている。しかし肺カンサシ症は1990年代後半

以降わが国での発生頻度は横ばいで、MAC症の引き続き増加によってその相対的地位の低下が報告されている³⁾。当院は全国的に見て、肺カンサシ症例が最も多い病院の一つであり、90年代後半以降年間60例以上を経験してきた。当院でのデータを中心に、肺カンサシ症の臨床像と治療につき概観したい。

方 法

2001年から2004年まで、当院に入院した肺カンサシ症のうちデータが把握できた190例を対象とした。また結核や肺MAC症との比較は、2003年の66例を用いた。当院の抗酸菌症データベースより年齢、性別、喫煙歴、基礎・合併疾患、治療薬、排菌陰性化までの日数、入院中死亡率等を検討した。

結 果

2003年に入院した抗酸菌症938例の26%が非結核性抗酸菌症であり、そのなかの27% (66例) が肺カンサシ症であった。男性が73%、女性が27%、喫煙者が69%、非喫煙者が31%を占めた。年齢は20代から90代まで、中間値は58歳で、結核の61歳、MAC症の72歳より若い傾向であった。2001年から2004年の190例の基礎疾患と合併症を検討した。特になしが44例、消化性潰瘍が34例、陳旧性肺結核が25例、慢性肝障害が24例であり、糖尿病は16例 (8.4%) であった (図1)。ちなみに2003年に肺結核で入院した638症例の糖尿病合併率は15%である。

治療薬剤が判明した155例の内訳は、INH+RFP+EBまたは類似処方が84例、CAM+RFP+EBまたはその類似処方が39例、levofloxacin (LVFX) + その他の抗菌薬が22例であり、CAMやLVFXを含む治療が41%を占めていた (図2)。排菌陰性化までの期間は、どの治療群でも30日前後とほぼ同等であった。190例中69例 (36.3%) で何らかの副作用が生じ、皮疹、発熱、肝障害、視力障害等が多かった (図3)。1997年から2004年までに当院で検出し薬剤感受性検査が行われた567カンサシ株中、RFP耐性は4株 (0.71%) にすぎなかった。190例の入院中死亡はわずか1例 (0.53%) であり、当院での結核入院中死亡率の平均6.3%より大幅に少なかった。

考 案

従来日本での肺カンサシ症は肺非結核性抗酸菌症の15~20%を占めると報告されてきたが¹⁾²⁾、1990年以降その発生は横ばいで、MAC症の急速な増加により相対的地位は低下傾向である。実際2001年の非定型抗酸菌症研究協議会の全国調査では8.1%まで低下している³⁾。以前より肺カンサシ症の発生には地域格差が大き

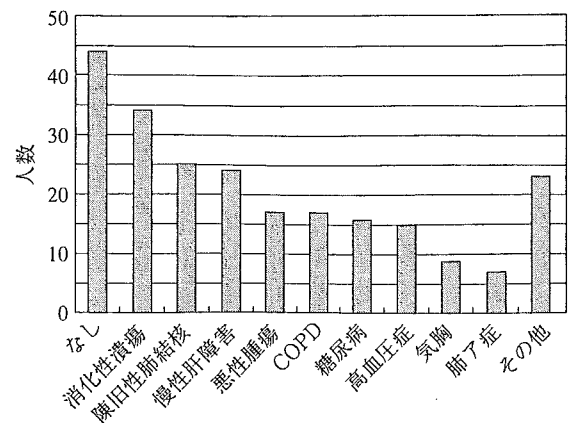


図1 肺カンサシ症の基礎疾患・合併症

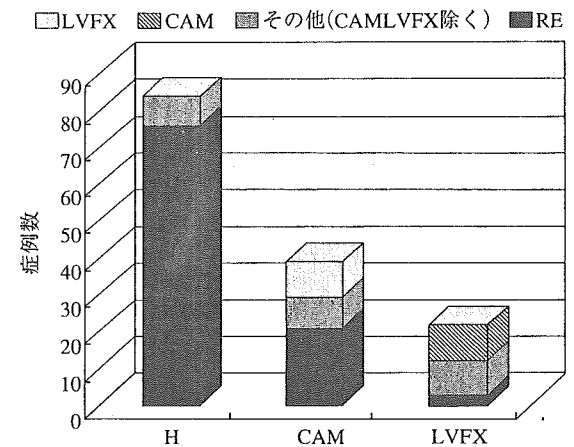


図2 肺カンサシ症の治療薬剤 (2001~2004)

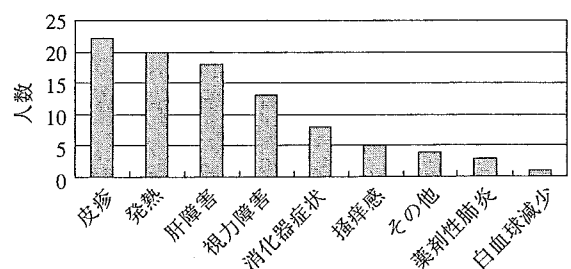


図3 肺カンサシ症治療中の薬剤副作用

いことが知られている。70年代までは東京近郊のみで発生し、80年代になり近畿以西にも広がり、90年代以降は全国的な発生が報告されている⁴⁾⁵⁾。しかし現在でも、東京、大阪近郊での発生が多い疾患である。当院は肺カンサシ症を年間60例以上経験する本邦でも随一の施設である。製鉄業を含む堺臨海工業地帯を背景とする地域環境がその一因であると推定される。

肺カンサシ症は40代以後の喫煙男性に圧倒的に多く、男女比は10:1と記載されている報告が多い⁴⁾⁵⁾。しかし