

●原 著

*Mycobacterium abscessus*による肺抗酸菌症の予後因子の検討

巖水 慧^{a,e} 山本 和子^{a,d,e} 井手口周平^a 井手昇太郎^a 高園 貴弘^a
 高橋 健介^b 赤松 紀彦^c 泉川 公一^d 柳原 克紀^c 迎 寛^a

要旨：肺 *Mycobacterium abscessus* 症（肺 Mab 症）患者を単施設で13年間後方視的に調査し、予後因子を検討した。肺 Mab 症10例中の死亡例3例は、背景肺疾患と免疫抑制薬使用歴を有し、亜種は *M. abscessus* subsp. *abscessus* であった。低い performance status, 低アルブミン血症, 低い FEV₁/VC, 治療後の末梢血リンパ球数回復不良が、肺 Mab 症患者の死亡と関連していた。また、栄養・免疫状態や肺機能の悪い宿主に肺 Mab 症が合併すると予後不良となることが示唆された。

キーワード：*Mycobacterium abscessus*, 肺非結核性抗酸菌症（肺 NTM 症）, 予後因子
 Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis, Prognostic factor

緒 言

肺非結核性抗酸菌症（肺 nontuberculous mycobacteria 症：肺 NTM 症）はわが国で増加しており、2014年の調査で罹患率が結核を上回った¹⁾²⁾。*Mycobacterium abscessus* は、Runyon 分類で第IV群菌に分類される迅速発育性抗酸菌で、迅速発育群のなかで最も呼吸器感染症をきたしやすい。以前は *M. chelonae* の亜群に属していたが、1992年に独立した菌種として分類された³⁾⁴⁾。わが国では肺 NTM 症の3.3~3.8%が迅速発育菌によるものであり²⁾⁵⁾、その大部分を *M. abscessus* が占めている。*M. abscessus* の病原性は強く、NTM のなかで最も難治性かつ致死的な病態を引き起こし、わが国で使用可能な感受性薬剤はクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM), アミカシン (amikacin : AMK), イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS) の3剤のみと、有効薬剤が少ない。また症例数が限られているため、臨床上的エビデンスが乏しく、診断基準、病態、治療法、治療効果・予後のいずれも不明確な点が多い⁶⁾。そこで本研究では、当院で診断と治療を行った肺 *M. abscessus* 症（肺 Mab 症）

を対象として、その臨床所見と予後因子について後方視的検討を行った。

研究対象と方法

2008年1月から2021年1月までの期間に、長崎大学病院において日本結核病学会（現 日本結核・非結核性抗酸菌症学会）・日本呼吸器学会合同基準⁷⁾の臨床的基準および細菌学的基準を満たし、かつ DNA-DNA hybridization 法あるいはマトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析法 (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry : MALDI-TOF-MS) によって、肺 Mab 症と診断が確定された症例を対象とし、患者背景因子と臨床的特徴を電子カルテから後方視的に抽出した。

各症例の背景因子として、年齢、性別、performance status (PS), BMI, 喫煙歴、呼吸器合併症、その他の合併症、免疫抑制薬投与の有無、Charlson comorbidity index (CCI)⁸⁾、フォローアップ期間を調査した。微生物因子および治療因子として、診断時の排菌量、治療薬の内容、診断から治療開始までの期間、治療開始から培養陰性化までの期間、治療中の培養陽転化の有無、治療期間について情報を集積した。CAM 感受性は、肺 Mab 症と診断された当初にプロスミック NTM (極東製薬工業) を用いて最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を測定した。さらに、保存 Mab 菌株を再発育させ、プロスミック RGM (極東製薬工業) を用いて CAM 誘導耐性を評価して、14日目の MIC を同定した。感受性の判定は MIC が 8 μ g/mL 以下を感受性あり、32 μ g/mL 以上を耐性ありとした。亜種同定検査として、

連絡先：山本 和子

〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

^a長崎大学病院呼吸器内科

^b同 感染症内科

^c同 検査部

^d同 感染制御教育センター

^e国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
 (E-mail: kazukomd@nagasaki-u.ac.jp)

(Received 10 Mar 2021/Accepted 23 Aug 2021)

当院検査部微生物室に -80°C 保存された*M. abscessus*の培養陽性検体を7H11培地(極東製薬工業)で培養し、生育した菌をZiehl-Neelsen染色陽性確認後、10% Chelex[®] 100 (Bio-Rad)で核酸を抽出し、カネカ核酸クロマト迅速発育抗酸菌同定キット[カネカ, https://www.kanekalabtest.com/product/dpn9jq00000008qj-att/Kaneka_Nucleic_Acid_Chromatography-Rapid_Growth_Acid-fast_Bacteria_Identification_Kit_InstructionManual.pdf (accessed on August 25, 2021)]を用いて亜種を同定した。生育した*M. abscessus*コロニーについては実体顕微鏡を用いて観察し、rough type (R型)とsmooth type (S型)に分類した。

肺Mab症の診断時の酸素投与量と SpO_2 値から $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比を算出した。また、末梢血WBC数、末梢血Lym数、Hb値、血清Alb値、CRP値を収集した。さらに、肺Mab症の診断時の呼吸機能検査より1秒率(FEV_1/VC)を抽出した。診断時の胸部CTで気管支の直径が近傍の血管よりも大きいときに気管支拡張ありとして、Reiff scoreを用いて気管支拡張の程度をスコア化した⁹⁾。Reiff scoreは左右の肺をそれぞれ3分割し、各領域の気管支拡張を3点ずつ計18点で、0~18にスコアリングするものである。なお、日本結核病学会が定める¹⁰⁾気管支拡張型[小結節・気管支拡張型(nodular bronchiectatic disease:NB)],結核類似型[空洞形成型(fibrocavitary disease:FC)]の病型も評価した。さらにNB型については、空洞を有するcavitary NB(C-NB)型と有さないnon-cavitary NB(NC-NB)型に分類した¹¹⁾。胸部画像所見の評価は、呼吸器内科医2人(日本呼吸器学会専門医14年目と4年目、いずれも共著者)が行った。

予後の指標としては転帰(生存・死亡)を取り上げ、上記の因子について2群間比較した。統計はPrism9を用いて連続変数についてMann-Whitney検定を、非連続変数についてはカイ二乗検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。またSatterthwaite法を用いて95%信頼区間を算出した。

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針[2017(平成29年)2月28日一部改正]」を遵守して実施した。検査結果や肺機能等診療に関わる情報の第三者への提供は行われておらず、医療機関での倫理委員会による審査は実施しなかった。患者調査では調査内容の説明を行い、本人または代諾者より同意が得られた患者のみが対象とされた。

結 果

1. 背景因子

対象期間に長崎大学病院において、呼吸器検体からNTMが分離された検体数は合計1,654(患者数518人)で

あった。そのなかで日本結核病学会・日本呼吸器学会合同基準⁷⁾の臨床的基準および細菌学的基準を満たす肺NTM症と診断されたのは405例で、うち10例(2.5%)が肺Mab症と診断された。患者の背景因子をTable 1に示す。背景因子は肺Mab症診断時のデータを用いた。平均観察期間は40.3ヶ月で、患者の平均年齢は 60.9 ± 12.3 歳、男女比は1:4であった。PSの平均値は 1.0 ± 0.94 、BMIの平均値は 19.1 ± 2.98 で、喫煙者は2人(20%)であった。基礎疾患は、呼吸器合併症を7例(70%)に認め、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease:COPD)2例、間質性肺炎2例、肺NTM症(*M. avium*)2例、肺結核1例(治療歴あり)、肺アスペルギルス症1例、塵肺1例、肺クリプトコックス症1例、気管支拡張症1例であった(重複を含む)。呼吸器以外の合併症は5例(50%)に認め、自己免疫疾患2例(尋常性天疱瘡1例、混合性結合組織病1例)、食道癌1例、心疾患1例、腎疾患1例、糖尿病1例であった(重複を含む)。CCIは平均値 2.7 ± 1.7 であった。死亡例は3例(30%)で、全例に基礎肺疾患と免疫抑制薬の使用を認めた。うち1例が肺Mab症以外の非関連死(間質性肺炎の急性増悪)であった。生存群と死亡群との患者背景の比較では、死亡群で診断時のPSが悪く(以下、死亡群vs生存群、2.0 vs 0.6, $p=0.050$)、免疫抑制薬を使用する(100% vs 28.5%, $p=0.038$)傾向にあったが、年齢、BMI、CCIにおいては差を認めなかった。

2. 微生物・治療因子

微生物・治療因子をTable 2に示す。検体種は1例が気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)であったが、他はすべて喀痰であった。排菌陽性は6例で、*M. abscessus*の亜種は全例で同定され、7例が*M. abscessus* subsp. *abscessus*で、3例が*M. abscessus* subsp. *massiliense*であった。CAM感受性に関して、プロスミックNTMではおおむね感受性を示したものの、プロスミックRGMで評価された*M. abscessus* subsp. *abscessus*菌株の75%がCAM誘導耐性を示した。菌コロニー形態については、R型は4例にみられ、すべて*M. abscessus* subsp. *abscessus*であった。死亡例3例はすべて*M. abscessus* subsp. *abscessus*であった。

肺Mab症の診断から治療開始までの期間は平均1.75ヶ月であった。治療については、おおむねCAM+IPM/CS+AMKの3剤による多剤併用療法で開始され、外来でファロベネム(faropenem: FRPM)、リファンピシン(rifampicin: RFP)、シタフロキサシン(sitafloxacin: STFX)やモキシフロキサシン(moxifloxacin: MFLX)などを組み合わせた抗菌薬治療が行われていた。各々の治療薬の投与量と投与期間についてTable 3に示す。多

Table 1 Patients' backgrounds of pulmonary *Mycobacterial abscessus* cases

Case No.	Age	Sex	PS	BMI	Smoking (pack-years)	Lung disease	Other disease	Immunosuppressant	CCI	Duration of follow-up (months)	Prognosis
1	47	F	2	18.27	0	COPD	pemphigus vulgaris	azathioprine, PSL	3	10	dead
2	47	F	3	18.05	10	IP	—	cyclosporine, PSL	0	2	dead
3	66	M	1	18.26	80	COPD, old TB, aspergillosis	esophageal cancer, SSS	5-FU	5	17	dead
4	73	M	1	19.52	0	pneumoconiosis, cryptococcosis, NTM (<i>M. avium</i>)	—	—	4	50	alive
5	60	F	1	22.96	0	IP	MCTD	tacrolimus, PSL	3	64	alive
6	56	F	0	19.33	0	—	—	—	1	66	alive
7	59	F	1	14.41	0	bronchiectasis	CKD/kidney transplant	tacrolimus, mPSL	3	114	alive
8	83	F	0	18.30	0	NTM (<i>M. avium</i>)	—	—	4	33	alive
9	71	F	0	24.98	0	—	DM	—	4	37	alive
10	47	F	1	16.80	0	—	—	—	0	10	alive
Total (mean)	60.9		1.0	19.1	9				2.7	40.3	
Dead (mean)	53.3		2.0	18.2	30				2.7	9.7	
Alive (mean)	64.1		0.6	19.5	0				2.7	53.4	
*95%CI	-32.01-10.39		-0.75-3.61	-4.58-2.02	-78.3-138.3				-5.35-5.25	-89.59-2.07	
** <i>p</i> =	0.258	0.490	0.050	0.383	0.066	0.175	0.490	0.038	0.999	0.041	

PS: performance status, CCI: Charlson comorbidity index, F: female, M: male, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, IP: interstitial pneumonia, TB: tuberculosis, NTM: nontuberculous mycobacteriosis, SSS: sick sinus syndrome, MCTD: mixed connective tissue disease, CKD: chronic kidney disease, DM: diabetes mellitus, PSL: prednisolone, 5-FU: fluorouracil, mPSL: methylprednisolone. *95% confidence interval (CI) was calculated by Satterthwaite method, **analyzed by Mann-Whitney test or chi-squared test.

剤併用療法に手術療法を組み合わせた症例は1例のみであった。全例において培養陰性化がみられた。治療開始から培養陰性化までの期間（治療開始から培養陰性が3回以上連続でみられた最初の喀痰の採取日までの期間）は平均10.3ヶ月、治療薬投与期間は平均20.3ヶ月で、死亡群では平均3.3ヶ月と短い治療期間を経て不幸な転帰をたどった。経過中に副作用（肝障害、下痢、薬疹）による治療の中断を3例に認め、死亡群1例と生存群3例に治療後の再燃（培養陽転化）を認めた。

3. 臨床検査、画像所見

臨床検査および画像所見を Table 4 に示す。診断時の臨床検査所見では、WBC, Lym, Hb, CRP は生存群と死亡群で差を認めなかったが、Alb は死亡群で低い値を示した (3.4 g/dL vs 4.1 g/dL, $p=0.025$)。診断時の SpO₂/FiO₂ 比 (341.3 vs 459.9, $p=0.350$) は大差なかったが、FEV₁/VC (47.9% vs 92.7%, $p=0.023$) は死亡群で低い値を示した。気管支拡張の程度を示す Reiff score は FC 型と C-NB 型で高い傾向にあり、死亡群3例中2例が FC 型

であった。肺 Mab 症の NB 型7例のうち、C-NB 型は診断時で3例 (42.9%) に認めた。転帰直前の胸部 CT で評価した Reiff score では、生存群7例中6例で気管支拡張所見の進行を認め、うち1例 (case 7) においては大幅な気管支拡張の進行と NC-NB 型から C-NB 型への進展を認めた。

診断時と菌の陰性化時の検査データの推移を Fig. 1 に示す。Alb の推移は主に死亡例で入院中に経静脈的補充が行われていたため評価しなかった。治療後の推移（治療後値 - 治療前値）を評価した WBC, Lym, Hb, CRP 値に関して、Lym のみ死亡群と生存群で差が認められ、生存群では治療後に Lym の回復がみられた例を多く認めたが、死亡群では治療後に減少していた ($p=0.011$, Mann-Whitney test)。

考 察

肺 Mab 症では、他の肺抗酸菌症や呼吸器疾患が約 70% に併存するとされ¹²⁾、本研究においても呼吸器疾患を基礎にもつ患者が7例 (70%)、呼吸器疾患以外の合併症も5例 (50%) にみられ、ステロイドなど免疫抑制薬を投

Table 2 Microbiological and treatment data of pulmonary *M. abscessus* cases

Case No.	Specimen with positive culture	Smear (Gaffky)	† CAM susceptibility	‡ CAM inducible resistance	Colony morphology	Subspecies	Treatment	Time from diagnosis to initial treatment (months)	Duration of treatment until culture negative (months)	Total duration of treatment (months)	Duration of treatment paused (months)	Post-treatment recurrence	Surgery	Prognosis
1	sputum	1	<0.5	NA	NA	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	IPM/CS, CAM, AMK	3	3.5	7	0	no	—	dead
2	sputum	0	0.5	NA	S	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	IPM/CS, CAM, AMK	0	1	2	0	yes	—	dead
3	sputum	5	8.0	>64	R	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	IPM/CS, CAM, AMK	0.5	1	1	0	no	—	dead
4	sputum	10	<0.5	4	S	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	IPM/CS, CAM, AMK, FRPM, STFX	9	16	31	2	yes	—	alive
5	sputum	0	4.0	NA	NA	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	IPM/CS, CAM, AMK, FRPM, STFX	2	2.5	36	0	no	—	alive
6	sputum	0	<0.5	>64	R	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	CAM, AMK, FRPM, MFLX	0.25	31	15.5	20	yes	—	alive
7	sputum	2	2.0	>64	R	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	CAM, RFP, EB, FRPM, STFX, AZM	0.75	19	36	18	no	—	alive
8	sputum	2	<0.5	4	R	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	CAM, RFP, FRPM, STFX	0	25	36	0	yes	—	alive
9	sputum	0	<0.5	NA	NA	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	IPM/CS, CAM, AMK, RFP, EB, FRPM, STFX	0.5	1	31.5	0	no	—	alive
10	BALF	1	1.0	NA	NA	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	IPM/CS, CAM, AMK, FRPM, STFX	1.5	3	7	0	no	yes	alive
Total (mean)		2.1						1.8	10.3	20.3				
Dead (mean)		2.0						1.2	1.8	3.3				
Alive (mean)		2.1						2.0	13.9	27.6				
*95%CI		-5.30-5.01						-4.37-2.71	-23.20--0.99	-35.33--13.15				
**p=		0.999				0.175		0.783	0.175	0.025		0.175		

CAM: clarithromycin, NA: not applicable, S: smooth type, R: rough type, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, FRPM: faropenem, STFX: sitafloxacin, MFLX: moxifloxacin, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, AZM: azithromycin, BALF: bronchoalveolar lavage fluid. *95%CI was calculated by Satterthwaite method, **analyzed by Mann-Whitney test or chi-squared test. † CAM susceptibility was measured by using brothMIC NTM, ‡ CAM inducible resistance was reflected by minimum inhibitory concentration (MIC) values of brothMIC RGM at 14th day.

与された患者が5例（50%）と高率であった。肺Mab症の死亡例に関する過去の報告は少ないが、国内の肺NTM症を対象とした死亡に関連する予後因子の探索コホート研究によると、年齢70歳以上、男性、喫煙歴あり、基礎疾患（肺疾患、糖尿病、悪性腫瘍、神経疾患、慢性腎疾患）あり、BMI低値（18.5未満）が予後不良因子として

挙げられている¹³⁾。本研究においても、死亡群では全例で背景の呼吸器疾患を認め、死亡例は診断時のPSが悪く、免疫抑制薬の投与を有する傾向にあった。

肺*M. avium* complex (MAC) 症の再燃時は*M. abscessus*の分離頻度が上がるとされ⁵⁾、本研究においても過去に*M. avium*が分離された症例を2例認めた。MACから

Table 3 Antimicrobial agents used for pulmonary *M. abscessus* cases

Case No.	CAM		IPM/CS		AMK		FRPM		RFP		STFX		MFLX		EB		AZM		Prognosis
	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	dose (mg)	duration (months)	
1	400-600	1.6	1,000	4.6	400	1.5	600	1.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	dead
2	800	1.9	1,000	1.8	200	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	dead
3	600	0.8	1,000	0.9	300	0.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	dead
4	600-800	18.6	2,000	1.7	400	0.9	400-600	25.6	—	—	100	38.0	—	—	—	—	—	—	alive
5	800	56.5	500	2.8	400-800	3.8	200	54.7	—	—	100	54.7	—	—	—	—	—	—	alive
6	500-800	65.1	—	—	550	1.5	600	34.1	—	—	100	8.2	400	44.8	—	—	—	—	alive
7	200-800	52.6	—	—	—	—	400	1.4	300-450	54.6	50	0.1	—	—	500-750	9.3	250	7.0	alive
8	800	24.2	—	—	—	—	400	11.2	450	17.8	100	16.6	—	—	—	—	—	—	alive
9	800	30.3	500	1.9	400-800	1.6	600	30.9	—	—	200	33.1	—	—	500	20.9	—	—	alive
10	800	6.4	—	—	—	—	200	6.6	—	—	50	6.6	—	—	—	—	—	—	alive

Table 4 Laboratory data and radiologic type of pulmonary *M. abscessus* cases

Case No.	WBC (/μL)	Lym (/μL)	CRP (mg/dL)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	SpO ₂ /FiO ₂ ratio	FEV ₁ /VC	Reiff score at diagnosis	Reiff score at latest	Radiologic type at diagnosis	Radiologic type at latest	Prognosis
1	9,400	1,466	0.05	10.4	3.1	332	22.0	8	8	NC-NB	NC-NB	dead
2	24,400	3,660	0.90	12.4	3.5	225	58.9	18	18	FC	FC	dead
3	7,600	1,748	2.48	12.5	3.6	467	62.8	12	12	FC	FC	dead
4	3,900	1,131	0.12	14.5	4.3	462	99.1	8	10	C-NB	C-NB	alive
5	13,900	834	0.65	13.2	3.8	462	108.5	9	11	NC-NB	NC-NB	alive
6	5,600	896	0.23	13.4	3.9	457	86.6	11	14	C-NB	C-NB	alive
7	15,100	1,057	2.53	14.1	4.3	452	76.4	7	18	NC-NB	C-NB	alive
8	5,500	1,150	5.88	10.7	3.6	467	NA	15	15	FC	FC	alive
9	11,700	2,527	0.06	14.3	4.1	452	101.2	7	10	NC-NB	NC-NB	alive
10	3,800	1,417	0.01	12.3	4.5	467	84.3	4	5	C-NB	C-NB	alive
Total (mean)	10,090	1,589	1.29	12.8	3.9	424.3	77.8	9.9	12.1			
Dead (mean)	13,800	2,291	1.14	11.8	3.4	341.3	47.9	12.7	12.7			
Alive (mean)	8,500	1,287	1.35	13.2	4.1	459.9	92.7	8.7	11.9			
*95%CI	-14,856-25,456	-1,647-3,655	-2.80-2.37	-3.73-0.84	-1.18-0.16	-419.3-182.2	-93.15--3.58	-6.46-14.37	-9.23-10.86			
**p=	0.383	0.066	0.999	0.183	0.025	0.350	0.023	0.200	0.891	0.416	0.611	

NC: non-cavitary, C: cavitary, NB: nodular bronchiectatic disease, FC: fibrocavitary disease. *95%CI was calculated by Satterthwaite method, **analyzed by Mann-Whitney test or chi-squared test.

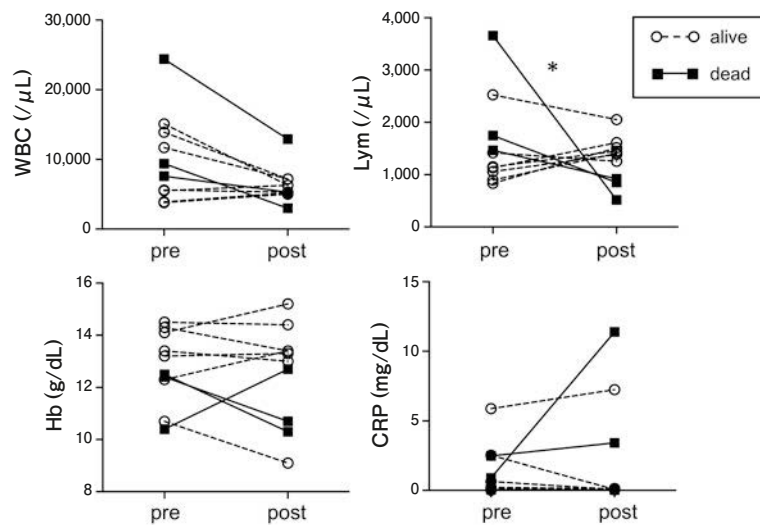


Fig. 1 Transition of blood laboratory data pre- and post-treatment in pulmonary *M. abscessus* disease patients. Open circles represent living patients, and filled squares represent deceased patients. * $p < 0.05$ by Mann-Whitney test. pre: pre-treatment, post: post-treatment.

*M. abscessus*への菌交代は、しばしばCAM耐性を伴うとされる¹⁴⁾が、菌交代を認めた2例に関してはCAM感受性であった。*M. abscessus*の亜種同定は全例で行われ、死亡例の3株はいずれも*M. abscessus* subsp. *abscessus*であり、*M. abscessus* subsp. *massiliense*分離例はすべて生存群であった。わが国で最多の肺Mab症102例を検討した報告では、71%が*M. abscessus* subsp. *abscessus*、26%が*M. abscessus* subsp. *massiliense*、3%が*M. abscessus* subsp. *bolletii*の割合で、かつ*M. abscessus* subsp. *abscessus*はCAM耐性度が高かった¹⁵⁾。本研究においても*M. abscessus* subsp. *abscessus*の多くがCAM誘導耐性を示した。*M. massiliense*は薬剤耐性遺伝子*erm*(41)欠損のため、マクロライド系への感受性が高く、*M. abscessus*と比較して微生物学的治療効果が高いとされる¹⁶⁾¹⁷⁾。2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSA合同ガイドラインにおいても、肺Mab症の治療方針を決定するうえで*erm*(41)遺伝子検査が推奨されている¹⁸⁾。本研究では、*M. abscessus* subsp. *massiliense*の培養陰性化に長期間(16ヶ月)を要し、経過中に培養陽転化した症例を1例認めたが、他の2例についてはいずれも早期に陰性化し培養陽転化もみられなかった。亜種同定や耐性遺伝子の検出が可能な医療機関は限られているが、プロスミックRGMによるCAM誘導耐性の評価が可能となった今、表現形としてのマクロライド感受性や治療反応性が予測可能となったため、これらの検査を活用し治療の策定を行っていくことが重要である。

*M. abscessus*のコロニー形態のR型は増殖や組織障害が強く、*M. abscessus* subsp. *abscessus*の約9割、*M. abscessus* subsp. *massiliense*の約1割を占めるとされる¹⁹⁾。本研究でコロニー形態が確認できたものは6株で、うちR型を示した4株全株が*M. abscessus* subsp. *abscessus*であった。コロニー形態の確認は比較的簡便であるため、診療の参考となる可能性がある。肺Mab症に対する治療に関して、2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSA合同ガイドラインではCAM感受性であればCAMを代表としたマクロライド系とAMKを含めた3剤以上の多剤併用療法を推奨し、CAM耐性もしくは誘導耐性を有する場合にはCAMは有効薬としてはカウントせず、免疫調節薬としての使用を推奨している¹⁸⁾。本研究では、すべての症例でCAMを軸とした標準治療が行われていたが、AMKに関しては基礎に腎障害を有する1例には用いられていなかった。しかし経過中に副作用のため一時治療を中断した3例のうち2例に培養陽転化がみられたことから、肺Mab症では多剤併用療法を一定期間継続し菌の増殖を抑えることが重要と考えられる。しかし一方で、肺Mab症に対する抗菌薬の投与期間については未だコンセンサスが得られていないため、病変が限局している場合は早期

の手術を積極的に考慮するべきである²⁰⁾。

肺Mab症の検査所見として、本研究では死亡群において診断時のAlbが低い傾向を認めた。肺Mab症の死亡に関連する検査因子は明らかにされていないが、LymとAlbを組み入れたprognostic nutritional index (PNI)は肺MAC症の予後予測評価として用いられ、PNIが低いほど肺MAC症の生命予後が短いとされる²¹⁾。また前述の国内肺NTM症コホート研究¹³⁾による、診断時のLym低値、Hb低値、Alb低値が死亡と関連することと照らし合わせても、これらが肺Mab症の予後不良因子として使用できる可能性が示唆された。さらに本研究では、肺Mab症の診断時から治療後のLymの変化において、Lym数の治療後回復がみられない事象が死亡例でみられる傾向にあった。肺MAC症でも治療後のLymが低値に留まる場合に予後不良となることが近年報告され²²⁾、肺Mab症においても治療後のLym回復が予後予測因子となる可能性がある。本研究で肺Mab症の死亡群でFEV₁/VCが低値を示したことに、死亡例3例のうち2例は背景にCOPDを有していたものの、嚢胞性肺線維症でFEV₁/VCが低い患者ほど*M. abscessus*の分離率が上昇するという報告²³⁾を考慮すると、FEV₁/VCが肺Mab症の進行度を表す指標の一つとなる可能性がある。肺Mab症の胸部画像所見では、死亡群3例中2例がFC型を示し、FC型とC-NB型ではReiff scoreが高値となる傾向にあったが、前述の肺NTM症のコホート研究のようなFC型と予後との関連性¹³⁾やC-NB型と予後との関連性¹¹⁾は見いだせなかった。本研究では、肺Mab症のNB型のうち、診断時に40%以上が空洞を有するC-NB型を示した。また1例は経過中にNC-NB型からC-NB型への進行がみられ、大部分の患者でReiff scoreの悪化がみられた。肺Mab症においては、肺MAC症と比較してC-NB型の頻度が高いという過去の報告²⁴⁾からも、肺Mab症の治療抵抗性と気管支拡張の進行、C-NB型は関連性が強いと考えられた。

本研究のlimitationとして、1つ目に単施設研究で、肺Mab症が肺NTM症の数パーセントと少なく、症例数に限りがあること、また大学病院でのコホート研究のため、免疫抑制薬の使用例や複数の背景疾患を有する患者が多く、単純に肺Mab症のみを論ずるのが困難であることが挙げられる。2つ目に、過去の分離検体保存状況によって菌の再分離が困難な株もあり、微生物学的検討に限界があった。今後エビデンスレベルの高い研究を行うためには、県あるいは国全体で症例の収集を前向きに行い、かつ菌株を適切な保存状態で確保すべきであろう。3つ目に、本研究では亜種による根本的な臨床像の違いがある小集団を解析したことから、その解釈には限界がある。4つ目に、肺MAC症から肺Mab症への菌交代や再燃を検討するにあたっては、菌の薬剤耐性の変遷や耐性遺伝

子の検出などの詳細に及ぶ検討が必要であろう。

過去に肺Mab症の死亡に関連する予後因子を調査した報告は少ないが、本研究の結果から、肺Mab症診断時に栄養・免疫状態や肺機能の悪化がみられる症例においては、予後が悪くなる傾向がみられた。

謝辞：本研究は、科研費若手研究 (B) 17K16226 (井手)、公益財団法人MSD生命科学財団 女性研究者支援 感染症領域 2016年度 (山本)、NPO法人「長崎県地域医療の研究支援を目的とした医師団」令和元年度 (山本) の助成を受けたものである。

菌株の分離を行った長崎大学病院呼吸器内科技能補佐員中田智美氏、および統計学的解析に助言をいただいた長崎大学病院臨床研究センター 森本心平先生に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：迎 寛；講演料 (大正製薬、アストラゼネカ、アステラス製薬、塩野義製薬、第一三共、ファイザー、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム、杏林製薬)、研究費・助成金 (日本ベーリンガーインゲルハイム、大塚製薬)、奨学 (奨励) 寄付 (富士フィルム富山化学、大鵬薬品工業、中外製薬、第一三共、大正製薬、アステラス製薬、Meiji Seika ファルマ、杏林製薬、塩野義製薬)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 倉島篤行. 7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 結核 2015 ; 90 : 605-6.
- Namkoong H, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. Emerg Infect Dis 2016; 22: 1116-7.
- Daley CL, et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002; 23: 623-32.
- Kusunoki S, et al. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. Int J Syst Bacteriol 1992; 42: 240-5.
- Morimoto K, et al. A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013. Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 49-56.
- 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.
- 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.
- Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373-83.
- Reiff DB, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol 1995; 165: 261-7.
- 赤川志のぶ. 肺MAC症の画像所見. 結核 2009 ; 84 : 569-75.
- Koh WJ, et al. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. Eur Respir J 2017; 50: 1602503.
- Griffith DE, et al. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1271-8.
- Kumagai S, et al. Development and validation of a prognostic scoring model for *Mycobacterium avium* complex lung disease: an observational cohort study. BMC Infect Dis 2017; 17: 436.
- Lee JS, et al. Implication of species change of nontuberculous mycobacteria during or after treatment. BMC Pulm Med 2017; 17: 213.
- Harada T, et al. Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. J Clin Microbiol 2012; 50: 3556-61.
- Koh WJ, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 405-10.
- Choi GE, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 917-25.
- Daley CL, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clin Infect Dis 2020; 71: e1-36.
- Rüger K, et al. Characterization of rough and smooth morphotypes of *Mycobacterium abscessus* isolates from clinical specimens. J Clin Microbiol 2014; 52: 244-50.
- 山田勝雄, 他. 肺 *Mycobacterium abscessus* 症に対する外科治療の検討—MAC症との比較も含めて—. 結核 2015 ; 90 : 407-13.
- Moon SW, et al. Impact of prognostic nutritional index on outcomes in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. PLoS One 2020; 15: e0232714.

- 22) Furuuchi K, et al. Posttreatment lymphopenia is associated with an increase risk of redeveloping nontuberculous lung disease in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Clin Infect Dis 2021; 73: e152-7.
- 23) Esther CR Jr, et al. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 117-23.
- 24) Jhun BW, et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. Eur Respir J 2020; 55: 1900798.

Abstract

Prognostic factors in pulmonary *Mycobacterium abscessus* complex disease

Akira Iwamizu^{a,e}, Kazuko Yamamoto^{a,d,e}, Shuhei Ideguchi^a, Shotaro Ide^a, Takahiro Takazono^a, Kensuke Takahashi^b, Norihiko Akamatsu^c, Koichi Izumikawa^d, Katsunori Yanagihara^c and Hiroshi Mukae^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital

^bDepartment of Infectious Diseases, Nagasaki University Hospital

^cDepartment of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

^dInfection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

^eClinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

There are limited reports of prognostic factors for pulmonary *Mycobacterium abscessus* (Mab) disease. A single-center, retrospective, observational study was conducted to determine the prognostic factors for pulmonary Mab disease based on an examination of the clinical background and laboratory results of patients. A total of 10 cases were extracted, three of which had died during the course of the study. Underlying lung diseases and the use of immunosuppressive drugs were observed in all fatal cases, and subspecies isolated in fatal cases were all *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Low performance status, low serum albumin level, and low forced expiratory volume in one second (FEV₁)/vital capacity (VC) at the time of diagnosis of pulmonary Mab disease were significantly correlated in the fatal group. Moreover, the recovery of the peripheral blood lymphocyte count after initiating multi-drug treatments for pulmonary Mab disease was poor in the fatal group. Our results suggest that patients with poor nutritional status, low immune status, and deteriorated lung function at the diagnosis of pulmonary Mab disease may be related to poor outcome.