

肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像 —肉芽腫形成の視点から—

藤田次郎

【要旨】

近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に*Mycobacterium avium* complex症，以下MAC症）の重要性が高まりつつある。肺MAC症の主要な病型として，i) fibrocavitary disease，およびii) nodular/bronchiectatic disease，の2つの型がある。i) の病型においては，空洞形成が，ii) の病型においては，小結節と気管支拡張が特徴的である。病理学的には，i) fibrocavitary diseaseにおいては滲出性肉芽腫病変を呈し，病変部にMAC菌体量が多かった（感染型）。一方，ii) nodular/bronchiectatic diseaseにおいては増殖性肉芽腫病変を呈し，MAC菌体量は少なかった（宿主応答型）。さらにAIDS患者に認められる播種性MAC症の病態も加え，多彩な臨床・病理像を肉芽腫形成の視点から解説した。

【日サ会誌 2019; 39: 11-17】

キーワード：非結核性抗酸菌症，画像診断，肉芽腫，進展形式

Various Clinical and Pathological Findings of Pulmonary Non-tuberculous Mycobacteriosis—from the Viewpoint of Granuloma Formation—

Jiro Fujita

Keywords: non-tuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, radiological findings, granuloma, mode of disease progression

はじめに

Mycobacterium avium complex (MAC) は，自然界の土壌，水系，塵埃に広く存在することから，ヒトや動物は，環境中から病原体を経口摂取，あるいは菌体を含むエアロゾルとして吸入することにより感染する^{1,2)}。ただし健常人においては，生体内に侵入した菌は排除されるか，限局された呼吸器病変を形成するにすぎない。しかしながら既存の肺病変または気道病変を有するなど局所の免疫応答が低下した宿主では，呼吸器病変が形成されると考えられている^{3,4)}。肺*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の主要な病型として，i) fibrocavitary disease，ii) nodular/bronchiectatic diseaseの2つの型がある⁵⁾。またAIDS患者を中心とした免疫抑制患者に発症する播種性MAC症も認識しておく必要がある。播種性MAC症の主要な感染経路は，経気道ではなく，腸管粘膜から感染する経腸感染である¹⁾。

肺MAC症の主要な2つの病型 (Figure 1)

肺MAC症の主要な病型としては，i) primarily fibro-

cavitary disease，とii) nodular/bronchiectatic diseaseの2つである⁵⁾。

Primarily fibrocavitary diseaseは主として上肺野を主体に空洞形成を示すもので，高齢者，喫煙者，アルコール中毒，あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる。この病型においては肺結核との鑑別が困難である。

一方，nodular/bronchiectatic diseaseは基礎疾患のない中年の女性に多いことが特徴である。また両者の病型は病変の部位が対照的である。すなわち血流の少ない場所に病変の首座がある (primarily fibrocavitary disease) か，血流の多い場所に病変の首座がある (nodular/bronchiectatic disease) かであり，患者背景，および画像所見のいずれにしても両病型は大きなコントラストを形成する。

肺MAC症の主要な2つの病型の画像所見と病理所見の差異 (Figure 2-6)⁶⁾

岩崎龍郎著の「結核の病理」⁷⁾においては，結核の病理像を滲出型と増殖型に分類している。我々は同様の分類を非

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科)

著者連絡先：藤田次郎 (ふじた じろう)
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207
琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科)
E-mail: fujita@med.u-ryukyu.ac.jp

Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Control and Prevention of Infectious Diseases (First Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

*掲載画像の原図がカラーの場合，HP上ではカラーで閲覧できます。


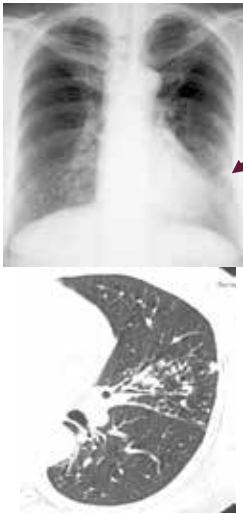
病型	Fibrocavitary disease	Nodular/bronchiectatic disease
画像所見	 <p>上肺に好発、空洞を形成</p>	 <p>中葉、舌区に好発、空洞形成率は低い</p>
患者背景	既存肺疾患のある男性	基礎疾患のない中年の女性

Figure 1. 肺MAC症の病型
臨床的に重要な肺MAC症の病型として、i) primarily fibrocavitary disease, および ii) nodular/bronchiectatic diseaseの2つの型がある。

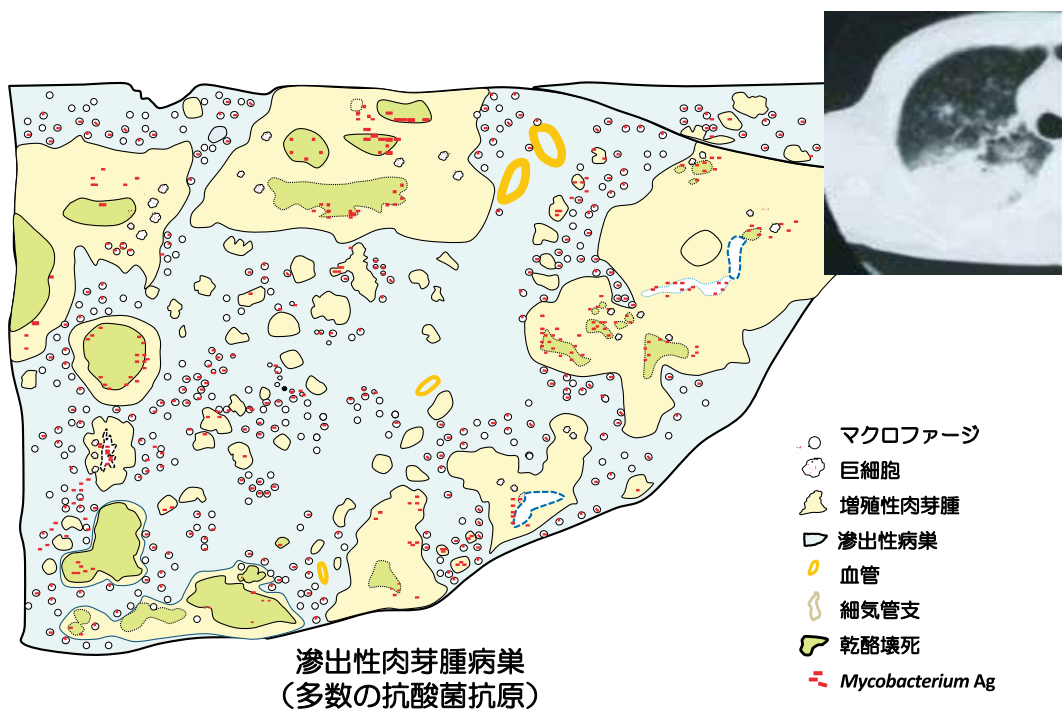


Figure 2. 非HIV患者の肺MAC症の組織像⁶⁾
本症例は乾酪性肺炎 (fibrocavitary disease) を示した肺MAC症である。本症例においては排菌をコントロールするために手術が実施された。病理学的な検討では滲出性の肉芽腫病巣であり、また多数の抗酸菌抗原を認める。

non-HIV

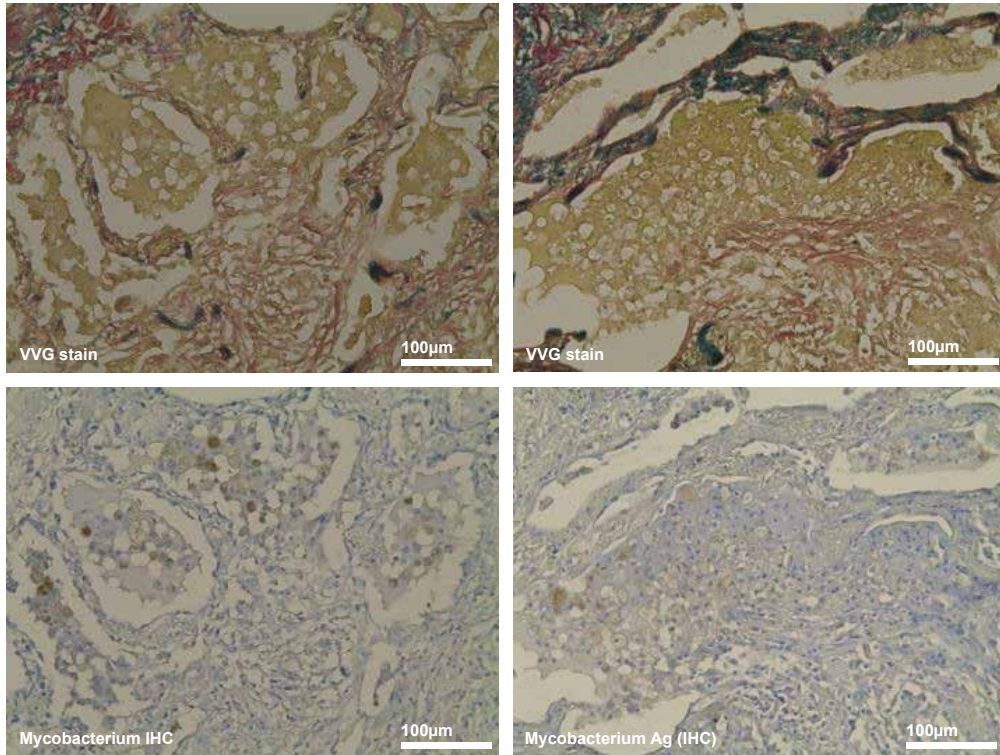


Figure 3. 滲出性病巣内の抗酸菌抗原⁶⁾
 抗結核菌モノクローナル抗体 (MACとも cross-react) を用いた検討では, fibrocavitary disease の特徴的な画像所見である浸潤影と空洞病変においては肺胞腔内の単球系細胞に抗酸菌抗原が陽性である。

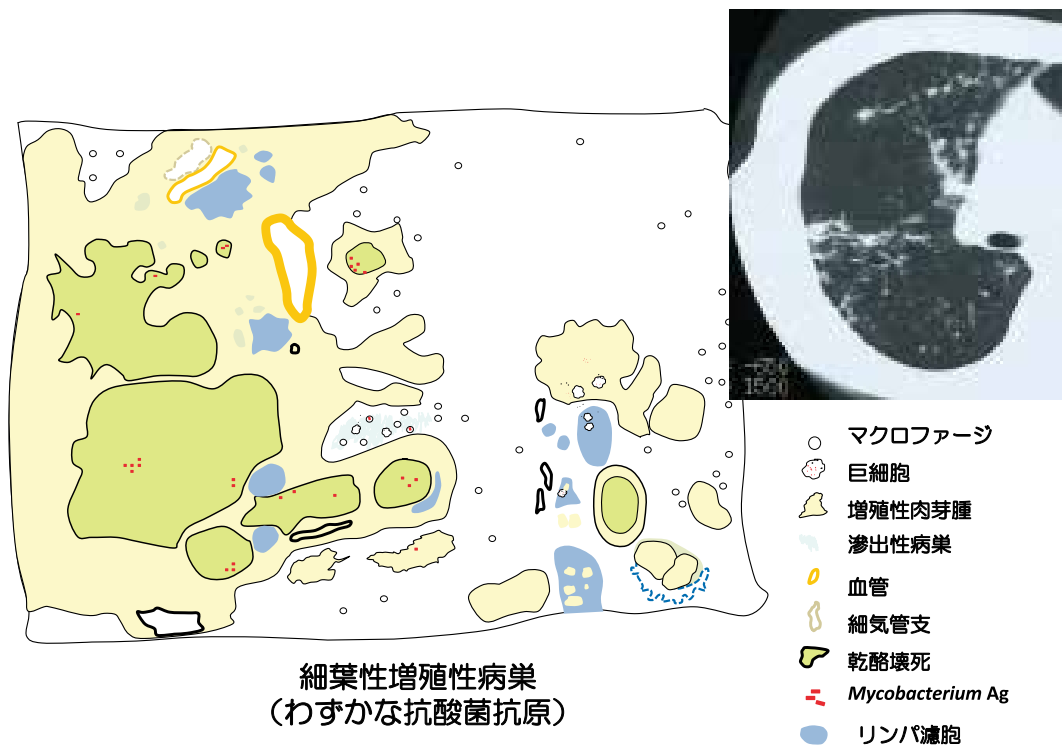


Figure 4. Nodular/bronchiectatic disease の非 HIV 患者の肺 MAC 症の組織像⁶⁾
 Nodular/bronchiectatic disease においては, 増殖性肉芽腫形成が主要な病理学的変化であり, 菌量は少ない。

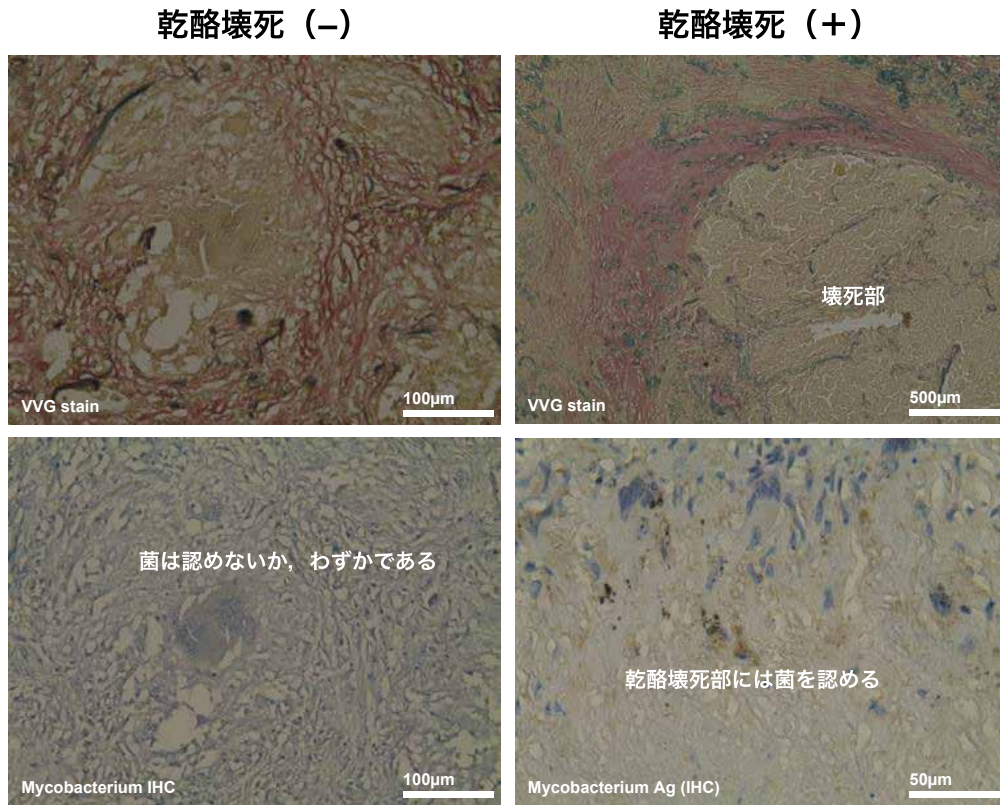


Figure 5. 孤発性結節病巣での抗酸菌抗原⁶⁾
 壊死を認めない結節影において、抗酸菌抗原は認めないか、ごくわずかであり、中心部に壊死を認める結節影の内部には少数の抗酸菌抗原が検出される。

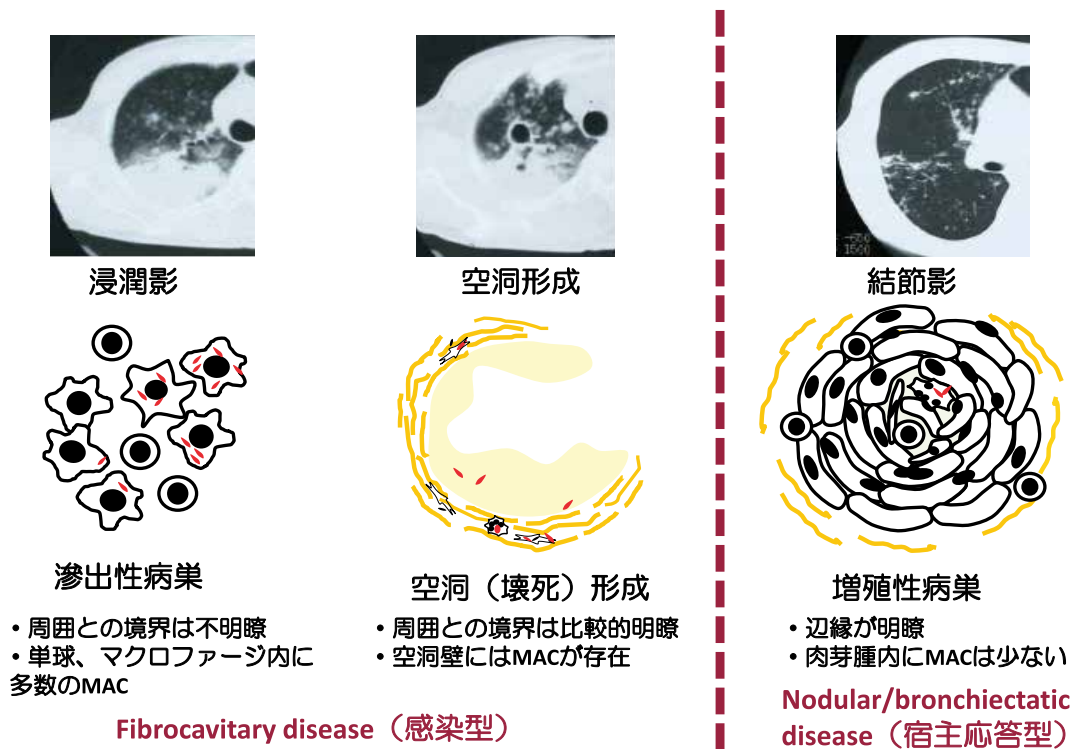


Figure 6. 画像所見とMAC抗原分布との対比⁶⁾
 浸潤影においては、その病理像は滲出性病巣であり、炎症細胞内に多数のMACの菌体を認める。空洞形成を認める際には、空洞壁に多数のMACの菌体を認める。一方、結節影においては、その病理像は増殖性病巣であり、肉芽腫を形成しており、肉芽腫内にMACの菌体は少ない。前2者はfibrocavitary diseaseに特徴的な所見であり、感染型と表現できる。結節影はnodular/bronchiectatic diseaseに特徴的な所見であり、宿主応答型と表現できる。

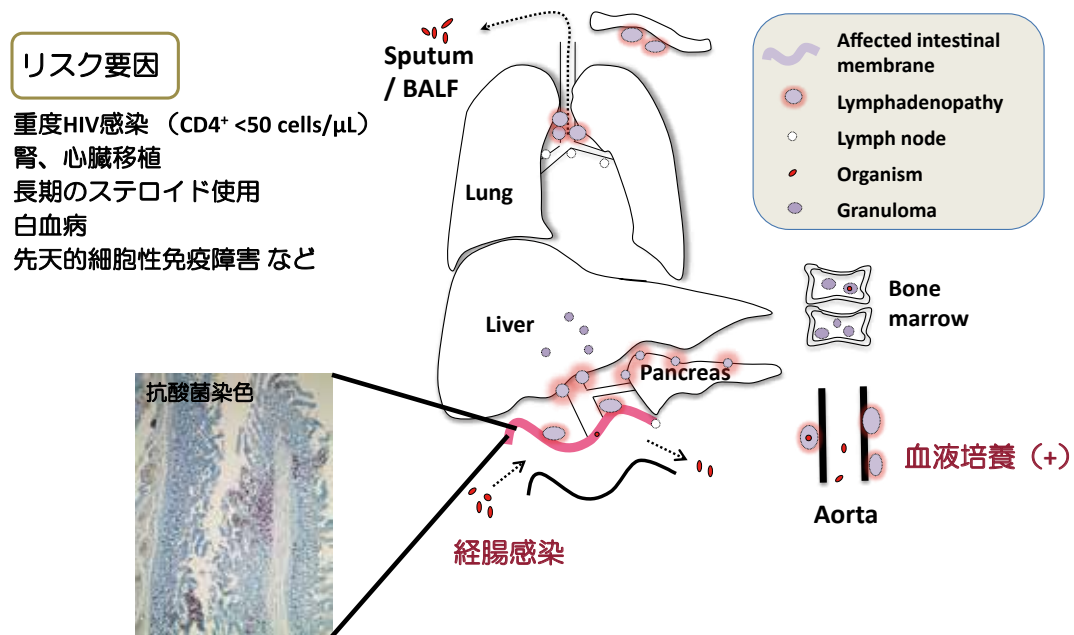


Figure 7. AIDS患者に認められる播種性MAC症の病態生理
 そのほとんどが、*Mycobacterium avium*によるもので、経腸感染から肝臓を経て全身性の播種を来す。

結核性抗酸菌症にもあてはめ、これら2つの病型と病理像の対比を実施した⁶⁾。

まずfibrocavitary diseaseの病理所見の検討結果を示す。本症例はFigure 2に示すような乾酪性肺炎を示した肺MAC症である。本症例においては排菌をコントロールするために手術が実施された。病理学的な検討では滲出性の肉芽腫病巣であり、また抗結核菌モノクローナル抗体(MACともcross react)を用いた検討では、fibrocavitary diseaseの特徴的な画像所見である浸潤影と空洞病変においては抗酸菌の菌量が多いことを示した (Figure 3)⁶⁾。

一方、nodular/bronchiectatic diseaseにおいては、増殖性肉芽腫形成が主要な病理学的変化であり、菌量は少ないことが示された (Figure 4)⁶⁾。また孤発性結節病巣での抗酸菌抗原の存在を検討したところ、中心部に壊死を認めない結節影において、抗酸菌抗原を認めないか、ごくわずかであり、中心部に壊死を認める結節影の内部には少数の抗酸菌抗原が検出された (Figure 5)。さらに気管支粘膜下の肉芽腫においては抗酸菌抗原は検出されなかった。

以上の結果をまとめたものがFigure 6である。すなわち画像所見と病理所見との対比により、fibrocavitary diseaseの特徴的な画像所見である浸潤影と空洞病変においては抗酸菌の菌量が多いことが示され、nodular/bronchiectatic diseaseにおいては肉芽腫形成がしっかりしており、抗酸菌量が少ないことが示された。この2つの病型においては、病変の分布も対照的であることから、我々は、これらの2つの病型の病態を、感染型、および宿主反応型と表現することが適切であると考えている (Figure 6)。

この考え方は治療方針にも応用可能である。すなわち空洞病変、および浸潤影の部分にはMACの菌体も多く、化学療法のみではコントロールが困難な可能性が高い。この

ため積極的に手術療法を考慮する。一方、くりっとした肉芽腫の部分では、MACの菌体が少ないことから、化学療法の効果が期待できると判断できる。仮に手術療法がなされる際にも、くりっとした肉芽腫は残しても術後の化学療法でコントロールできる可能性が高い、との判断を下すことができる。

HIV感染に伴うMAC症

免疫抑制患者に認められる播種性MAC症は、その多くは経腸感染であり、初感染病巣を腸粘膜と腸間膜リンパ節に認める。また感染する菌体は、そのほとんどが*Mycobacterium avium*であり、また経気道感染する*M. avium*と異なるタイプのものである。またHIV感染症の治療に伴って免疫再構築症候群として局所性MAC症が発症することがある。以下に両者を分けて概説する。

播種性MAC症の病態 (Figure 7)

播種性MAC症は細胞性免疫能が極度に低下した患者でしばしば認められる。播種性MAC症は、その多くは経腸感染であり、初感染病巣を腸粘膜と腸間膜リンパ節に認める^{8,9)}。最も典型的な組織像は、無構造な組織球の集簇像であり、組織球はしばしば多数の抗酸菌をその胞体内に含有し、泡沫細胞と呼ばれる。泡沫細胞は組織球としての機能を抑制されており、サイトカイン産生能や殺菌能が低下している¹⁰⁾。よって組織球の類上皮細胞への分化、細胞周囲に肉芽腫組織の形成が起こらない (Figure 2)。肉芽腫の感染病巣における炎症細胞を免疫組織学的に調べると、わずかにCD4+細胞、またはCD8+細胞を認めるにすぎず「感染型」と表現することができる^{8,9)}。

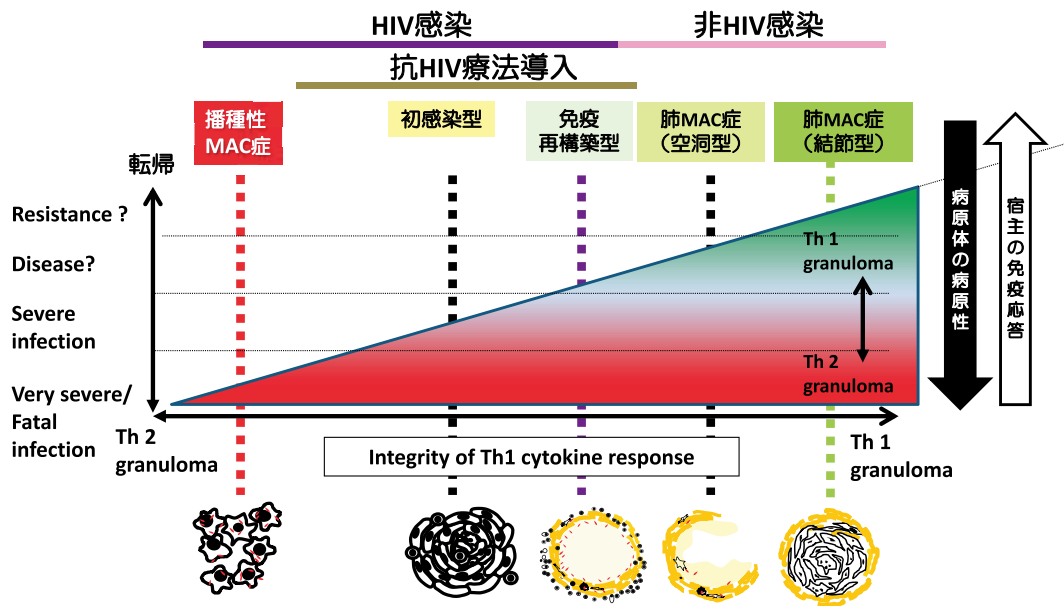


Figure 8. 肺MAC症の多彩な臨床像と宿主の免疫能
 病原体の病原性と宿主の免疫応答の強弱により、様々な病理所見（すなわち画像所見）が形成される。すなわちHIV感染患者に認められるような播種性MAC症は最も重症の病型となる。右に進めば進むほど（Th1型の炎症が主体となる）、宿主の免疫能は高くなり、きちんとした肉芽腫を形成できるようになる。逆に左に進むほど（Th2型の炎症が主体となる）、病原体に対する肉芽腫反応が形成されにくく滲出性の病巣を形成することになる。

抗HIV療法中に発生した局所性MAC症

AIDS患者では抗HIV療法導入間もない時期に、リンパ節腫大や限局性に肺病巣が出現することがある。これは免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）と呼ばれている。

これは、すでに体内に存在している病原体や抗原に対し、再構築された免疫機能が過度に反応することで生じる。この免疫再構築としての肺MAC症は、特殊な病態ではあるものの、免疫不全という時期を経たゆえに特異性免疫能がリセットされ、一般的な肺MAC症では隠されていた初感染の臨床像を垣間みることができる。実際、我々は、初期変化群類似の病態と考えられる症例を経験している¹¹⁾。このことから、免疫再構築症候群での肺MAC症の病態は、初感染肺MAC症の病態を示唆すると考えられた。またHIV感染を背景とした、免疫再構築症例における組織学的検討では、滲出性反応を呈する時相においてはTh2細胞やTh17細胞が炎症の主体をなすものの、徐々にTh1細胞の割合が増加し、増殖性反応ではTh2細胞やTh17細胞の関与は限局的なものであった¹²⁾。このことは、抗酸菌に関連した感染によって引き起こされる肉芽腫性炎症の形成過程において、時相により異なる免疫軸が存在することを示唆している。

肺MAC症の多彩な臨床像と宿主の免疫能（Figure 8）

胸部単純X線写真で認められる陰影は、病原体の病原性とそれに対する宿主の反応（たとえば滲出液、あるいは肉芽腫など）をとらえているものである。このため宿主の免

疫応答が異なれば、同じ病原体による感染症であったとしても、画像所見が異なる可能性がある。

病原体に対する宿主の免疫応答は、Th1型反応とTh2型反応とに大きく分けて捉えることが重要である。肺MAC症の画像所見と病理所見との解析を蓄積した結果、病原体の病原性と宿主の免疫応答の強弱により、様々な病理所見（画像所見）が形成される（Figure 8）¹³⁾。すなわちHIV感染患者に認められるような播種性MAC症は最も重症の病型となる。またFigure 8において、右に進めば進むほど宿主の免疫能は高まり、きちんとした肉芽腫を形成できるようになる。逆に左に進むほど、病原体に対する肉芽腫反応が形成されにくく滲出性の病巣を形成することになる¹³⁾。以上に示したように、肺MAC症の臨床・病理像はきわめて多彩であるものの、病理学的解析を通して、肉芽腫形成の過程を解析することでその病像・病態への理解が深まることが示された。

おわりに

肺MAC症には感染型と宿主応答型があると考えられる。AIDSにみられる播種性MAC症や線維・空洞型の症例では菌量が多く、滲出性反応を認め、感染が中心の病態である。一方AIDSでも免疫再構築のリンパ節限局型や肺MAC症の結節・気管支拡張型は菌量が少なく、増殖性反応を示すことから、宿主応答が中心の病態であると考えられる。そして、その免疫学的背景には感染型では、Th1細胞以外にもTh2細胞やTh17細胞が役割を演じている可能性があり、宿主応答型ではTh1細胞中心の免疫反応であると考えられる。

引用文献

- 1) Wendt SL, George KL, Parker BC, et al. Epidemiology of infection by nontuberculous Mycobacteria. III. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria from aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 259-63.
- 2) Meissner PS, Falkinham JO 3rd. Plasmid DNA profiles as epidemiological markers for clinical and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum*. *J Infect Dis* 1986; 153: 325-31.
- 3) Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 266-310.
- 4) Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653-72.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. : ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee ; American Thoracic Society ; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
- 6) Hibiya K, Shigeto E, Fujita J, et al. Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary *Mycobacterium avium* infectious diseases-consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 53-8.
- 7) 岩崎龍郎. 改訂 結核の病理. 東京 : 結核予防会 ; 1997.
- 8) Hibiya K, Tateyama M, Teruya K, et al. Depression of local cell-mediated immunity and histological characteristics of disseminated AIDS-related *Mycobacterium avium* infection after the initiation of antiretroviral therapy. *Intern Med* 52: 1793-1803, 2013.
- 9) Hibiya K, Teruya K, Tateyama M, et al. Enteral entrance of *Mycobacterium avium* in patients with disseminated mycobacterial disease. *Int J Mycobacteriol* 2: 121-2, 2013.
- 10) Müller H, Krüger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV associated tuberculous lymphadenitis. *Immunobiology* 1994; 191: 354-68.
- 11) Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, et al. Mechanisms involved in the extension of pulmonary *Mycobacterium avium* infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. *Kekkaku* 2011; 86: 1-8.
- 12) Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, et al. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 262-70.
- 13) Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, et al. Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway. *Int J Exp Pathol* 2002; 83: 1-20.

