

## 急増する非結核性抗酸菌症

濱田 将風

肺感染症の原因菌として、抗酸菌（マイコバクテリウム属）があげられる。抗酸菌に属する結核菌はヒトの肺に感染して肺結核を引き起こすことが知られている。この病気は古くから日本で流行し、多くの死者を出してきた。一方で、非結核性抗酸菌（non-tuberculous mycobacteria：NTM）による肺感染症（肺NTM症）が近年急増しているのをご存知だろうか？2016年のNamkoongらの報告によると、2014年における肺NTM症の罹患率（一定期間にどれだけ新規の疾病者が現れたかを示す）は14.7人/10万人年であり、2007年と比較すると約2.6倍増加していた<sup>1)</sup>。一方で、肺結核の罹患率は2000年頃を境に減少傾向であり、現在は肺NTM症よりも低値となっている。このようにここ数年で急増している肺NTM症であるが、有効な治療法が確立されていない状況にある。本稿では、まず、肺NTM症の解説を行い、次に治療の改善に向けた最新の基礎研究を紹介する。

NTMは100種類以上知られているが、日本で特に臨床上問題になっているNTMは*Mycobacterium avium*と*M. intracellulare*からなる*M. avium* complex（通称MAC）である。これらの菌は土壌や水圏など環境中に生息しており、環境からヒトに感染することがわかっている。環境中でNTMは細菌集合体バイオフィルムを形成し、消毒剤に抵抗性を示す。環境で生残した菌は、多くの場合、エアロゾルの吸入を通じて呼吸器感染する。呼吸器症状（咳や痰）および全身症状（発熱や倦怠感・体重減少）が現れるが、症状の進行は緩徐であり、感染初期には症状が現れないこともある。比較的女性が感染するケースが多いとされているが、その原因は不明である。

肺NTM（特に、MAC）症に対する治療は、リファンピシン（RFP）・エタンブトール（EB）・クラリスロマイシン（CAM）の3薬剤を併用することが基本となっている。この治療法は日本結核病学会と日本呼吸器学会が出した見解で述べられている。実際の臨床現場ではこれに準じた治療がなされるわけだが、実はこの治療方針は肺MAC症ではなくHIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染に伴う全身播種性MAC症の臨床試験結果に基づいており、十分なエビデンスがあつてのものではない。故に残念ながら治療がうまくいかないケースがあり、今後の臨床研究の進展を期待したいところである。

一方で、基礎研究においては何ができるであろうか？たとえば、薬剤排出ポンプを標的とした治療法の可能性

が検討されている。細菌は薬剤排出ポンプを発現させることで薬剤耐性を獲得することが知られている。近年の研究では、*M. avium*のマクロライド系抗生物質（CAMなど）への耐性に薬剤排出ポンプが関与していることが明らかになった。さらに、MF（major facilitator）型の特徴を持つ薬剤排出ポンプMAV\_1406の存在が見いだされた。MachadoらはMAV\_1406が黄色ブドウ球菌の持つNorAに似ていることに着目しNorA阻害剤とCAMの併用を検討したところ、NorA阻害剤の併用でCAMは*M. avium*によく効くようになることがわかった<sup>2)</sup>。他には、Roseらがバイオフィルムを標的とした治療法を検討している<sup>3)</sup>。*M. avium*のバイオフィルムの構成因子として細胞外DNAが示されている。DNA分解酵素処理はバイオフィルム構造の崩壊を引き起こしCAMなど抗生物質への感受性を増加させた。さらに、非生物表面（ポリスチレン）だけでなく生物表面（ヒト咽頭癌由来上皮細胞HEp-2）上に形成したバイオフィルムにもDNA分解酵素が作用した。実利用に向けて、今後は*in vivo*での治療効果の検討が必須になるであろう。

基礎研究では、工学的アプローチも行われており、治療前の診断に関する研究が為されている。Nguyenらは抗酸菌の存在診断と薬剤感受性試験を行うことが可能なNanoELIwellというデバイスを報告している<sup>4)</sup>。このデバイスはシリコンウエハ上でpolydimethylsiloxaneを成形して作製される。存在診断では、NanoELIwell内に抗酸菌を接種し、抗酸菌の分泌抗原を認識する抗体をコートしたガラス基板を重ねて培養する。その後、ガラス基板を外し、ELISAによる検出を行う。抗酸菌は著しく増殖が遅い菌であるが（コロニー視覚化に大腸菌は1日以内、抗酸菌は数週間）、このデバイスは24-48時間以内の存在診断を可能にした。将来的にこのような迅速診断によって治療が改善されるかもしれない。

NTMは異分野では馴染みが薄いかもしれないが、臨床上問題になっている病原菌である。今後、効果的な治療方法を創出するためには、基礎・臨床の連携さらには工学など異分野を交えた基礎研究が必要ではないかと考えられる。

- 1) Namkoong, H. *et al.*: *Emerg. Infect. Dis.*, **22**, 1116 (2016).
- 2) Machado, D. *et al.*: *ACS Infect. Dis.*, **1**, 593 (2015).
- 3) Rose, S. J. *et al.*: *PLoS One*, **10**, e0128772 (2015).
- 4) Nguyen, Y. H. *et al.*: *Sci. Rep.*, **2**, 635 (2012).