

原 著

*Mycobacterium kansasii* 症の治療法に関する検討中園 智昭・杉江 琢美・尾形 英雄  
水谷 清二・杉田 博宣・木野 智慧光

結核予防会複十字病院

和田 雅子

同 結核研究所

受付 平成6年4月5日

受理 平成6年7月6日

INVESTIGATION ON THE TREATMENT OF INFECTION DUE TO  
*MYCOBACTERIUM KANSASII*Tomoaki NAKAZONO\*, Takumi SUGIE, Hideo OGATA,  
Seizi MIZUTANI, Hironobu SUGITA, Tieko KINO  
and Masako WADA

(Received 5 April 1994/Accepted 6 July 1994)

*Mycobacterium kansasii* infection responds well to antituberculous drugs, and in the initial phase of treatment, many patients with *M. kansasii* infection are regarded as tuberculosis. This study was carried out to know whether the regimen of chemotherapy be continued or changed after the confirmation of diagnosis as *M. kansasii* infection. The treatment result of 107 cases with *M. kansasii* infection of the lung encountered at Fukuji Hospital was compared with that of pulmonary tuberculosis. Sputum culture of all patients treated with drug regimens containing RFP converted to negative within 3 months after starting chemotherapy, while sputum culture of many patients treated with regimens not containing RFP converted to negative 4 months or later after the start of chemotherapy. Hence, the effectiveness of RFP in treating *M. kansasii* infection was confirmed. Among 65 patients with no relapse during a follow-up period of at least one year after the completion of chemotherapy, 58 patients (89.2%) were treated with drug regimens containing INH and RFP, and the treatment of 40 patients (61.5%) was finished within 12 months. Among three patients deteriorated during chemotherapy or relapsed within one year after the completion of chemotherapy, two patients were treated with drug regimens containing RFP and one of them had serious complications. The chemotherapy regimen for tuberculosis is considered to be sufficient for the initial treatment of pulmonary disease caused by *M. kansasii*.

---

\*From the Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

**Key words** : *Mycobacterium kansasii*, Atypical mycobacteriosis, Pulmonary tuberculosis, Pulmonary infection, Chemotherapy

**キーワード** : *M. kansasii* 症, 非定型抗酸菌症, 肺結核, 肺感染症, 化学療法

## はじめに

肺非定型抗酸菌症には *Mycobacterium avium* complex 症, *Mycobacterium kansasii* 症 (以下 *M. kansasii* 症と略す) などがあり, 後者は良好な経過をとることが知られている。現在 *M. kansasii* 症は結核の標準化療で治療が開始されている症例が多いものと考えられるが, 同定後の化療方式の変更の是非などについて明確な指針が得られていない。そこで自験例を中心に, 本症の化療方式について結核の標準化療方式と対比して検討したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

## 対象および方法

**対象, 性, 年齢 (表1)** : 対象は当院開設 (最初の症例が1969年) より1991年11月までに *M. kansasii* 症と証明された107例である。性比では男性が87.9%と多く年齢分布では50歳代が最多だが, 50歳未満が全体の51.4%を占めた。

**X線所見 (表2)** : 学会分類を中心としたX線所見では, 有空洞例が78.5%と最多であった。そのほかIV型 (結核の既往があり主治医が判定したが, 後に培養陽性と判明) が2例, 胸水例が1例であった。病側は, 右が49.5%と左に比べ多く認められた。

**病型, 基礎疾患 (表3)** : 健康な肺に生じるとされる一次感染型は56.1%。一方何らかの呼吸器の基礎疾患をもつ肺に生じるとされる二次感染型は43.9%で一次型より若干少なかった。肺内基礎疾患は, 肺結核歴を有

するものが33例と最も多く, 以下肺切除の既往, 気腫性疾患, 気胸, 肺癌, の順であった。また肺外病変としては消化管潰瘍の14例が最も多く, 以下肝障害, 癌, 糖尿病の順であった。

**臨床経過 (表4)** : 107例全例の臨床経過である。化療が行われたのが97例, 一方無治療は10例であった。化療を終了した80例のうち再排菌を認めた1例は, 化療途中で再排菌し薬剤の変更後化療を終了し得た症例である。また化療後切除された5例中2例は再排菌した症例である。再排菌は合計3例となり, 再排菌率は2.8%であった。また無治療10例の内訳は, 異常影精査等で培養陽性と判明したが治療機会を逸したもの6例, 他病の治療が優先され死亡後本症と判明したもの4例であった。なお, 無治療で生存している6例は全例排菌が陰性化しそれ以降排菌は認めていない。

**薬剤耐性検査 (表5)** : 小川培地を用いた初回治療時の薬剤耐性検査の結果である。上から順に完全耐性率はINH 0.1 $\gamma$ に81.4%, 1.0 $\gamma$ に4.1%であった。またPASの1.0 $\gamma$ には80.4%であった。この2剤の耐性状況が化療にいかん反映するかが注目された。その他KMに9.3%の耐性を示した。また低頻度ではあるがRFPにも耐性例が認められた。

**培養陰性化に要した期間 (表6)** : 培養陰性化に要した期間を化療薬剤別にみたものであるが, RFPとINHを含む65例では1~2カ月以内に84.6%, また3カ月以内に100%の症例で培養が陰性化した。一方INHを使用せずRFPとEBを含む化療をした2例ではこの比率

表1 対象の性, 年齢

性		
男性	94(87.9%)	
女性	13(12.1%)	
年齢(歳)		
~19	1	55(51.4%)
20~29	13	
30~39	17	
40~49	24	
.....		
50~59	26	
60~69	12	
70~	14	

表2 X線所見

	I	II <sub>3</sub>	5(4.7%)
学会分類	II <sub>1</sub>	II <sub>2</sub>	79(73.8%)
	III		20(18.7%)
	IV		2(1.9%)
	P1		1(0.9%)
		右	53(49.5%)
病側		左	17(15.9%)
		両側	37(34.6%)

表3 病型, 基礎疾患

病 型	
一次	60 (56.1%)
二次	47 (43.9%)
基礎疾患	
肺内病変	
肺結核	33
肺切除	8
ブラ/気腫	8
気胸	5
肺癌	5
その他	10
肺外病変	
潰瘍	14
肝障害	7
癌	5
糖尿病	3
その他	14

が100%となり、RFPを中心にした症例の良好な結果が示された。RFPを含まない9例では、培養陰性化は得られるものの、RFPを含む症例に比べ菌陰性化に要する期間が4カ月以上に延びる例が多く( $P < 0.01$ ,  $\chi^2$ 検定), RFPを含まない化療の抗菌力減弱が示唆された。なお、RFPを含むか含まないかで症例の背景因子(性、年齢など)に大きな違いは認めなかった。

治療期間、観察期間(表7):ほぼ同一薬剤の継続で化療を終了し、1年以上の観察期間を有する65例につき検討した。治療期間が上段に、また治療後の観察期間が左端に示してある。この内訳は●で示したINHとRFPの両者を使用した58例、◎で示したEBとRFPの2例、○で示したPASとINHの5例である。3年以内の観察期間が37例(56.9%)と多いが、5年より長い観察期間の症例も、INHとRFPの11例、PASとINHの3例に認められた。これらの65例に再発は認めていない。また、化療期間では12カ月以内に化療を終了した症例は40例で全体の61.5%であったが、このうちINHとRFPを使用したのは37例(92.5%)であった。

死因、切除例(表8):死亡例9例の死因につき検討した。肺癌4例のうち肺癌が先行したものが2例、本症が先行しのにちに肺癌が合併したものが2例であった。そのほか、他臓器癌が1例、肺炎、呼吸不全、咯血などの関連死が4例であった。切除された5例の内訳は、化療にて排菌は陰性化したが、早期の社会復帰を希望し切除を選択したのが2例、そのほか、肺癌の合併1例、再排

表4 臨床経過 (n=107)

経過		再排菌
化 療	終 了	80
	途 上	10
	中 断	2
	切 除	5
		97
無治療		10
		3(2.8%)

\* 化療途中で再排菌したが薬剤を変更し化療終了した症例

表5 薬剤耐性検査

薬剤	濃度(γ/ml)	耐性率(%)
I N H	0.1	81.4
	1.0	4.1
P A S	1.0	80.4
	10	7.2
S M	20	2.1
K M	100	9.3
R F P	50	2.1
T H	25	0
	5.0	2.1
E B	2.5	5.2
	5.0	2.1

表6 培養陰性化に要した期間 (m)

薬剤	~ 2	~ 3	4 ~
RFP, INHを含む (n=65)	84.6%	15.4%	
RFP, EBを含む (n=2)	100.0%		
RFPを含まず (n=9)	44.4%	11.2%	44.4%

菌/咯血が2例であった。

再発例(表9):再排菌は3例あり、第1例は27歳の男性で一次感染型(初回薬剤耐性は不明)。昭和44年SM, PAS, INHにて化療を始めたがアレルギーなどのために止むなくINH, EBを使用した。化療18カ月でEB耐性化を伴う再発が認められたためINH, THとな

表7 治療期間, 観察期間

観察期間	治療期間 (n=65)				
	6~9	~12	~15	~18	19~(m)
~2 (yr)	●●	●●●●●●●● ●●●●	●●●●●●●●●●	●	
~3	●●●●●●●● ●	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●	●●●●●●○		●
~4		●●●●●●●● ●●●●●●●●	●		●○
~5	●	●●●●●●●●	●		●●●●
~10		●●●●●●●● ●●●●●●●●		●	
11~		●●●●●●●● ●●●●●●●●	●	○	●●●○
	9	31	13	3	9

● : H + R 58  
 ◎ : E + R 2  
 ○ : P + H 5  
 観察期間 ≥ 1 yr

表8 死因, 切除例

死因 (n = 9)	
肺癌 (+ 重複癌)	4
他臓器癌	1
関連死 (肺炎, 呼吸不全, 咯血)	4
切除例 (n = 5)	
社会的適応 (青, 壮年)	2
肺癌合併	1
再排菌/咯血	2

表9 再発例

性	年齢	病型	基礎疾患	学会分類	治療・経過
男	27	一次	なし	II <sub>1</sub>	H. E 18カ月 H. Tに変更後陰性化
男	50	一次	慢性膵炎, DM	II <sub>1</sub>	S. H. R 12カ月 Rに耐性化し再発
男	64	二次	T B, DM	II <sub>1</sub>	E. H. R 9カ月 再発後咯血にて手術

考 案

*M. kansasii* は Buhler ら<sup>1)</sup> が 1953年に2症例を報告するまで、元来は腐生菌として存在するものと考えられていた。しかしその後徐々に、諸外国や本邦で肺感染例が報告されるようになり、現在では本邦でも東京周辺から北海道を含めた全国への広がりを認めている<sup>2)-6)</sup>。病型としては肺感染症が主体であるが、膿胸<sup>7)</sup>、全身播種<sup>8)-10)</sup>、関節炎<sup>11)</sup>、心膜炎<sup>12)</sup>、皮下膿瘍<sup>13)</sup>などの肺外感染例も報告されている。国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 1988年度報告<sup>14)</sup>では *M. kansasii* 症のわが国における人口10万対発生率は同年度0.38(人)であり、1986年の0.76をピークに徐々に減少傾向にあり、今後の動向が注目される。

*M. kansasii* の薬剤感受性について1990年の American Thoracic Society (以下ATSと略す)の公式声明<sup>15)</sup>ではRFP, EBに感受性, PZAに耐性, INH, SMはその中間であるとしている。われわれの検討でも

り、その後合計48カ月間使用し治療終了とした。30カ月観察したが再発を認めていない。

第2例は50歳の男性で一次感染型(初回薬剤耐性はINH 0.1γ, PAS 1.0γ, KM 100γにのみ完全耐性)。高度に進展した慢性膵炎とコントロール不良な糖尿病を合併していた。SM, INH, RFPにて計12カ月治療され、経過観察中1年以内に再排菌し、この時の耐性検査にてRFPに完全耐性化が観察され切除された症例である。

第3例は64歳の男性で、肺結核の治療歴のある二次感染型(INH 0.1γ, PAS 1.0γ, EB 2.5γにのみ完全耐性)。軽度の糖尿病を合併していた。昭和57年に本症を発症しINH, RFP, EBで9カ月治療したが、その後2度の再発があり咯血もあるため切除された。

RFP, EB, SM, KM などの多くの薬剤に対して感受性を示すものの、PAS 1.0 $\gamma$ 、特にINH 0.1 $\gamma$ の耐性頻度が高いことが特徴的であり、この点で標準化療継続の是非が問題となった。

治療方式について、①本症が肺結核に比べレントゲンの改善が遅い、②菌陰性化に要する期間も長いとして肺結核のような標準化療は難しく、RFP と INH, EB, SM, PZA の中の2剤で菌陰性化後少なくとも9~12カ月行ふべきとの報告<sup>16)</sup>、RFP, EB, INH を18カ月投与するATSの勧告<sup>15)</sup>などがあるが、INHを無効として除外する報告はない。

治療期間に関する他の報告をみると徐々に治療期間は短縮する傾向にあり、Banksら<sup>17)</sup>によるRFP, EBを含む化療の平均15カ月投与、Chaiら<sup>18)</sup>によるRFP, INH, EB, SMの12カ月(SMは最初の3カ月)投与でも良好な成績を示している。日本結核病学会治療委員会は本症の治療期間に関し12カ月でよいとする見解を示しており<sup>19)</sup>、われわれの検討でもRFPを含んだ12カ月の化療期間で良好な治療成績を得ている。

また、INH 1.0 $\gamma$ 耐性4例(2例は耐性判明後INHを中止し他剤へ変更、2例はそのまま継続)もすべて再発なく化療を終了しており、少なくともINH 0.1 $\gamma$ 耐性であっても治療を継続して良いと考えられる。治療を開始後本症と診断が確定した場合もそのまま継続し、早期に培養陰性化するなど順調に経過したならその期間は12カ月行えばよく、化療内容も結核に対する標準化療に準じたものでよいと考えられる。さらにRFPに耐性の*M. kansasii*症に対してはサルファメトキサゾールを含む化療で良好な結果が得られた報告<sup>20)</sup>もあり今後の検討が必要であろう。

最後に、*M. kansasii*は後天性免疫不全症候群(以下AIDSと略す)患者の播種性疾患を起こす起炎菌の第2位で<sup>21)</sup>、その大部分が死亡している<sup>22)</sup>との報告があるが、この場合AIDS非合併例とは異なった治療方式を行うべきか、さらに長期間治療すべきか明らかな治療方針は確立されていない。ATSは1987年に、前述の3剤併用療法に最初の3カ月はSMを追加することを考慮するように勧めている<sup>23)</sup>。現在臨床使用の研究中であるオフロキサシン<sup>24)25)</sup>、シプロフロキサシン<sup>26)</sup>、ST合剤<sup>27)</sup>などの併用も含めて検討をしていく必要があると考える。

### ま と め

1) 当院で経験された*M. kansasii*症107例の化療予後を中心に検討した。

2) RFPを含む化療で全例3カ月以内に排菌が陰性化した。RFPを含まない化療では4カ月以上排菌陰

性化に要した例が多く、RFPの有用性が確認された。

3) 1年以上観察し再発のない65例のうちINH, RFPを中心とする症例が58例(89.2%)で、うち40例(61.5%)の化療期間は12カ月以内であった。

4) 再発は3例のみで化療中および化療終了後1年以内であった。化療にRFPを含むものが2例あったが、1例は重篤な合併症をもつものであった。

5) *M. kansasii*症の治療は結核の標準化療に準じた方式でよいものと思われた。

なお本文の要旨は、第68回日本結核病学会総会にて発表した。

### 文 献

- 1) Buhler VB, Pollak A: Human Infection with atypical acid fast organisms, report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol.* 1953; 23: 363-374.
- 2) 下出久雄, 小川政敏: *Mycobacterium kansasii*による肺疾患—2症例と診断上の問題点について—. *日胸.* 1968; 27: 745-751.
- 3) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第3報)—*M. kansasii*の肺感染症について—. *日胸.* 1971; 30: 128-134.
- 4) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第5報)—日本における*M. kansasii*症一, *日胸.* 1972; 31: 924-936.
- 5) 下出久雄: 日本における*M. kansasii*症, *結核.* 1977; 52: 577-585.
- 6) 下出久雄: 非定型抗酸菌症, 特に*Mycobacterium kansasii*症に関する研究. *結核.* 1978; 53: 547-550.
- 7) James RZ, Nicholas MD, et al.: *Mycobacterium kansasii* Empyema. *Tubercle.* 1981; 62: 135-138.
- 8) Margaret AT, Philip WS: Disseminated *Mycobacterium kansasii* Presenting With Skin Lesions in a Patient Chronic Lymphocytic Leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1981; 9: 283-288.
- 9) 渡辺幸康, 他: 全身播種型*M. kansasii*症の一例. *日胸疾会誌.* 1982; 20: 1184-1188.
- 10) 饗庭三代治, 他: 血行性播種型*M. kansasii*症の一治験例. *日胸疾会誌.* 1983; 21: 382-387.
- 11) Synovial infection with *Mycobacterium kansasii*. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43: 80-82.
- 12) *Mycobacterium kansasii* pericarditis.

- Thorax. 1984 ; 39 : 876-877.
- 13) 山口 徹, 他 : 重症筋無力症と systemic lupus erythematosus を併発した患者に発症した *Mycobacterium kansasii* による皮下膿瘍の1例. 日内会誌. 1986 ; 75 : 395-399.
  - 14) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 日本における非定型抗酸菌症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1987年度および1988年度報告). 結核. 1991 ; 66 : 651-659.
  - 15) Richard JW Jr, Richard O, Jefferey G, et al. : Diagnosis and Treatment of Disease by Nontuberculosis Mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990 ; 142 : 940-953.
  - 16) Dean ES, Judith AL, et al. : Short-course chemotherapy for *mycobacterium kansasii*? Can Med Assoc J. 1984 ; 130 : 34-38.
  - 17) J Banks, AM Hunter, et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1970-90 : review of treatment and response. Thorax. 1983 ; 38 : 271-274.
  - 18) Chai HA, James RL, et al. : Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1983 ; 128 : 1048-1050.
  - 19) 日本結核病学会治療委員会 : 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核. 1987 ; 62 : 77-80.
  - 20) Chai HA, Richard JW, et al. : Sulfonamide-Containing Regimens for Disease Caused by Rifampin-Resistant *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1987 ; 135 : 10-16.
  - 21) Horsburgh CR Jr, Selik RM : The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am Rev Respir Dis. 1989 ; 139 : 4-7.
  - 22) Sherer R, Sable R, et al. : Disseminated infection with *Mycobacterium kansasii* in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1986 ; 105 : 710-712.
  - 23) Snider DE, Hopewell PC, Mills J, et al. : Mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1987 ; 136 : 492-496.
  - 24) Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR : Mycobacteria and the new quinolones. Antimicrob Agents Chemother. 1989 ; 33 : 1-5.
  - 25) 東村道雄 : *Mycobacterium kansasii* に対する Ofloxacin の殺菌作用. 結核. 65 ; 1990 : 719-721.
  - 26) Gay JD, DeYoung DR, Robert GD : *In vitro* activities of norfloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, and *M. kansasii*. Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 26 : 94-96.
  - 27) Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC et al. : Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1987 ; 135 : 10-16.