

原 著

## 広島県における非定型抗酸菌症の疫学

— 現状と将来予測の試み —

重 藤 えり子 ・ 佐 藤 裕 恵

国立療養所広島病院呼吸器科

河 原 伸

国立療養所南岡山病院内科

倉 岡 敏 彦

国家公務員共済組合連合会吉島病院内科

宮 澤 輝 臣

社会保険広島市民病院呼吸器科

受付 平成8年4月19日

受理 平成8年7月1日

### THE EPIDEMIOLOGY OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASES IN HIROSHIMA PREFECTURE

Eriko SHIGETO\*, Hiroe SATO, Sin KAWAHARA,  
Toshihiko KURAOKA, and Teruomi MIYAZAWA

(Received 19 April 1996/Accepted 1 July 1996)

The patients of diseases caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) newly diagnosed in 1993 in Hiroshima Prefecture were investigated retrospectively.

During 1993, 59 newly diagnosed patients of NTM disease, who were the resident of Hiroshima Prefecture were reported from 6 hospitals. *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease was most frequent (53 patients, 90%) and *M. kansasii* (MK) disease, which accounts for more than 20 percent of all the NTM diseases in the national survey of Japan, was found only in 3%. Other pathogens were *M. chelonae* and *M. fortuitum*. Incidence rate for all NTM disease per  $10^5$  population was 2.1. Age-specific incidence rate calculated from the estimated population of Hiroshima Prefecture was; less than  $0.4/10^5$  under the age 40,  $4.0/10^5$  in the age group 50 to 59,  $4.5/10^5$  in the age group 60 to 69 and  $9.4/10^5$  in the age group over 70. Thirty-one patients (57%) had underlying

\* From the National Hiroshima Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihirosima, Hiroshima 739 Japan.

pulmonary disease such as previous lung tuberculosis (TB) and previous history of TB was found in 41 percent of patients over 60yr. of age.

The data suggest that epidemiological picture of NTM diseases may change in the future. Relative increase of elder population will lead to the increase of NTM diseases as a whole; the incidence rate calculated from the age specific incidence rate and predicted population of Japan in 2025 is  $3.1/10^5$ , which is 1.5 fold higher than the present rate. However, secondary NTM diseases with healed TB will decrease because of the sharp decline of TB morbidity in Japan. Assuming that secondary NTM disease with healed TB decreases to one-fourth, estimated incidence rate will be 2.3. Further, the upward trend of MK disease in Japan should be taken into consideration. Thus, the future trends of NTM diseases will increase fairly due to the increase of elder population as well as the MK disease.

It was pointed out that many NTM disease cases had been counted as tuberculosis in the surveillance system of Japan. In our present study, 52 (82%) were registered as tuberculosis in the beginning and only 19 cases were reported later to health centers as NTM disease. As tuberculosis classification and surveillance system in Japan were changed from 1996 to separate NTM disease from TB, NTM disease cases will be counted separately in the tuberculosis statistics. This revision in the management of NTM diseases should be taken into account when discussing the trend of tuberculosis statistics in Japan.

**Key words** : Epidemiology, Nontuberculous mycobacteriosis, Incidence rate by age

キーワードズ : 疫学, 非結核性(非定型)抗酸菌症, 年齢別発生率

## はじめに

日本における非定型抗酸菌症の疫学については、これまで国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の継続的な研究など<sup>1)~3)</sup>があり、その発生頻度、菌種の推移、地域差などについて明らかにされてきた。しかし、その対象は限られた医療機関を受診したものであり、さまざまな疫学的数値も結核との相対的な関係から割り出したものであった。

そこで、本調査は一定地域内で1年間に発生した非定型抗酸菌症をできるだけ拾いだし、その地域における本症の発生頻度を知ることが主眼として行った。さらに、それらの症例の臨床的背景から本症の将来予測を試みた。また、本症が医療上どのように扱われていたかについても、結核医療との関係を中心に検討した。

## 対象と方法

調査対象は、住所地在が広島県内にあり、1993年1月1日から12月31日までの間に新たに非定型抗酸菌症と診断された症例である。調査は広島県内とその隣接県で結核病床を有する7施設、また呼吸器科があり結核および非定型抗酸菌症を診療する可能性がある施設に依頼して、

アンケート形式で行った。調査内容は、非定型抗酸菌検出数と新たに非定型抗酸菌症と診断した症例数および各症例の原因菌種、住所地、性別、年齢、診断根拠、治療および結核としての届け出に関する状況とした。非定型抗酸菌症の診断は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準<sup>4)</sup>に準じた。

## 結 果

回答があった8施設の同じ期間の結核菌排菌者数は660、非定型抗酸菌排菌者数は223、うち新たに非定型抗酸菌症と診断された者は77例であった。ただし、一部施設では集計の都合上、広島県居住者以外も含むので、すべてが広島県における発生ではない。広島県に住所地在がある非定型抗酸菌症患者は6施設から59例が報告された。

### <発生状況>

年齢別発生率は表1に示す。広島県の1993年の推定人口をもとに算出した全菌種、全年齢の人口10万対罹患率は2.1であった。年齢階級別の人口10万対罹患率は50歳未満では0.4以下、50歳代で4.0、60歳代4.5、70歳以上9.5であった(表1)。

原因菌は *M. avium* complex (以後 MAC) 53 (*M. intracellulare* 13, *M. avium* 12, 不検28), *M. kan-*

表1 新発生非定型抗酸菌症の年齢別罹患率(1993年, 広島県)

年齢	症例数	人口(10万)*	人口10万対罹患率	結核罹患率**
30-39	1	3.5	0.3	22.0
40-49	2	4.6	0.4	29.9
50-59	15	3.7	4.0	54.3
60-69	14	3.1	4.5	81.0
70-	27	2.8	9.5	139.1
全年齢	59	28.7	2.1	41.1

\* 広島県1993年年齢別推計人口より

\*\* 広島県1993年結核統計より

表2 新発生非定型抗酸菌症の原因菌種と年齢別発生数(1993年, 広島県)

年齢	<i>M. avium-complex</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. fortuitum</i>
30-39	1	0	0	0
40-49	2	0	0	0
50-59	12	2	0	1
60-69	14	0	0	0
70-	24	0	3	0
計	53	2	3	1
人口10万対 罹患率	1.8	0.1	0.1	-

*sasii* 2, *M. chelonae* subsp. *chelonae* 2, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 1, *M. fortuitum* 1であった。菌種別人口10万対罹患率は, MAC 1.8, *M. kansasii* 0.1, *M. chelonae* subsp. 0.1, *M. fortuitum* 0.1未満であった(表2)。

MAC症の年齢分布は表3のように著しく高齢に偏っており, 性別では男25例, 女28例と大きな差は認められなかった。

#### <臨床的背景>

表4に示すように, 肺に基礎疾患がない一次性非定型抗酸菌症は28例(47%)で, うち10例は何らかの全身性合併症をもっていた。合併症は糖尿病4例, 悪性腫瘍4例, その他2例であった。二次感染型は31例(53%)であり, 基礎疾患は肺結核の既往(肺結核の治癒病巣あり)

20, 気管支拡張症5, 肺線維症2, 塵肺2などであった。肺結核既往がある者の割合は, 結核既感染率が高い高齢者ほど大きく, 60歳以上で41例中17例(41%), 59歳以下では18例中3例(17%)であった。

#### <治療状況>

59例中57例で抗結核剤を使用しており, うち52例は当初保健所に結核発生届けを出し, 結核予防法の規定による公費負担申請をしていた(一部表5)。このうち, 非結核菌であることを何らかのかたちで保健所に情報提供をしたのは19例, していないもの19例, 不明14であった。8例は2カ月以内に治療を打ち切っていた。残り49例については全治療期間が不明なものが多いが, 少なくとも27例では6カ月以上, うち17例では12カ月以上抗結核剤を使用していた。

## 考 案

本調査は, 広島県内居住者からの非定型抗酸菌症発生数を医療機関へのアンケートで把握しようとしたものであり, すべての症例を把握できたとは限らない。しかし, 並行して行った保健所側からの調査<sup>5)</sup>からの情報を考えあわせると, 医療機関で診断された症例のうちの9割以上は把握できたものと考ええる。

なお, 非定型抗酸菌症を扱う場合, 単なる排菌との線引きが問題となる。このため, これまで非定型抗酸菌症

表3 *M. avium complex* 症例の年齢・性別分布

年齢	男	女
30-39	0	1
40-49	2	0
50-59	5	7
60-69	8	6
70-	10	14
合計	25	28

表4 基礎疾患の有無——一次性非定型抗酸菌症と二次性非定型抗酸菌症の年齢別発生状況

年齢	一次性	二次性 (うち肺結核既往あり)	計
30-39	1	0 (0)	1
40-49	1	1 (1)	2
50-59	11	4 (2)	15
60-69	5	9 (5)	14
70-	10	17 (12)	27
合計	28	31 (20)	59

研究協議会の診断基準や、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準が作られている。本症の背景にある非定型抗酸菌排菌者は各医療機関とも非定型抗酸菌症としたものの2倍以上あり、診断基準を満足するか否かの境界域にあるものも多い。菌検査の回数、精度等の問題もあり、診断基準があっても本症の疫学的調査には必然的に不安定要素が伴うと言わざるをえない。

全年齢での罹患率は人口10万対2.05であり、これまでの全国調査による坂谷の推定<sup>6)~7)</sup>した2.99よりも低い数字である。この理由としては、症例のすべてが把握できていない可能性があることのほかに、全国調査での調査症例に偏りがある可能性、また広島県の地域性が考えられる。

特に *M. kansasii* 症は全国的には増加傾向にあるとされ、国療共研の調査では全非定型抗酸菌症に占める割合は1994~95年の2年間の調査で22.5%<sup>2)</sup>であった。また、近畿地区5つの療養所の1993年の新発生症例の集計では36.1%にも達している<sup>8)</sup>。これに対し、広島県における本研究では *M. kansasii* は59例中2例(3%)に過ぎない。これは本調査対象の1993年だけでなく、その前後を含めての傾向である<sup>9)~10)</sup>。非定型抗酸菌感染は地域により状況が異なることが知られており<sup>11)</sup>、広島県では *M. kansasii* 感染症は少なく、このため非定型抗酸菌症全体の罹患率も低めになったものと考えられる。

なお、先ほどの1994~95年の国療共研の調査では

MAC症が69.9%、*M. kansasii* 以外の他菌種によるものが7.6%である。MAC症の罹患率を基準に *M. kansasii* 感染症と他菌種による感染症が、広島県でも全国調査におけると同じ割合であると仮定して全非定型抗酸菌症の罹患率を算出すると2.8となり、これまでの全国的な調査と大差がない。以後の検討は、広島県で大半を占めるMAC症を中心に行う。

まず、年齢別発生状況であるが、本症が高齢者に多いことは従来よりいわれてきた。本調査でもその傾向が著しく、人口10万対の本症罹患率は70歳以上ではほぼ10であった。高齢者では結核罹患率も高いが、これとの比でも他の年代より多い。1993年の結核統計<sup>12)</sup>によると70歳以上の人口10万対結核罹患率は広島県では139.1であり、本症発生は全結核の約7%にあたる数になる(表1, 表5)。これを菌陽性者に限れば18%である(図)。50歳以上では全抗酸菌症中に占める本症の割合は少なくない。

患者の臨床的背景については、本調査では一次性非定型抗酸菌症は47%であり、そのうち糖尿病、悪性腫瘍など全身性合併症があるものは1/3であった。これは、結核の合併症と比較しても大差はなく、必ずしも重篤な基礎疾患が多いとはいえない。米国では、高齢人口の増加、肺や全身性基礎疾患をもつ compromised host の増加が非定型抗酸菌症の増加につながる可能性が指摘されている<sup>13)~15)</sup>。また、AIDSの合併症としての全身性感染症も注目されている<sup>16)</sup>。今回はAIDSに併発したもの

表5 1993年の広島県における新登録結核と非定型抗酸菌症の関係

年齢	新登録結核患者数 (a) †	菌陽性者数 (b) †	非定型抗酸菌症症例数 (c)	うち結核として届け出た数 (d)	c/a (%)	d/b (%)
全年齢	1180	447	59	52	5.0	11.6
30-39	77	32	1	1	1.2	3.1
40-49	138	55	2	2	1.4	3.6
50-59	203	82	15	14	7.5	17.1
60-69	252	91	14	14	5.6	15.4
70-	395	151	27	21	6.8	13.9

†広島県における結核の現状<sup>13)</sup>より

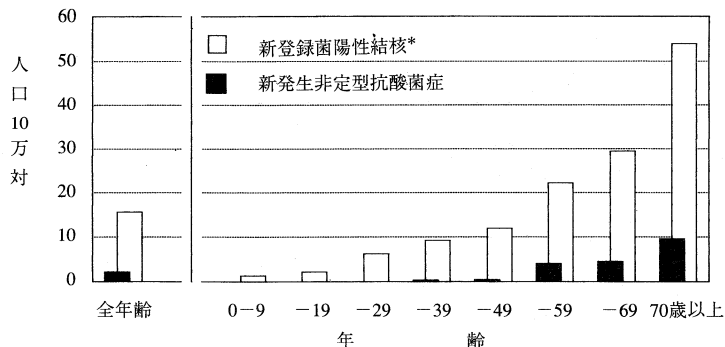


図 新登録菌陽性結核罹患率と新発生非定型抗酸菌症 (1993年, 広島県)

\*菌陽性結核罹患率は広島県の1993年の塗抹陽性者数と培養陽性者数<sup>12)</sup>の和より算出した。

は調査に含まれていないが、すでに県内では AIDS に合併した全身性 *M. avium* 症の報告もあり<sup>17)</sup>、今後注意すべきであろう。

これまで指摘されてきたように<sup>18)</sup> 二次性非定型抗酸菌症の基礎疾患として肺結核が過半数を占めることは、米国と大きな違いである。米国では MAC 症の肺基礎疾患として多いのは肺気腫、慢性気管支炎、気管支拡張症であるが、本調査を含め日本では基礎疾患としてはこれらの疾患は多くなかった。しかし、高齢者の増加、生活環境条件の変化から日本でも肺気腫など慢性閉塞性肺疾患の増加は予想され、今後は肺非定型抗酸菌症の基礎疾患としても多くなる可能性がある。一方、肺結核を基礎疾患とする非定型抗酸菌症は結核の罹患率の低下を追って減少すると考えられる。

#### <非定型抗酸菌症の将来予測の試み>

非定型抗酸菌症、特に MAC 症の今後の動向を考えるに際しては、肺結核を基礎疾患とするものの減少、人口高齢化と compromised host の増加など種々の増減要因が考えられる。このうち高齢人口の増加に伴う本症の発生状況の変化を平成 4 年 9 月厚生省人口問題研究所による日本の将来推計人口<sup>19)</sup>と本調査で得られた年齢別罹患率から単純に試算すると、全人口での人口10万対罹患率は西暦2000年に2.3、2025年は3.1、発生患者数はそれぞれ約2900人、3900人となり、2025年には現在の約1.5倍の本症発生が見込まれることになる。

しかし、肺結核を基礎疾患とする例の減少を考慮し、2025年にはこれが1/4に減少するものと仮定すると、本症罹患率は2.3、もしも肺結核を基礎疾患とするものがなくなると仮定すれば2.0と微増ないし横ばいの予想となる。しかし、肺結核は減少するとしても肺気腫、慢性気管支炎などを基礎疾患とするものの増加は考えられ、いずれにしても本症は今後当分の間減少することはないと結論してもよからう。

本症の全国的な疫学的調査では、MAC 症の微増、*M. kansasii* 症の増加が指摘されている。*M. kansasii* 症は都市部から地方に拡がる傾向をみせているが広島県では少数であり、全国調査、近畿地区での調査と著しい差があった。今後広島県でも *M. kansasii* 症が増加してくる可能性は大きく、その結果非定型抗酸菌症全体の罹患率もかなり押し上げられることが考えられる。

以上より、広島県において、また全国的にも人口高齢化と *M. kansasii* 症の拡がりにより、非定型抗酸菌症全体としては増加すると考えられる。

#### <非定型抗酸菌症の医療上の扱い>

本症の医療については、いろいろ問題点があることは周知のことである<sup>20)</sup>。本調査でも大半は抗結核剤を含む多剤併用療法が行われていたが、その多くは表向き結核として結核医療に依存した形で治療されていた。抗結核薬を使用する場合保険医療での適応症として非定型抗酸菌症が認められていない以上、このような状況は予想されるところである。この結果、本調査では結核として公費負担申請をした52例中少なくとも19例(最大33例)で保健所には本症であることが伝えられず、医療機関と保健所間の情報の断絶がおこっていた。さらに結核としての届け出がされた場合、後に本症であることが保健所で把握できたとしても、届け出された患者の大半は統計上結核として集計に含まれている実態が保健所側からの調査で<sup>9)</sup>確認されている。

このような事情を考慮して、結核活動性分類の変更とともに本症の扱いも、診断確定後に「非定型抗酸菌陽性」として別掲し結核サーベイランスにおいて結核から除外できるシステムに改められた。また、平成7年7月より結核医療費の支払い制度が公費優先から保険優先にかわったことにより、結核として公費負担申請をするメリットも小さくなり、結核として届け出るケースが減少する可能性がある。さらに、核酸増幅法などの迅速菌検出

方法の普及により、早期から結核と鑑別診断がされやすくなったことから、今後は結核統計に紛れ込む本症の数は減少してゆくと考えられる。このことは、今後の結核統計を考える上では望ましいことであるが、統計数値の推移を論ずる場合、これまでの統計中に含まれていた非定型抗酸菌症の割合を考慮する必要がある。

#### おわりに

広島県で1年間に発生した非定型抗酸菌症とその背景をまとめ、それを基に本症の将来推計を試みた。

今後、結核は既感染者の減少とともに減ってゆくはずである。非定型抗酸菌症については肺結核を基礎疾患とするものは減少するかもしれない。しかし、高齢者に多くみられる慢性肺疾患や compromised host の増加、また AIDS でみられる全身性非定型抗酸菌症の多発等により本症の重要性は今後ますます大きくなると予想される。治療面、また、医療制度の面でも本症に対する理解と対応が望まれる。

#### 謝 辞

本調査にご協力いただきました下記の施設の方々に感謝致します。

広島県福祉保健部健康対策課、国家公務員共済組合連合会共済病院、国立療養所畑質病院、国立療養所質茂病院、マツダ株式会社マツダ病院

#### 文 献

- 1) 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1984年度報告）。結核。1986；61：277-284。
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班1994年度および1995年度報告、未発表。
- 3) Tsukamura M, Kita N, Simoide H, et al.: Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. Am Rev Respir Dis. 1988；137：1280-12.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準。結核。1985；60：51。
- 5) 重藤えり子：保健所における非定型抗酸菌症の取り扱い方の現状について。結核。1995；70：505-509。
- 6) 坂谷光則：第67回総会シンポジウム III. *Mycobacterium avium* complex 症の現況と将来 2. *M. avium* complex 症の疫学。結核。1993；68：43-46。

- 7) 坂谷光則：非定型抗酸菌症、疫学の現状、化学療法の領域。1994；10：2257-2263。
- 8) 倉澤卓也、池田宣昭、佐藤敦夫、他：肺の非定型抗酸菌症の臨床的検討。結核。1995；70：621-628。
- 9) 重藤えり子、富永直子、定本謙一郎、他：国療広島病院における最近の非定型抗酸菌症。広島医学。1991；44：745-749。
- 10) 峰下昌道、宮澤輝臣、土井正男、他：当院における非定型抗酸菌症の臨床的検討。結核。1993；68：479-486。
- 11) Edwards LB, Acquaviva FA et al.: An Atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Respir Dis. 1969；99 (Suppl: S1-132)。
- 12) 広島県福祉保健部健康対策課：広島県における結核の現状。1994。5-20。
- 13) O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE: The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Am Rev Respir Dis. 1987；135：1007-1014。
- 14) Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. Am Rev Respir Dis. 1991；143：1381-1385。
- 15) Kennedy TP, Weber DJ: Nontuberculous mycobacteria: an underappreciated cause of geriatric lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994；148：1654-1658。
- 16) American Thoracic Society: Mycobacterioses and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am Rev Respir Dis. 1987；136：492-496。
- 17) 米原修治、井内康輝、高田 昇、他：*Mycobacterium avium* の感染を伴った AIDS の1剖検例。広島医学。1993；46：1409-1410。
- 18) 友田恒一、米田尚弘、他：一次性および二次性感染型非定型抗酸菌症の病態について。結核。1993；68：559-564。
- 19) 国民衛生の動向・厚生指標 臨時増刊厚生統計協会、東京、1995、395。
- 20) 山本正彦：第67回総会シンポジウム III. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来 特別発言：今後の問題点。結核。1993；68：83-84。