

原 著

非定型抗酸菌症患者の背景因子に関する臨床的検討

— 発症素因と環境について —

島津 和 泰・中 川 義 久
蛭 原 桃 子・阿 萬 久美子

国立療養所熊本南病院内科

瀬 戸 真由美

国立療養所再春荘病院内科

正 木 孝 幸

財団法人化学及血清療法研究所

A CLINICAL STUDY ON THE BACKGROUND OF PATIENTS WITH
NONTUBERCULOUS PULMONARY MYCOBACTERIOSIS

— Predisposing Factor and Environment —

Kazuyoshi SHIMAZU*, Yoshihisa NAKAGAWA, Momoko EBIHARA,
Kumiko AMAN, Mayumi SETO, Takayuki MASAKI

We studied the background of 78 patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis from 1992 to 1996, and 56 patients (71.8%) were diagnosed as primary infection type and 22 patients (28.2%) as secondary infection type. The former consisted of 17 males and 39 females (mean age $\pm$ SD; 67.4 ± 12.9 years), and the latter consisted of 13 males and 9 females (mean age $\pm$ SD; 74.0 ± 7.5 years). Out of all 83 strains, 67 strains (80.7%) were *M. avium* complex, and out of 36 strains identified either *M. avium* or *M. intracellulare*, 34 strains (94.4%) were *M. intracellulare* and 2 strains (5.6%) were *M. avium*. Many patients lived in farming areas along the coast, and 35 patients (62.5%) of primary infection type and 11 patients (50%) of secondary infection type were or used to be farmers. Nine patients (16.1%) of primary infection type and 6 patients (27.3%) of secondary infection type had history of gastroduodenal ulcer, while only 3 of all 78 patients had sinusitis. There was a married couple who lived in a same house and 2 sisters who lived apart who were proved to have primary infection type but cross infection was not demonstrated in either case.

The development of this disease seems to be related to a genetic susceptibility and environmental factors.

Key words : Nontuberculous mycobacteria,
Background, Residence, Occupation, Famil-
ial outbreak

キーワード : 非定型抗酸菌, 背景, 居住地, 職業,
家族発生

別刷り請求先:

島津 和泰

国立療養所熊本南病院内科

〒869-0593 熊本県下益城郡松橋町豊福2338

* From the Department of Internal Medicine, National
Kumamotominami Hospital, 2338 Toyofuku, Matsu-
base-machi, Shimomashiki-gun, Kumamoto 869-0593
Japan.

(Received 11 Aug. 1997/Accepted 30 Oct. 1997)

はじめに

近年、本邦において非定型抗酸菌症の増加が明らかになっているが¹⁾、その原因については不明である。そこで発症者に共通する因子を明らかにすべく、発症者の素因および環境などの背景因子についての検討を行った。

対 象

平成4年1月1日から平成8年12月31日までの5年間に本院に入院あるいは外来受診した患者のうち、喀痰、気管支洗浄液、胸水から非定型抗酸菌を分離した124症例。

方 法

1) 非定型抗酸菌の分離および同定

喀痰、気管支洗浄液、胸水などの検体より小川培地を使用して培養した。菌種同定は平成7年までは生化学的同定法(抗酸菌同定キット; 極東製薬)を行い、平成8年からはDDH法(DDH マイコバクテリア; 極東製薬)にて行った。また保存しておいた *M. avium* complex 株についてPCR法(アンプリコア; 日本ロシュ)を用い *M. intracellulare* と *M. avium* との鑑別を行った。

2) 非定型抗酸菌症の診断

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班²⁾の診断基準を満たす症例は確診例とした。また菌分離の頻度や菌量は基準を満たさないが、胸部X線、胸部CTの画像所見や症状および経過などの臨床像から強く本症を疑わせる症例は疑診例として今回の検討に加えた。非定型抗酸菌症とは考えられなかった症例については、1回のみ分離した症例を一過性排菌例とし、2回以上分離した症例を定着例とした。また排菌例のうち経過が追えずに本症か否かの判断がつかない症例は不明とした。

3) 一次感染型と二次感染型の判定

健常肺に新たに出現した病変と考えられたものを一次

感染型(以後、一次型と略)とし、既存の肺病変と思われる陰影があるものや明らかな肺疾患の既往があるものは二次感染型(以後、二次型と略)とした。なお肺結核や気管支拡張症などの病歴がある場合は以前のX線フィルムを出来る限り入手して、一連の病変か否かを検討した。

4) 非定型抗酸菌症と診断された症例の背景因子の検討
年齢、性別、主たる居住地、既往歴、基礎疾患、家族歴、職業歴(特に粉塵吸入歴)、喫煙歴などについて聞き取りによる調査を行った。また現在、通院していない患者については電話で行った。

結 果

1) 非定型抗酸菌症例の内訳(表1)

非定型抗酸菌分離例124例のうち非定型抗酸菌症例と考えられたのは78例(確診例49例、疑診例29例)であった。一方、定着および一過性排菌例は40例で、不明は6例であった。

非定型抗酸菌症例の内訳では一次型が56例(71.8%)、二次型が22例(28.2%)と一次型が多かった。

2) 非定型抗酸菌症例の年齢、性別(図1)

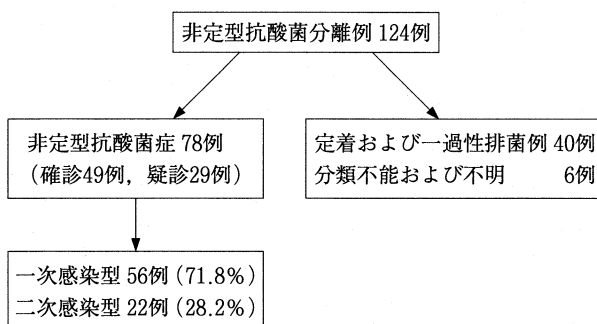
一次型の平均年齢は67.4±12.8歳で男17例、女39例と女性が多い傾向がみられた。一方、二次型は平均年齢; 74.0±7.5歳で男13例、女9例と高齢の男性に多い傾向がみられた。

3) 分離菌の種類(図2)

分離菌別の頻度については一次型、二次型共に大きな違いはみられなかった。*M. avium* complex が80%以上を占めており、さらに *M. intracellulare* と *M. avium* との鑑別ができた菌株では *M. intracellulare* が34株(94.4%)と大半を占め、*M. avium* は2株(5.6%)と少なかった。また、*M. kansasii* は1株と少なかった。

4) 居住地(図3)

表1 非定型抗酸菌分離例の内訳—1992~96年—



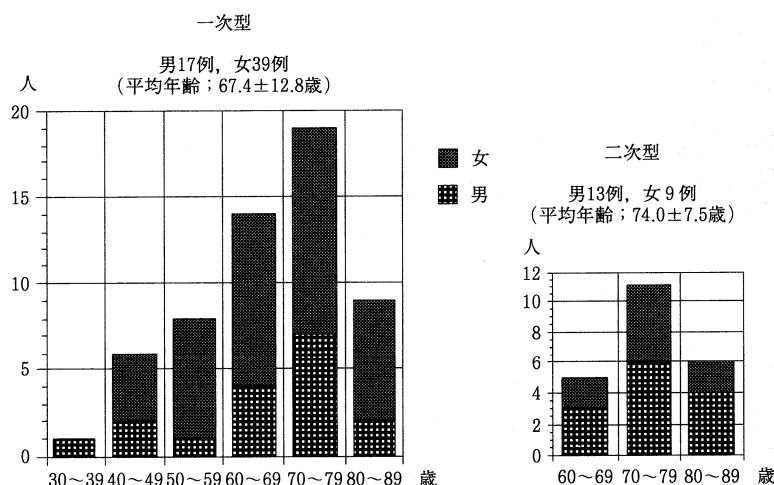


図1 非定型抗酸菌症例の年齢, 性別

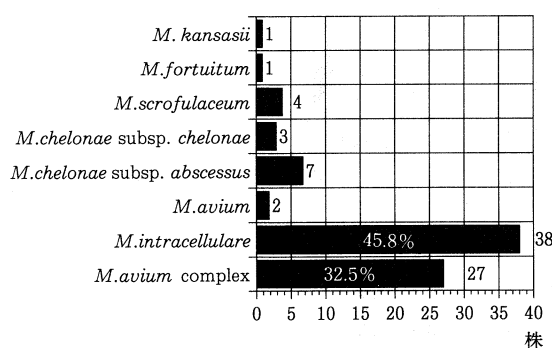


図2 非定型抗酸菌症例からの分離菌—78症例(83株)—

居住地では住居を移動した症例は少なく, ほとんどが20年間以上, 調査時の場所に居住していた。その分布をみると本院を中心に患者がみられているが, 山間部より海岸近くの平野の田園地帯に多く, やや地域集積性があるかと思われた。

5) 職業 (図4)

職業では, 現在あるいは以前, 農業に従事していた例が一次型で35例(62.5%), 二次型で11例(50%)と多く, その大半は稲作が中心であったが, い草, 野菜の栽培および養豚や養蚕も同時に行っている例も見られた。しかし本院に通院中の他疾患患者における農業従事者の比率を調査したところ100名中58名(58%)であり, 発症者と対照者における農業従事者の比率には有意差を認めなかった(χ^2 検定)。また鉱山や隧道工事などの粉塵吸入歴を有する症例は少なかった。

6) 喫煙歴 (図5)

喫煙歴を有する症例は一次型では14例(25%)に過ぎなかったが, 二次型では12例(54.5%)と多かった。また飲酒を習慣とする症例は, 一次型11例(19.6%), 二次型6例(27.3%)と少なかった。

7) 既往歴 (表2), 基礎疾患 (表3)

既往歴では肺結核の病歴を持った症例が多かったが, 以前の喀痰検査やX線フィルムを併せて検討すると, 当初から非定型抗酸菌症であったと考えられた症例が10例みられた。また慢性副鼻腔炎は3例のみと少なく, 慢性気管支炎の症例もなかった。呼吸器疾患以外では胃十二指腸潰瘍の既往歴を有する症例が一次型で15例(16.1%), 二次型で6例(27.3%)と高率にみられた。基礎疾患では, 一次型で高血圧症が10例(17.9%)と多かった。

8) 家族歴

家族歴では2例の夫婦発症例(同居)と2例の姉妹(非同居)発症例がみられた。以下に症例の概要を記す。

a) 夫婦発症例; 同居の夫婦で, 職業は2人とも農業に従事していた。いずれも一次型症例でほぼ同時期の発症であった。夫は60歳で検診にて多発空洞陰影を指摘され平成7年3月に受診, 喀痰より *M. intracellulare* を頻回に分離した。妻は61歳でやはり検診にて胸部異常陰影を指摘され, 平成5年11月に受診した。陰影は左S2の小結節影で, CTにて浸潤影と気管支拡張像を認め, 気管支ファイバーによる洗浄にて *M. intracellulare* と *M. scrofulaceum* を分離し, 抗結核剤を中心とした治療で改善を認めた。なお両者に共通して, 分離された *M. intracellulare* 2株についてパルスフィールドゲル電気泳動法にてDNAの切断パターンを検討したとこ

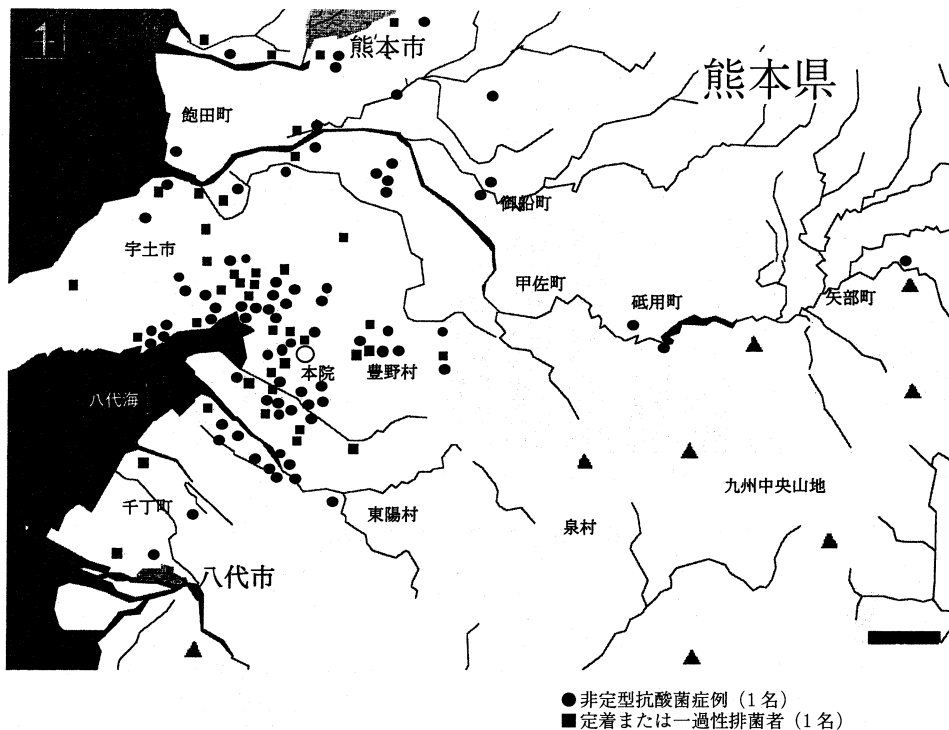


図3 非定型抗酸菌分離例の居住地—92～96年症例—

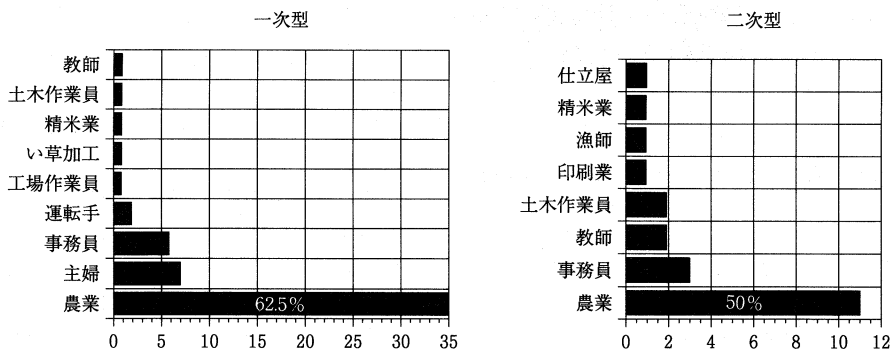


図4 非定型抗酸菌症例の職業

ろ、その泳動パターンは異なっていた。

b) 姉妹発症例；非同居の姉妹で、いずれもほぼ同年齢に発症した一次型症例であった。姉は主婦で平成1年10月（当時43歳）に血痰を主訴として受診し、胸部X線で右上葉に小空洞を認めた。抗結核剤の投与を行い、いったん改善するも、その後胸部X線像および胸部CT上、右中葉左舌区を主体に全肺野に小粒状影と気管支拡張像が出現した。平成6年9月、気管支鏡による気

管支洗浄を施行し、洗浄液より *M. intracellulare* を分離した。またその後、喀痰からも *M. intracellulare* を分離した。妹はやはり主婦で平成8年1月（当時46歳）に咳、痰があり受診、胸部X線およびCTにて右下葉の薄壁空洞影と右中葉を主体として全肺野に小粒状影と浸潤影および気管支拡張像を認め、喀痰より *M. chelonae* subsp. *abscessus* を頻回に分離し、本症と診断した。両者とも20代で結婚後、県内に離れて暮らしており、あ

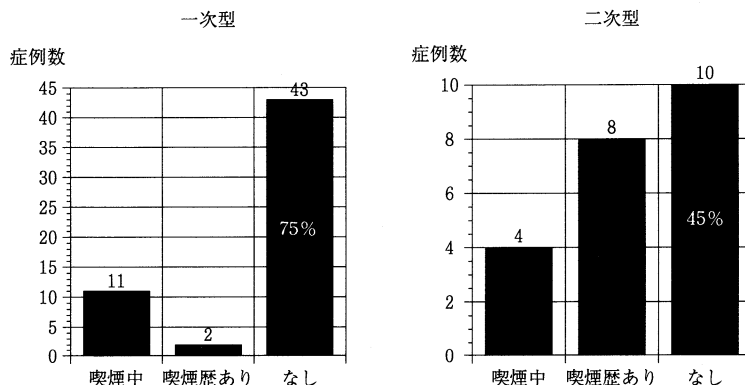


図5 非定型抗酸菌症例の喫煙歴

表2 非定型抗酸菌症例の既往歴

一次型		二次型	
なし	21例 (37.5%)	なし	0例 (0%)
あり	35例 (62.5%)	あり	22例 (100%)
肺結核として治療*	10 (17.9%)	肺結核	16 (72.7%)
胃十二指腸潰瘍	9 (16.1%)	胃十二指腸潰瘍	6 (27.3%)
副鼻腔炎	2 (3.6%)	胸膜炎	2 (9.1%)
虫垂炎	2 (3.6%)	アスベスト胸膜肥厚	2 (9.1%)
胆石症	2 (3.6%)	胃癌	1
子宮筋腫	2 (3.6%)	肺炎	1
大腸腫瘍	2 (3.6%)	気胸	1
骨粗鬆症	1	脳梗塞	1
脳出血	1		
椎間板ヘルニア	1		
胞状奇胎	1		
帯状疱疹	1		
解離性大動脈瘤	1		
アルコール中毒	1		
前立腺肥大	1		
涙腺炎	1		

* 結核としての病歴があるが、以前のX線フィルムを入手して経過を検討した結果、本症であったと考えられた症例

まり接触はないとのことであった。また、既往歴や職歴上にも特記すべきことはなかった。

考 察

今回は検討症例について可能な限り以前のX線フィルムを入手し検討したところ、過半数の症例が一連の非定型抗酸菌症の病変すなわち一次型症例と考えられた。以前は、非定型抗酸菌症の多くは既存の呼吸器疾患に続発する二次型が多いと言われてきた¹⁾³⁾が、最近では気管支拡張性病変を作りながら極めて慢性に経過していく一次型症例が、かなりの割合で存在することが判明してきており^{4)~6)}、今回の結果も、それを裏付けるものと

思われる。

次に分離菌種では、*M. avium* complexが大半を占め、その次には*M. chelonae*が2位を占めており、これまでの国内集計¹⁾で高頻度を占める*M. kansasii*は極めて少なかったが、他にわれわれと同様の報告⁷⁾もあり、地域によりかなりの分離菌種の差があると言える。また*M. avium* complex感染症において、関西以西における*M. intracellulare*の優位性は以前から指摘されているが¹⁾³⁾、その点に関しても本院における*M. intracellulare*の頻度は九州内の他施設の報告⁶⁾と比べても特に高いことが注目され、地域的特徴と思われる。

表 3 非定型抗酸菌症例の基礎疾患

一次型		二次型	
なし	36例 (64.3%)	なし	9例 (40.9%)
あり	20例 (35.7%)	あり	13例 (59.1%)
高血圧	10例 (17.9%)	気管支拡張症	3例 (13.6%)
糖尿病	4 (7.1)	アスベスト胸膜肥厚	2 (9.1)
肝障害	4 (7.1)	肺気腫	1
十二指腸潰瘍	1	肺癌	1
狭心症	1	胃潰瘍	1
関節リウマチ	1	糖尿病	1
高脂血症	1	高血圧	1
うつ病	1	腹部大動脈瘤	1
骨粗鬆症	1	子宮筋腫	1
		C型肝炎	1

今回検討した患者の居住地の多くが、本院を中心とした周辺数 km までの圏内にあり、特に海岸沿いの平野部に集まっているように見受けられた。これに関連した報告として、*M. intracellulare* に対する米国住民の集団皮内反応の調査があり、米国南東部海岸沿いの住民に強陽性者すなわち本菌に感作されている住民が多く⁸⁾、その後その領域の海水や河川の水からかなりの頻度で本菌を分離したとの報告がある⁹⁾。また Wendt ら¹⁰⁾ は同地域の河川の水面上の大気中からエアサンプラーを用いて *M. intracellulare* を分離し、水中で生育した菌を含んだ水がエアゾルとなって空中に拡散し、人の肺胞内に吸入され発症するのであろうと推測している。これらのことは、非定型抗酸菌は各地域独自の分布をし、かつ人への感染源 (reservoir) は環境に存在することを示唆している。したがって本院における患者からの *M. intracellulare* の高い分離頻度も、本院の周辺地域の環境由来菌の構成と関係していると推測される。しかし、この分布に関しては、人口密度とある程度の相関があることも否定できないので、今後の環境調査による裏付けが重要と思われる。

非定型抗酸菌の年齢、性別については他家の報告と同様、一次型では中年以後の女性に多い傾向を示した。また、二次型の年齢が若干それを上回っているのは、以前の肺結核などの病歴があって発症するため高齢になる傾向があると思われる。

次に職業では農業従事者に多い傾向がみられたが、本院の周辺は稲作を中心とする農村地帯であり、他疾患患者における農業従事者の比率と有意差がなく、職業との因果関係は明らかではなかった。本症と職業との関連について言及している報告はほとんどみられないので、今後は都市部にある他施設との比較検討が必要かと思われる。また他の粉塵吸入歴や喫煙歴を有している症例は少

なく、これらが発症と関連している可能性は少なかった。

病歴の検討においては、呼吸器疾患以外では胃十二指腸潰瘍などで胃切除術を受けた病歴を持つ症例が目立ったが、他の報告でも同様の傾向がある³⁾。非定型抗酸菌症発症との関連は明らかではないが、消化吸收障害による栄養障害から二次的に起こる免疫能低下などが一つの要因となっている可能性もある。

次に家族歴では、夫婦発症例と姉妹発症例がみられたことが注目された。本症は現在のところ家族内発症が極めて稀であり、人から人への交差感染が明確に証明された例はない^{11) 12)}。今回の2つの事例においてもその点において極めて注目されたが、夫婦発症例では分子生物学的に異なる菌株であること、また姉妹発症例では菌種が異なることより交差感染ではないと考えられた。前者は同居で以前から農業に従事しており、何らかの環境因子が関与していると考えられた。後者の姉妹例は非同居で菌種も異なっているにも関わらず、発症年齢がほぼ同時期で、かつ両者が極めて似通った画像所見を呈していたことから発症に遺伝的素因が関与していると考えられた。このような血縁関係のある家族発症例の報告はほとんどないが、病歴を丹念に聞くことで、今後、明らかにするケースも出てくるのではないと思われる。

結 論

1) 平成4年から8年までに本院で非定型抗酸菌を分離した124症例のうち非定型抗酸菌症と診断された78症例についてその背景因子について検討した。

2) 一次感染型は56例 (男17例, 女39例; 平均年齢 67.4 ± 12.8 歳) で全体の71.8%を占め、中年以降の女性が多い傾向を示した。一方、二次感染型は22例 (男13例, 女9例; 平均年齢 74.0 ± 7.5 歳) で28.2%に過ぎなかった。

3) 分離菌別頻度では *M. avium* complex が80.7%と多く, うち *M. intracellulare* が94.4%を占めていた。また *M. kansasii* は1株と少なかった。

4) 居住地では, 海岸から近い田園地帯に多く, やや地域的集積性があるかと思われた。

5) 職業では, かつて農業に従事していた例が一次型で35例 (62.5%), 二次型で11例 (50%) と多かったが, 本院に通院する他疾患患者のそれと有意差はなかった。また粉塵吸入歴, 喫煙歴を有する症例は少なかった。

6) 病歴では慢性副鼻腔炎は3例のみで, 他の気道疾患も認めなかったが, 胃十二指腸潰瘍の既往歴を有する症例が一次型で9例 (16.1%), 二次型で6例 (27.3%) みられた。

7) 家族歴では2例の夫婦発症例 (同居) と2例の姉妹発症例 (非同居) がみられたが, いずれも交差感染ではないと思われた。

8) 以上より, いわゆる一次型非定型抗酸菌症の発症には遺伝的素因と環境因子の両者が関与していると考えられた。

本論文の要旨は第72回日本結核病学会総会 (1997年6月12日, 札幌) で発表した。

文 献

- 1) 坂谷光則: 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 第68回総会シンポジウムⅡ. 結核研究の進歩—States of Arts(2): 結核. 1994; 69: 119–124.
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 非定型抗酸菌感染症 (肺感染症) の診断基準. 結核. 1985; 60: 51.
- 3) 水谷清二: DNA Probe で同定されたわが国の *Mycobacterium avium* 肺感染症と *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の病像の比較. 結核. 1991; 66: 19–38.
- 4) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Eng J Med. 1989; 321: 863–868.
- 5) 田中栄作, 網谷良一, 久世文幸: *M. avium* complex 症の臨床—“一次感染型”ならびに“二次感染型”の画像からみた進展様式—. 結核. 1993; 68: 57–61.
- 6) 原田泰子, 原田 進, 北原義也, 他: *M. avium* complex 症の臨床的研究—原発性肺感染症における画像診断を中心とした検討—. 医療. 1996; 50: 607–615.
- 7) 重藤えり子, 佐藤裕恵, 河原 伸, 他: 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—. 結核. 1996; 71: 513–518.
- 8) Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al.: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Res Dis. 1969; 99: 1–131.
- 9) Falkinham JO III, Parker BC, Gruft H: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria; Geographic distribution in the eastern United States. Am Rev Res Dis. 1980; 121: 931–937.
- 10) Wendt SL, George KL, Parker BC, et al.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria; Isolation of potentially pathogenic mycobacteria from aerosols. Am Rev Res Dis. 1980; 122: 259–263.
- 11) 吉本静雄, 塩見勝彦, 神坂 謙, 他: 家族内に同時発症した *M. intracellulare* による肺非定型抗酸菌症. 日胸. 1993; 52: 722–727.
- 12) 白石晃一郎, 佐藤 博, 阿部達也, 他: 肺癌を合併した肺非定型抗酸菌症. 抗酸菌病研誌. 1985; 37: 57–65.