

当院における *Mycobacterium kansasii* 症例の臨床的検討

田尾 義昭 二宮 清 宮崎 正之 相沢 久道

要旨：非定型抗酸菌は世界中のあらゆる地域で報告されてきている。これは、高齢化や臨床的検索法の改良、臨床医の認知、病原生物への曝露機会の増加などが考えられる。日本では非定型抗酸菌症の罹患率は約10万対3であり、その80%はMACで、残りの大部分は *M. kansasii* が占めている。当院は、西日本の福岡県にある。この研究は1996年から2000年にかけて当院の *M. kansasii* 症例についてのものである。*M. kansasii* 症24例の臨床的検討を行った。

一次感染型の患者は、二次感染型の患者に比べ若年であった。二次感染型の患者は合併症や基礎疾患が多くにあった。一次感染型の血清総蛋白やアルブミンは二次感染型に比べて低値であった。薬剤感受性検査では、リファンピシンは23例で10 $\mu\text{g/ml}$ に、全例で50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性であった。エタンプトールでは15例が2.5 $\mu\text{g/ml}$ に、22例が5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性であった。イソニアジドでは24例が0.1 $\mu\text{g/ml}$ に耐性で、11例は1 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を、23例は5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。リファンピシを含むレジメで治療された患者の喀痰培養は2カ月以内に陰性化した。重篤な合併症を伴った3症例は死亡し、他の21例は改善し治療終了後少なくとも現在まで6カ月以上再発をみていない。

キーワード：*M. kansasii* 症、臨床的検討、非定型抗酸菌症、肺感染症

はじめに

現在日本では毎年4000人の非定型抗酸菌症患者が発生しておりその罹患率は、菌陽性の肺結核罹患率人口約10万対15に対して、5分の1の3程度と考えられる。また *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* が本症の80%を占め、残りの20%のうち大部分が *Mycobacterium kansasii* (以下、*M. kansasii*) といわれている。今回、当院において経験した *M. kansasii* 症例について、臨床的検討を行った。

対象と方法

1996年1月より2000年12月までの5年間に当院に入院した肺抗酸菌症例1110例中、*M. kansasii* が検出された24例を対象とした。このうち国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班診断基準に合致するものは19例で、米国胸部疾患学会の診断基準を満たすものは20例であった。診断基準に合致しない症例でも喀痰ないし気管支洗

浄液などから少なくとも1回は *M. kansasii* 症が分離、同定された。これらの24例について性別、年齢、発見動機、症状、基礎疾患、既往歴、粉じん歴、胸部X線所見、血液生化学成績、感受性成績、治療経過、転帰などについて検討を行った。また、肺に基礎疾患のないものに発症した場合を一次感染型、肺に基礎疾患があるものに発症した場合を二次感染型とした。年齢および臨床検査値は平均±標準偏差で表した。統計処理は対応のない2群間のt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

M. kansasii 症24例の臨床的特徴をTable 1に示した。

男性21名、女性3名であり、年齢は25～83歳で53.1±19.7歳であった。年齢を10歳ごとに分類すると、20歳代が6名で、つづいて70歳代と60歳代が5名ずつと多かった。発見動機は有症状受診が14例(58%)、検診発見例が7例(29%)、他疾患経過観察中発見された2例、結核腫手術後経過観察中の1例であった。他疾患の

Table 1 Clinical characteristics of *M. kansasii* patients

Case No.	Age	Sex	Finding motive Screening	Symptoms	Underlying diseases	Past diseases	Dust inhalation	Primary/Secondary	Society class.	Isolation frequency	Gaffky or colony count
1	25	F		Cough, Fever				P	r II 1	4	G5
2	27	F		Hemoptysis				P	r II 1	2	G2
3	49	M	○	Fatigue	DM, GU			P	r II 1	3	G3
4	55	M	○	Fatigue	GU			P	r II 1	2	G1
5	53	M		Right chest pain	HT		○	P	r II 1	2	G1
6	63	M		Weight loss			○	P	r II 1	2	51 colonies
7	42	M	○	Fatigue	GU			P	r II 1	2	120 colonies
8	60	M		Hemoptysis	GU	PTB		S	r II 2	2	G3
9	79	F		Fever, Gastric bleed	GU	CI		S	b II 2	2	G3
10	26	M		Fever			○	P	r II 1	BFS 1	95 colonies
11	33	M		Cough				P	r II 1	2	8 colonies
12	73	M		Cough, Sputum	RA, BA, HT			S	b II 1	1	3 colonies
13	67	M		Cough				S	r III 1	2	G4
14	78	M		Fatigue, Fever	SIZO	PTB, LUL		S	b III 1	3	G2
15	28	M	○	Fatigue				P	r II 1	2	G1
16	67	M	○	Fatigue	GU, GL			P	r III 1	BFS 2	Smear +
17	74	M		Cough, Fever	BA	PTB		S	r II 2	5	G3
18	73	M		Cough				P	b III 2	1	G3
19	83	M	○	Cough, Sputum		PTB		S	b III 1	2	G1
20	29	M		Right chest pain				P	r III 1	BFS 2	Smear +
21	66	M	DM follow	Fatigue	DM, GCA			P	b II 2	2	G5
22	56	M	DM follow	Fatigue	DM, GU			P	r II 1	4	G6
23	27	M		Cough, Hemoptysis				P	r II 1	2	G4
24	42	M	○	Fatigue		PTB		S	r II 1	1	G1

BA: bronchial asthma, CI: cerebral infarction, DM: diabetes mellitus, GCA: gastric carcinoma, GL: glaucoma, GU: gastric ulcer, HT: hypertension, LUL: left upper lobectomy, RA: rheumatoid arthritis, SIZO: schizopneumonia, PTB: pulmonary tuberculosis

内訳は2例とも糖尿病であった。有症状受診例14例の自覚症状は、咳嗽7例、発熱5例、血痰3例、胸痛2例、体重減少1例、喀痰1例であった。検診発見例7例と経過観察中3例では、詳しい症状の聴取にて軽度ながらも倦怠感がみられた。一次感染型は16例(67%)、二次感染型は8例(33%)であった。二次感染型の肺の基礎疾患は陳旧性肺結核5例、喘息2例、誤嚥性肺炎2例、結核腫の左上葉切除手術後1例、気管支拡張症1例であった。その他基礎疾患および既往歴としては、胃潰瘍7例、糖尿病3例などが多かった。粉じん歴ではCase 5, 7, 10の3例が鉄工所勤務で粉じんの環境下で仕事に従事していた。

胸部画像所見では、空洞例が18例(75%)、非空洞例6例(25%)であった。病側は、右側14例(58%)、左側4例(17%)、両側6例(25%)であった。

生化学検査値では全症例、一次感染型症例および二次感染型症例の順に表してみる。血清総蛋白(g/dl)は 6.9 ± 0.5 , 7.0 ± 0.4 , 6.6 ± 0.6 であった。特に低値を示したのはCase 14の1例で、精神分裂病でねたきりの例であった。血清アルブミン(g/dl)は 3.9 ± 0.7 , 4.3 ± 0.4 , 3.2 ± 0.7 であった。低アルブミン血症は、前記1例と二次感染型のCase 9, 12, 19の3例であった。血清総蛋白および血清アルブミンは二次感染型では一次感染型に比べ有意に低値を示した。白血球数(/mm³)は 6770 ± 1946 , 6431 ± 1938 , 7450 ± 1779 であった。白血球の上昇は一次感染型、二次感染型でそれぞれCase 3, 4とCase 8, 9の2例ずつであった。CRP(mg/dl)は 1.28 ± 2.35 , 1.04 ± 1.75 , 2.37 ± 2.81 であった。CRPの上昇は、一次感染型がCase 1, 22の2例、二次感染型がCase 8, 9, 12, 14, 19の5例であった。白血球数やCRPは一次型と二次型の

有意差はなかった。

感受性検査(Table 2)はINHに対し24例中0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ではすべての例で耐性を示し、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で11例に感受性を、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で23例が感受性を示した。RFPに対し10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で23例が感受性を示し、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に全例感受性を示した。EBに対し2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で15例が、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で22例が感受性を示した。SMに対し20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で15例が、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で23例が感受性を示した。KMに対し25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で6例、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で20例が感受性を示した。THに対し25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で22例が、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で23例が感受性を示した。PASに対し1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では全例完全耐性であり、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で3例のみ感受性がみられた。

治療薬はHRE, HRS, HRのいずれかで治療が開始され、菌の同定、感受性が確認された時点で薬剤の変更が適宜行われた。

予後では死亡例が3例みられた。治療薬により排菌は1カ月以内に停止するも誤嚥性肺炎で入院6カ月および12カ月に死亡したCase 9, 14の2例および入院3日目に喀血により窒息死したCase 6の1例であった。生存例21例の治療期間は9月から12月で、治療終了後の観察期間は6月から4年であるが、全例2カ月以内に排菌が停止して再発をみていない。

考 察

*M. kansasii*はBuhlerらが1958年に2症例を報告するまで、腐生菌として存在するものと考えられていた。本邦でも東京周辺から北海道を含めた全国への発症例が多数報告されてきている。国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の報告では、人口10万対発生率は1971年には

Table 2 Sensitivity to anti-tuberculous drugs

	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Sensitive	Incomplete resistant	Complete resistant
INH	0.1	0	0	24
	1	11	9	4
	5	23	1	0
RFP	10	23	1	0
	50	24	0	0
EB	2.5	15	5	4
	5	22	1	1
SM	20	15	1	8
	200	23	1	0
KM	25	6	5	13
	100	20	1	3
TH	25	22	1	1
	50	23	1	0
PAS	1	0	0	24
	10	3	3	18

0.03であったが、1985年以降の坂谷の報告によると、肺非定型抗酸菌症の年間罹患率は人口10万対1.45～2.45で増加傾向にあり、1991年では *M. kansasii* 症罹患率は0.46となりこれまでの最高値を示している¹⁾。また、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準は、*M. avium* complex 感染症について検討されたもので、*M. kansasii* 感染症では菌が複数回検出されれば、集落数を問わず感染症例としてよいとされている²⁾。さらにATSの診断基準(1997年)では画像診断および細菌の分離同定法の発展、気管支鏡の普及による検体採取法の進歩により、早期の非定型抗酸菌症の診断に注目している³⁾。

それでもATSの診断基準では、臨床的基準、画像的基準、細菌学的基準をすべて満たさなければ非定型抗酸菌症と診断できない。われわれの症例のうち検診発見例7例と経過観察中3例では、疾患に結びつく症状として軽度ながらも倦怠感がみられた。画像的基準は、すべて基準を満たしている。細菌学的基準を満たさないのは、4例みられた。3つの診断基準を満たさない症例があったが、いずれも *M. kansasii* が1度は分離、同定されており、画像的基準を満たすことより、早期の *M. kansasii* 症と考えた。

性別では、圧倒的に男性に多く、坂谷は156例中90%以上、下出は58例中90%、中園らは107例中87.9%と報告している。年齢分布では30～50歳代が最も多いという報告である。われわれの症例では男性が87.5%であったが、年齢分布としては20歳代が最も多く、つづいて60歳代と70歳代であった。元来、*M. kansasii* 感染症は他の抗酸菌症と比較して若年者に多いが、われわれの症例では高齢者も比較的多く、それぞれ若年者は一次感染型、高齢者は二次感染型を占めた。

基礎疾患のない肺に生じる一次感染型は約60%で、肺結核後遺症、粉じん吸入の既往を有するもの、閉塞性肺疾患など基礎疾患をもつ肺に生じる二次感染型が残りをおとすといわれている。これは *M. avium* complex の二次感染型優位と異なる。われわれの症例も一次感染型は66.7%であった。

X線所見では右肺優位で、空洞例が68～87.9%と⁴⁾報告されている。われわれも右側優位で、空洞例が75%を占めた。

ATSの診断ガイドラインでは病型として肺抗酸菌症が中心であるが、膿胸、関節炎、心膜炎など肺外抗酸菌症も報告されている。われわれの症例は、いずれも肺内

病変のみであった。

M. kansasii は、INH, RFP, TH, CS, EB, CPFX, SPFX, LVFX, CAM, ST合剤などに感受性があり、INH, RFP, EBの3剤併用が有効で、ほとんどの症例で菌の陰性化が得られるといわれている⁵⁾。一方、RFP耐性症例では大きく再発と関連しているといわれている。幸いわれわれの症例ではRFPに対してほぼ全例が感受性を示した。さらに、治療失敗例は *in vitro* でINH, RFP, EBに耐性であることも報告されている³⁾。よって感受性検査の結果が判明した時点で薬剤の変更を考慮した。日本結核病学会治療委員会は本症の治療期間に関して12カ月の投与でよいという見解を示している²⁾。薬の副作用やRFP耐性例などではニューキノロン、CAM, ST合剤などを使用する^{6)~9)}。われわれの症例では重篤な合併症を有した死亡例3例を除いて、全例良好な経過を示した。

文 献

- 1) 坂谷光則：第68回総会シンポジウムⅡ．結核の進歩—State of Arts (2) 5. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床．結核．1994；69：119-124.
- 2) 山本正彦，荒井秀夫，川原 伸，他：非定型抗酸菌症対策委員会報告．非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年．結核．1998；73：599-605.
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：s1-s25.
- 4) 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.
- 5) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究．第16報．17年間の国立療養所東京病院における *Mycobacterium kansasii* 症の臨床経験．日本胸部臨床．1984；43：925-932.
- 6) Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC, et al.: Sulfonamide-containing regimen for disease caused by rifampicin resistant *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1987；135：10-16.
- 7) 東村道雄，水野松司，外山春男：Ofloxacin, Ciprofloxacin および Norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較．結核．1986；61：453-459.
- 8) 斉藤 肇，佐藤勝昌，富岡治明，他：諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性．結核．1987；62：287-294.
- 9) 下出久雄，土井教生，大塚義郎，他：非定型抗酸菌症の臨床的研究，第18報，ofloxacin による *M. fortuitum* 呼吸器感染症の治療成績．日本胸部臨床．1989；48：383-388.

Report and Information

CLINICAL INVESTIGATION OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM KANSASII*
INFECTION IN OUR HOSPITAL

Yoshiaki TAO, Kiyoshi NINOMIYA, Masayuki MIYAZAKI, and Hisamichi AIZAWA

Abstract There is evidence that the number of non-tuberculous mycobacterium (NTM) cases is increasing at least in some areas of the world and as possible causes of the increase, the followings are pointed out; ageing of the population, improved methods for detecting organisms from clinical specimens, increased physician's awareness on the disease, increased exposure of patients to the source of the organism. In Japan, it has been estimated that the overall incidence of NTM disease is about 3 per 100,000. About 80% of NTM are MAC, and among the remainder, *Mycobacterium kansasii* is most common in our country. Our hospital located in Fukuoka prefecture in Kyushu, western part of Japan. In this study, clinical data of 24 cases of pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii* in our hospital, from 1996 to 2000 were investigated. Primary infection type patients were younger than secondary infection type. Nearly all secondary infection type patients had underlying diseases and complications. Serum total protein and albumin in primary type is lower than that in secondary type. The results of mycobacterial drug sensitivity tests were as follows; for rifampicin,

23 cases were sensitive to 10 $\mu\text{g/ml}$, all cases to 50 $\mu\text{g/ml}$, for ethambutol, 15 cases were sensitive to 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 22 cases to 5 $\mu\text{g/ml}$, and for isoniazid, all cases were resistant to 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 11 cases were sensitive to 1 $\mu\text{g/ml}$ and 23 cases to 5 $\mu\text{g/ml}$. Sputum cultures of patients treated with drug regimens containing RFP converted to negative within 2 months after starting chemotherapy. Although three patients with serious complications died, other 21 patients improved and showed no relapse at least 6 months after the completion of treatment.

Key words: *Mycobacterium kansasii*, Clinical investigation, Nontuberculous mycobacteriosis, Pulmonary infection

Department of Respiratory Disease, National Fukuoka-Higashi Hospital

Correspondence to: Yoshiaki Tao, Department of Respiratory Disease, National Fukuoka-Higashi Hospital, 1-1-1, Chidori, Koga-shi, Fukuoka, 811-3115 Japan.