

第78回総会会長講演

岡山県における *M. kansasii* 症の地理的、年代的拡がり

松島 敏春

キーワード：*M. kansasii*, 非結核性抗酸菌症, 疫学, 岡山県, 水島工業地帯

はじめに

第78回日本結核病学会総会のメインテーマを「抗酸菌感染と易感染性」とし、それをアピールできるプログラム作りをした。現在臨床医が最も苦勞している抗酸菌感染症は、非結核性抗酸菌症である。有効な治療法がないので症例は蓄積し、漸次進行例が多くなっている。その中で最も症例が多く、治療困難な *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) 感染症に関しては、これまで結核病学会総会でもたびたび取り上げられている。そこで本総会では、*Mycobacterium (M.) kansasii* を第2のテーマとし、会長講演ならびに2つの招請講演をこれに当てた。

M. kansasii 症の最初の経験

最初の症例は25歳の男性で、Nプレス工場に7年間熔接工として勤務していた。1年間戸塚区の横浜工場へ技術修練のため出向していたことがある。毎年胸部検診は受けており、1976年の検診で初めて胸部異常陰影を指摘されている。咳、痰が少しあり、発熱、寝汗、倦怠感はなかった。赤沈は1時間値が3mmで、ツ反は16×13であった。胸部X線所見はbII1で、喀痰抗酸菌検査で塗抹は陰性であったものの、培養陽性で4コロニー生えた。そのコロニーは光発色性で、生化学的検査から *M. kansasii* と診断された。

当時私は *M. kansasii* のことは知っておらず、旭ヶ丘病院の故田中検査技師長から詳しく教えていただいた。これが私と *M. kansasii* との出会いである。

第2番目の症例は35歳の男性で、5年間製鉄所に勤務した後、Nプレス工場に7年間熔接工として働いていた。毎年胸部集検は受診しており、第1例目から半年後

の1977年5月の定期検診で初めて異常陰影を発見された。本例は約1年前から咳、痰があり、体重減少も認められていた。赤沈は1時間値が7mm、ツ反57×42、胸部X線所見はbII2。喀痰抗酸菌検査は塗抹ガフキー3号、培養++で、*M. kansasii* と同定された。この1例目と2例目が、同一工場、同一棟、同一ラインで作業していたことが、ヒト-ヒト感染がないとされている非結核性抗酸菌症にそぐわない印象を受けた。

その後1981年までに4例を経験したが、全例比較的若い男性で、水島工業地帯で作業をしていた。胸部X線所見では、肺尖部、上肺野の胸膜に近い部位の薄壁空洞で、周囲の散布巣に乏しいことが特徴的と考えた。この4例の相互関係 (Fig. 1) を、結核病学会総会で発表し、機関誌「結核」に投稿した¹⁾。

M. kansasii 症の日本における拡がり

私どもが第1例目を発見した当時、日本における *M. kansasii* 症は関東地区に限局し、風土病的なものと考えられていた。すなわち1970年代までは関東地区に限局していたものが、しかしその後、1980年代になると急速に日本全体に拡がっていったことが、東村をはじめとする国立療養所抗酸菌症研究グループから Chest に報告された²⁾。私どもも岡山県における症例を検討していたところ、11例目までは水島工業地帯を中心とした倉敷市に限局していたが、12例目、14例目、15例目が岡山市の患者であり、岡山県でも県全体に拡がっていくであろうと予測した。なお、9例目までの段階で、1、2、9例目の3例と、3、6例目の2例はそれぞれ同一の工場から発生していた³⁾。

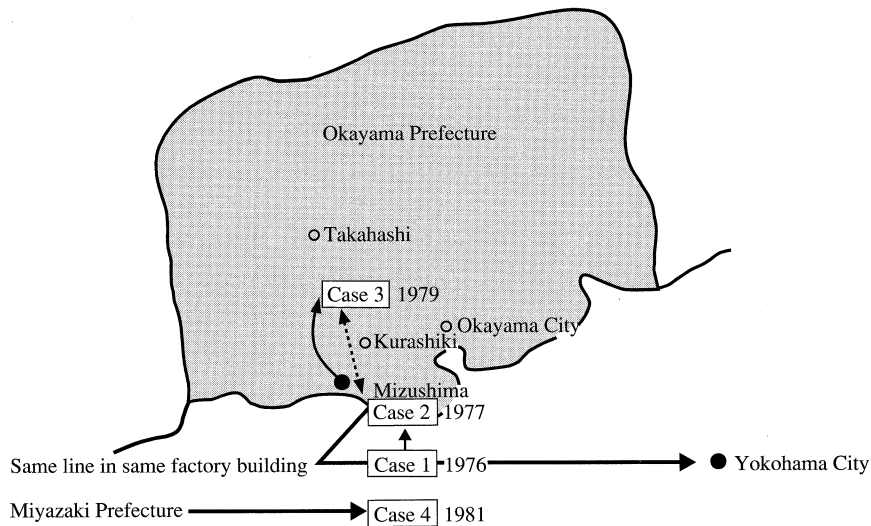


Fig. 1 The first four patients with pulmonary *M. kansasii* infection in Okayama

M. kansasii 症の岡山県における拡がり

1994年に岡山県の主要な病院30を対象として、*M. kansasii* 感染症に関するアンケート調査を施行した。これらは2つの国立療養所、3つの私設療養所、2つの大学付属病院、12の公的基幹病院、11の私設病院からなっている。29の病院から回答があり、88例が集積された。アンケート以前の症例を加えると105例となり、その中の51例は初発症例(症例1)の工場から約10キロの範囲内にあり、1976年に最初の症例が発見されていた。10～20キロの範囲は倉敷市街地を含むところで、26例がその範囲から出ており、初発は1982年であった。20～30キロは岡山市などが含まれ、20例が該当し、初発は1984年であった。30～50キロは備前市、高梁市などが含まれ7例があり、初発は1985年、50～70キロには津山市、新見市などが含まれ、1例が1990年に発症していた。70キロ以北では未だ1例も発生していない。岡山県における *M. kansasii* 症の拡がりを見ると、年代的にも地域的にも、水島工業地帯を中心とした同心円的拡がりをしてきた (Fig.2)⁴⁾。

2001年に三村は同様の方法で、再度アンケート調査を施行した。その結果2000年までに215例と、さらに多くの症例が発症していたが、年次的に増加を示していたのは1995年までで、その後は平行になっているようであった (Fig. 3)。また、地理的な拡がりには前の調査の症例数を、ほぼ2倍にしたものに近かったが、ことに水島地区での増加が強かった⁵⁾。

皮膚テストによる疫学的調査の試み

結核症における皮膚テスト液 PPDs と同様、広島大学

微生物学教室の田坂は、MAC 症の皮膚反応液 PPD-B、*M. kansasii* 症の皮膚反応液 PPD-Y を作製していた。その反応液の有用性を動物で確かめていただくべく、国立予防疫衛生研究所に田坂先生と二人で出向いたことを思い出す。PPD-Y にいささかの問題は感じられたが、0.01～0.05 μg の範囲の濃度を用いれば、良い成績が得られると予測された。そこで、それぞれの疾患患者ならびに健康者(医師ならびに看護師)で皮膚テストを行ったところ、健康成人と患者の間の陽性率の差が小さく、また、疾患特異的な陽性を示さず、PPDs の陽性の強さと並行する傾向であった (Fig. 4)⁶⁾。そこでこの皮膚テスト液は疫学調査には使用できないと結論し、調査を断念した。

岡山県における *M. kansasii* の薬剤感受性

川崎医科大学の保存11株と国立療養所南岡山病院の保存14株に、*M. kansasii* 標準株の NIHJ1619 ならびに ATCC12478 を加え、その薬剤感受性を南岡山病院の河原が測定した。その結果、岡山で分離された *M. kansasii* の薬剤感受性はほとんどの薬剤に対して NIHJ1619 株に近く、2剤で ATCC12478 株に近かった。すなわち、薬剤感受性から、菌の特異性を証明することは困難であった (Table)。

菌の同定の試み

ヒトからヒトへ感染した結核菌が同一のものであるか否かは、RFLP (restriction fragment length polymorphism) 分析により、証明することができる。*M. kansasii* ではその方法がまだ利用できないため、国立療養所中部病院の飯沼は、私どもの分離株や日本各地から集められた *M. kansasii* 55 株の遺伝子 DNA を、Large restriction fragment

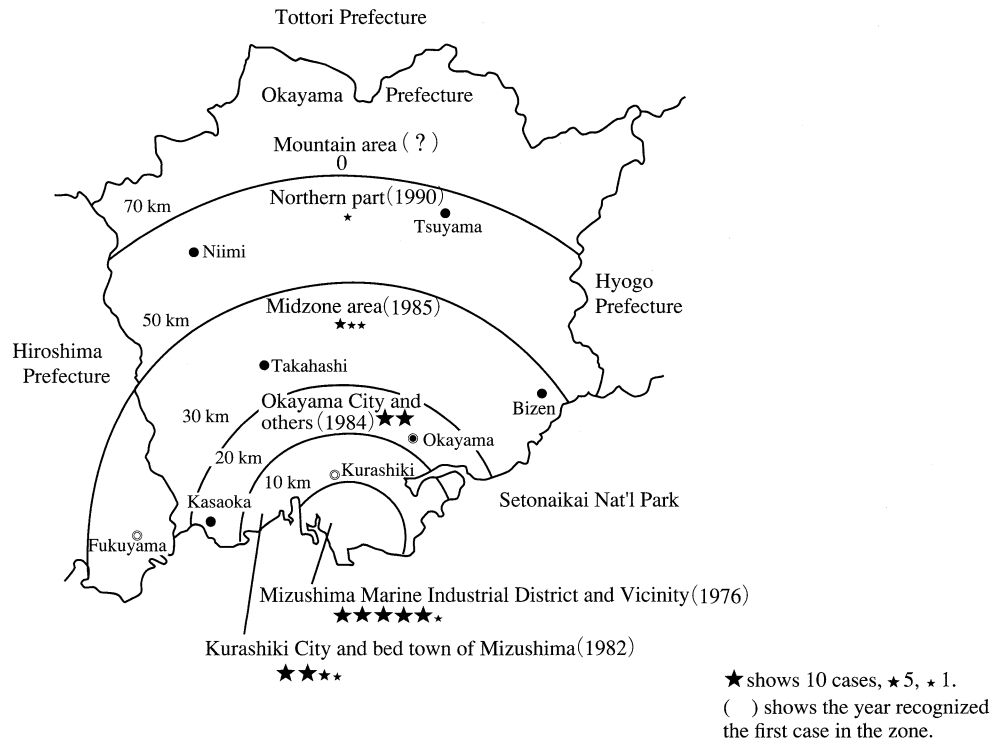


Fig. 2 The zonal distribution of the patients with *M. kansasii* infection.

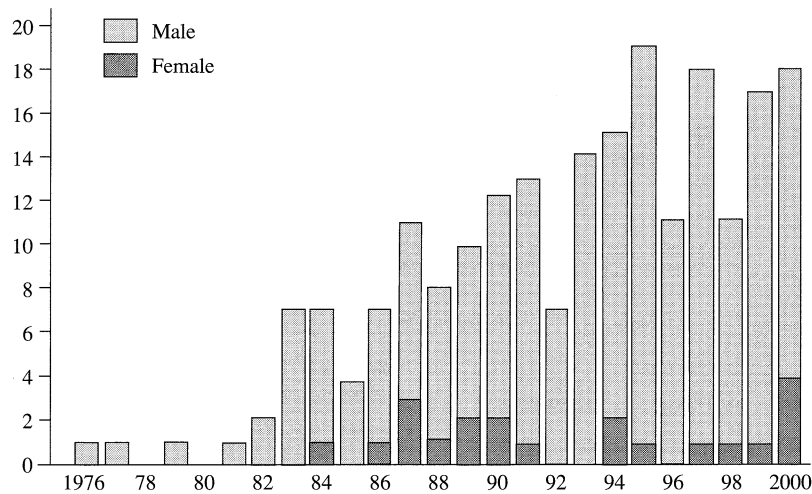


Fig. 3 The Annual number of patients with *M. kansasii* infection in Okayama

analysisを行い、型別を行った⁷⁾。その結果、岡山県で分離された株は近いところに集中はしているものの、同一の菌であるといえるほど精密な検査法ではない。現在、当教室の三村が挑戦しているが、いまだ結果が得られていない。

総 括

*M. kansasii*肺感染症は、むしろ肺結核と類似した発症のしかたや臨床像を呈し、抗結核薬が有効である点で

MAC肺感染症と異なる。自験第1例目と第2例目の関係、岡山県における拡がりなどから、非結核性抗酸菌症の中でも *M. kansasii* 症はヒト-ヒト感染がありうるのではないかと考え追究してきたが、その証拠をうるに至っていない。また、MACと異なるところは、水や土壌等の自然界から、本菌を分離できないことである。1977年に私が、今回三村が水島工業地帯の上水、下水から *M. kansasii* の分離を試みたが、証明できていない。ただ、今回招請講演に招待した Tortoli は自然界から分離でき

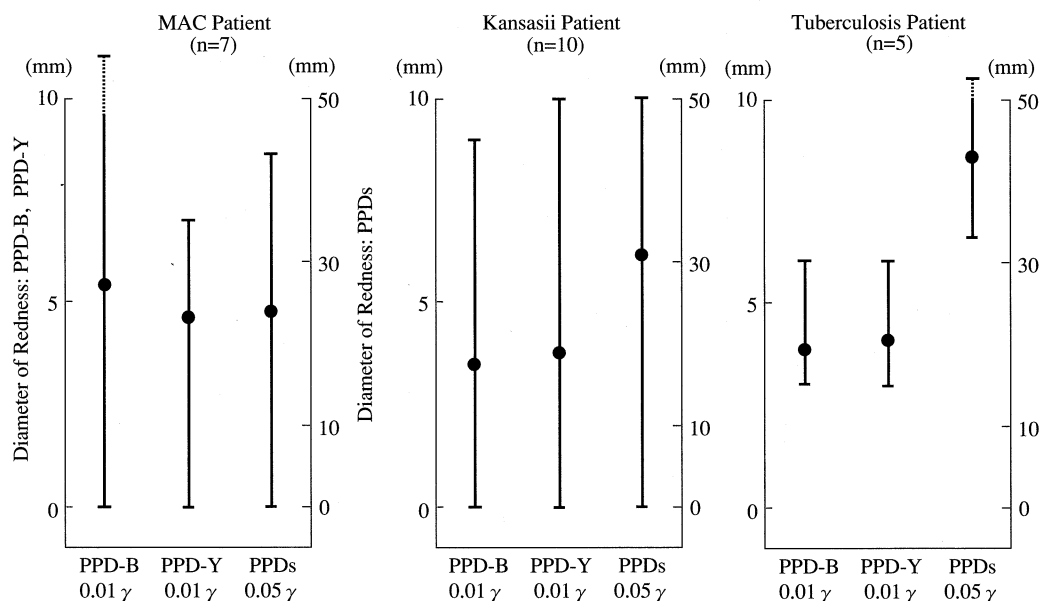


Fig. 4 PPD-B and PPD-Y skin test in the patients with pulmonary mycobacterial infection

Table Antimicrobial activity of antimycobacterial drugs against *M. kansasii* isolated from patients in Okayama (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

	INH	RFP	EB	TH	CS	SM	KM
NIHJ 1619	0.25	0.1	3.13	0.2	>100	50	>100
ATCC 12478	50	0.1	3.13	0.2	>100	100	50
25 strains in Okayama	6.25	0.1	3.13	0.2	>100	50	>100

	PAS	CPFX	OFLX	SPFX	LVFX	CAM	RXM
NIHJ 1619	>100	3.13	0.78	0.2	0.39	0.78	1.56
ATCC 12478	>100	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2	0.39
25 strains in Okayama	>100	0.39	0.78	0.2	0.39	0.78	1.56

るとし、*M. kansasii*は5群に分けられるが、その1群は人に病原性が強く、ヒトからのみ分離されると発表していた⁸⁾。しかし、その1群であっても自然界から分離できるとする論文もある⁹⁾。自然界から分離できればヒト-ヒト感染の可能性は少なくなる。いずれにしろ、遺伝子診断法の進歩が著しいので、この問題は早晩結論が出るであろう。

文 献

- 1) 松島敏春, 原 宏紀, 副島林造, 他; 岡山県における *M. kansasii* 肺感染症: 4 症例発症の相互関係. 結核. 1983; 58: 299-305.
- 2) Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospitals: Rapid increase of the incidence of lung disease due to *Mycobacterium kansasii* in Japan. Chest. 1983; 83: 890-892.
- 3) 松島敏春, 原 宏紀, 安達倫文, 他; 岡山県における *M. kansasii* 肺感染症の発症状況. 結核. 1986; 61: 181.
- 4) Matsushima T: Geographical and chronological spread of pulmonary *M. kansasii* infection in Okayama, Japan. J Infect Chemother. 1995; 1: 122-126.
- 5) 三村公洋: 岡山県における *M. kansasii* の現状. 結核. 2002; 77: 665-669.
- 6) 松島敏春, 原 宏紀, 安達倫文: PPD-B, PPD-Y の健常対象者ならびに非定型抗酸菌感染症患者に対する皮膚反応. 結核. 1986; 61: 181-182.
- 7) Iinuma Y, Ichiyama S, Hasegawa Y, et al.: Large-restriction-fragment analysis of *Mycobacterium kansasii* genomic DNA and its application in molecular typing. J Clin Microbiol. 1997; 35: 596-599.
- 8) Tortoli E: *Mycobacterium kansasii* species or complex? Biomolecular and epidemiological insights. 結核. 2003; 78: 177-178.
- 9) Picardeau M, Prod'homme G, Raskine L, et al.: Genotypic characterization of five subspecies of *M. kansasii*. J Clin Microb. 1997; 35: 25-32.

— The 78th Annual Meeting President Lecture —

PULMONARY *MYCOBACTERIUM KANSASII* INFECTION IN OKAYAMA, JAPAN

Toshiharu MATSUSHIMA

Abstract Our group discovered the first patient with pulmonary *M. kansasii* infection in Okayama Prefecture in 1976. The first case and another ten more patients over about eight years came exclusively from the southern seaside area of Kurashiki City (Mizushima Marine Industrial District and its vicinity). Thereafter, the cases of pulmonary *M. kansasii* infection have spread geographically and chronologically from the Mizushima district to neighboring areas in the prefecture. We considered the possibility of human-to-human transmission of *M. kansasii* by both the observed geographic spread and the existence of at least two occupational clusters (three welders working on the same line in the same factory building and nine workers in one ironworks), but we could not

resolve several controversial problems.

Key words: *M. kansasii*, Non-tuberculous mycobacteriosis, Epidemiology, Okayama Prefecture, Mizushima Marine Industrial District

Division of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School

Correspondence to: Toshiharu Matsushima, Division of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192 Japan.

(E-mail: resp@med.kawasaki-m.ac.jp.)