

日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析

¹森本 耕三 ²岩井 和郎 ²大森 正子 ¹奥村 昌夫
¹吉山 崇 ¹吉森 浩三 ¹尾形 英雄 ¹倉島 篤行
¹工藤 翔二

要旨：〔目的〕比較的予後良好と考えられている非結核性抗酸菌症（NTM症）の死亡状況とその年次推移を明らかにする。〔方法〕統計情報部・人口動態統計から全国NTM症死亡数の年次推移とその地域差を求め、これに国勢調査での地方別人口を用いて死亡率を計算した。さらに、日本病理剖検輯報に記載されたNTM症剖検例の総剖検例に対する割合の推移を求めた。〔結果〕非結核性抗酸菌症の死亡が日本ではじめて記録されたのは1970年で、以後増加の一途をたどり、2007年には全国で912人（男性342人、女性570人）となった。死亡数が300人を超えたのは女性が1999年（327人）で2007年には570人にまで増加したが、男性は2001年（328人）であったが2007年には342人とほぼ横ばいの状態となっていた。地方別の死亡数、粗死亡率も全国8地方のすべてで同様の増加傾向を示していた。死亡数では関東が最多であったが（2005年212人）、死亡率でみると関東以北よりも中部以西が総体に高く、西高東低の傾向が明らかであった。NTM症剖検率も1993年0.07%から2007年0.31%に増加していた。あわせて、NTM症以外の主な呼吸器疾患の死亡数の年次推移を図示した。

キーワード：非結核性抗酸菌症，死亡，性別，地域差，年次推移

1. はじめに

肺非結核性抗酸菌（NTM）症の病型は大きく線維空洞型（fibrocavitary type: FC型）と結節気管支拡張型（nodular bronchiectatic type: NB型）があるとされる。FC型は男性、陳旧性肺結核やCOPDなどの基礎疾患がある者や喫煙者に多く、上肺野に結核に類似した空洞性病変を呈し、無治療では短期間で破壊性病変が進行し予後が悪いとされている。一方、NB型は明らかな肺基礎疾患がない非喫煙の中老年女性に多く、長年にわたり安定した病変を示すことも稀ではなく、FC型に比べれば予後が良いとされる¹⁾²⁾。日米両国からの報告では、NB型または中高年女性の患者割合が増えていると指摘されているが³⁾⁴⁾、ヨーロッパからの報告では逆にFC型が主体であることが示されている⁵⁾。

NTMは自然、生活環境に広く分布していて、偶然の機会に吸入して病変をつくらずに排出されてしまう（いわ

ゆるコロニゼーション）が少なくないために、内外で診断基準が設けられている。かつてNTMの検査施設での検出頻度⁶⁾や遅延型皮内反応の成績⁷⁾から間接的に患者数や地域の傾向を推定する方法などがとられていたが、本邦における本格的なNTM症罹患率調査は1970年初頭からの東村らによる国療非定型抗酸菌症共同研究班のそれが嚆矢であり⁸⁾、その後坂谷らによる1980年代半ばからのアンケート調査⁹⁾、続いて1990年代後半からは国の結核実態調査でのNTM症罹患率の成績¹⁰⁾、そして最近では佐藤らによる非結核性抗酸菌症研究協議会の全国アンケート調査¹¹⁾がある。最も新しい罹患率のデータは2007年の人口10万あたり5.7人とされている¹²⁾。国療非定型抗酸菌症共同研究班のデータはわが国のNTM罹患率を含め全国的な調査の基礎となった貴重なものである。

一方、NTM症の死亡に関する臨床的分析は少なく、その死亡率の報告はこれまでほとんどなされていない。今回われわれは、NTM症の死亡を厚生労働省の死亡統計

¹公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター、²公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：森本耕三，結核予防会複十字病院呼吸器センター，〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: bxypb621@ybb.ne.jp)
(Received 15 Oct. 2010/Accepted 8 Jan. 2011)

Table 1 Annual number of deaths caused by NTM (nontuberculosis mycobacterium), 1970–2007

Year	Male	Female	Total
1970	2	1	3
1971	1	2	3
1972	4	0	4
1973	1	3	4
1974	7	5	12
1975	6	3	9
1976	5	5	10
1977	13	11	24
1978	12	7	19
1979	15	12	27
1980	22	8	30
1981	25	15	40
1982	35	21	56
1983	48	26	74
1984	43	22	65
1985	46	43	89
1986	55	56	111
1987	80	56	136
1988	73	53	126
1989	93	55	148
1990	76	82	158
1991	109	108	217
1992	118	115	233
1993	105	144	249
1994	137	147	284
1995	183	187	370
1996	157	154	311
1997	184	219	403
1998	231	266	497
1999	233	327	560
2000	295	313	608
2001	328	373	701
2002	304	408	712
2003	323	464	787
2004	385	450	835
2005	346	486	832
2006	379	506	885
2007	342	570	912

を中心にして調査し、その年次推移や地方別分布を調べたので報告する。

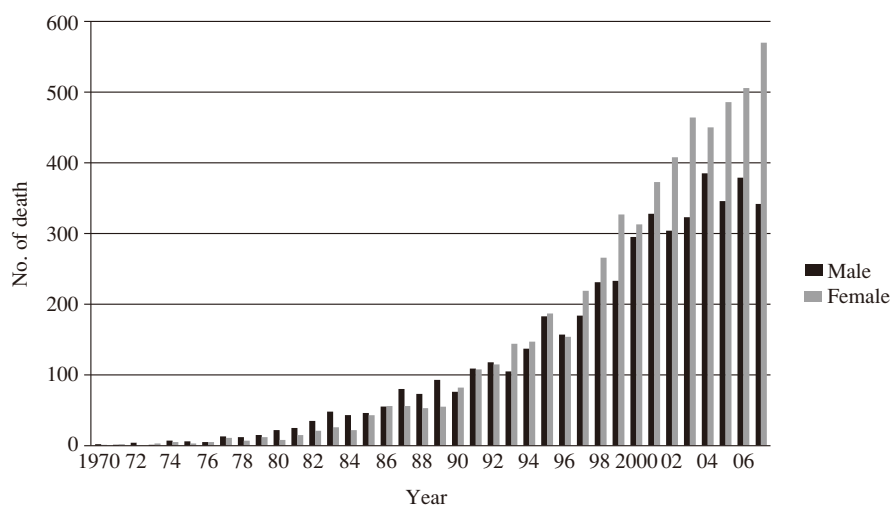
2. 方法

人口動態統計（厚生労働省統計情報部）の中の死亡統計から（ICD8-10）¹³⁾、死亡数の年次推移と粗死亡率を求めた。粗死亡率は5年ごとの総務省国勢調査成績¹⁴⁾を用いて計算した。死因コードは最初に報告された1970年から1994年まで（ICD8-9）は「死因コード031: その他のマイコバクテリアによる疾患」。1995年以後（ICD-10）は「A31: その他のマイコバクテリアによる感染症」, 2006年以後は「A31: その他の非結核性抗酸菌による感染症」を用いた。2009年12月現在までに報告されている2007年度を最新として集計した。次いで日本病理剖検輯報¹⁵⁾を用いて総剖検数に占めるNTM症の割合の推移を求めた。さらに参考として、NTM症以外の主要死亡である肺結核、肺気腫（慢性気管支炎は含まない）、喘息（1995年以後は喘息発作重積状態との合計）、気管・気管支および肺の悪性新生物の死亡数の推移を、同じく人口動態統計から求めて図示した。

3. 結果

〔NTM死亡数の推移（Table 1, Fig. 1）〕

1970年にはじめて3人の死亡が死亡統計上で認められ、以後1980年30人、1990年158人、2000年608人、2007年912人と明らかな増加傾向を示した。男女差は、1971年（男1, 女2）、1973年（男1, 女3）、1976年（男女各5）、1986年（男55, 女56）、1990年（男76, 女82）を認める以外は、1970年から毎年男性が女性の死亡数を上回っていた。しかし1993年以後はほぼ毎年女性が男性を上回っている。死亡数が300人を超えたのは、男性は2001年

**Fig. 1** Annual number of deaths caused by NTM, 1970–2007

(328人)であったがその後2007年には342人とほぼ横ばいとなったのに対し、女性は1999年の327人から2007年570人へと増加を続けており、男女で増加傾向に差が明らかとなっていた。

〔NTM粗死亡率の推移 (Fig. 2)〕

地域人口10万人に対するNTM症の粗死亡率は1970年0.003から漸増し1990年に0.128、15年後の2005年には0.654と約5倍になっていた。男女差は1970年から1995年まで男性が女性を上回っていたが(1990年を除く)2000年から逆転し、2005年には男性0.558、女性0.745とその差が開いていた。

〔地方別の推移 (Table 2, Table 3)〕

1970年から2005年まで5年ごとのNTM症死亡数の推移を地方別に示す。1970年に初めて関東地方で3人が、1975年には近畿地方で1人が確認され、1980年からは東北、北海道を除く地方で、1985年からは全国各地で認められている。2005年では関東が212人と最も多く、中部181人、近畿159人、九州・沖縄110人、中国64人、東北43人、四国37人と続き、最も少ないのは北海道の26人であった。粗死亡率も全地域で上昇が認められたが、死亡数で最も多かった関東は2005年では0.511と、北海道、東北に次いで低い値であった。中部以西はすべて0.6を超えており、四国が0.905と最も高かった。

〔NTM剖検率の推移 (Fig. 3)〕

全剖検数におけるNTM剖検数の比率も1993年の0.066

%から2007年0.304%と増加していた。

〔わが国の主要呼吸器疾患死亡数の推移 (Fig. 4)〕

肺結核の死亡数は2007年に1,994人とNTM症の2倍強までに減少し、男性と女性の差はほぼ2倍となっている。気管・気管支および肺の悪性新生物による死亡数は2007年には65,608人と増加が続いており、女性に対して男性の増加のスピードが速い。肺気腫による死亡数は2007年に8,114人となったが、1999年に6,000人にまで増加したものが、以後増加が鈍化して、その傾向は男女ともに認められている。喘息死亡数は1990年代半ばから減少が明らかであり、減少に転じるまでは男性死亡が

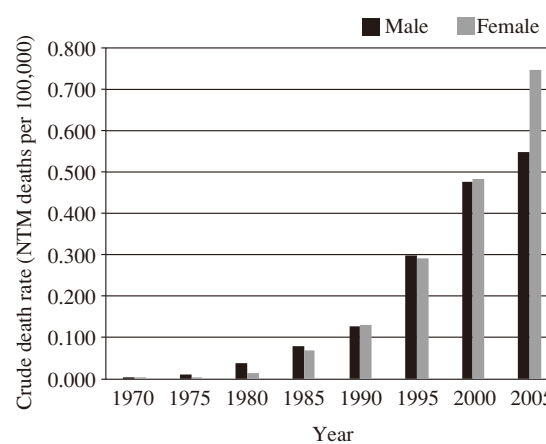


Fig. 2 Crude death rate of NTM, 1970–2007

Table 2 Annual number of deaths NTM in each district of Japan

	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Hokkaido	0	0	0	1	1	5	15	26
Tohoku	0	0	0	2	2	13	31	43
Kanto	3	8	16	37	52	105	174	212
Chubu	0	0	7	15	28	68	129	181
Kinki	0	1	2	17	38	79	115	159
Chugoku	0	0	1	8	8	31	44	64
Sikoku	0	0	1	5	11	25	39	37
Kyushu-Okinawa	0	0	3	4	18	44	61	110
Total	3	9	30	89	158	370	608	832

Table 3 Rate of NTM deaths per 100,000 population per year in each district

	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Hokkaido	0.000	0.000	0.000	0.018	0.018	0.088	0.264	0.462
Tohoku	0.000	0.000	0.000	0.021	0.021	0.132	0.316	0.446
Kanto	0.010	0.024	0.046	0.101	0.135	0.266	0.430	0.511
Chubu	0.000	0.000	0.035	0.073	0.133	0.318	0.596	0.831
Kinki	0.000	0.005	0.009	0.078	0.171	0.352	0.506	0.699
Chugoku	0.000	0.000	0.013	0.103	0.103	0.399	0.569	0.834
Sikoku	0.000	0.000	0.024	0.118	0.262	0.598	0.939	0.905
Kyushu-Okinawa	0.000	0.000	0.021	0.028	0.124	0.299	0.413	0.748
Total	0.003	0.008	0.026	0.074	0.128	0.295	0.479	0.651

女性を上回っていたが、近年は女性が男性を上回ってきている。

4. 考 察

本邦におけるNTM症の大多数は肺MAC症であり、NTM症の死亡率を押し上げているのは肺MAC症であると考えられる。以下主に肺MAC症を念頭に考察したい。

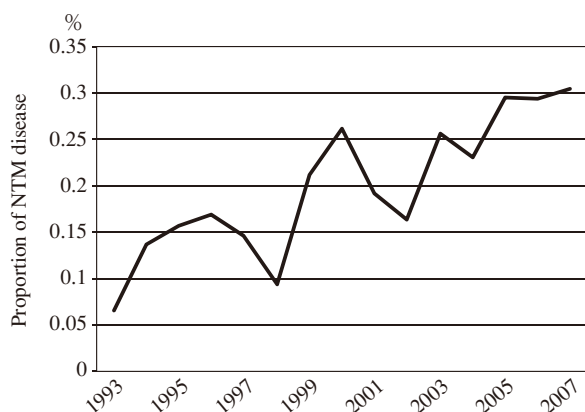


Fig. 3 Proportion of NTM disease autopsy in all autopsies, 1993–2007 in Japan

NTM症の病型としてのNB型症例の存在は、本邦では1970年以後に山本¹⁶⁾、下出¹⁷⁾らにより指摘されていたが、実際にその増加が実地臨床の場で広く認識されてきたのは1990年代であったと思われる。一方FC型の主体となる男性の患者数は鈴木ら³⁾の報告同様、1990年代には既に減少に転じていると一般的に理解されている。このような患者背景の変化、ことに肺結核患者数の減少が、NTM症死亡の推移にはどのように反映されるのか興味のもたれるところであった。

NTM症死亡数は1970年に3人が初めて報告され、以後漸増し2007年に912人と肺結核のほぼ半数に達し、患者数の増加に伴って死亡数も増加していることが明らかとなった。今世紀になってからの増加の主たる原因は、男性の死亡数が300強でほぼ横ばいであることから考えて、主として女性のNB型による増加であると推測できる。しかし、NTM症全体の死亡数が顕著となったのは1990年代半ばからであり、2000年までは男女ともに増加を示していた。死亡数が1990年代から増加の傾向を強めたことには何らかの原因があると思われる。

一般にNTM症患者数の増加の理由は、疾患に対する医師側の関心の高まり、PCR法導入など抗酸菌検査法の

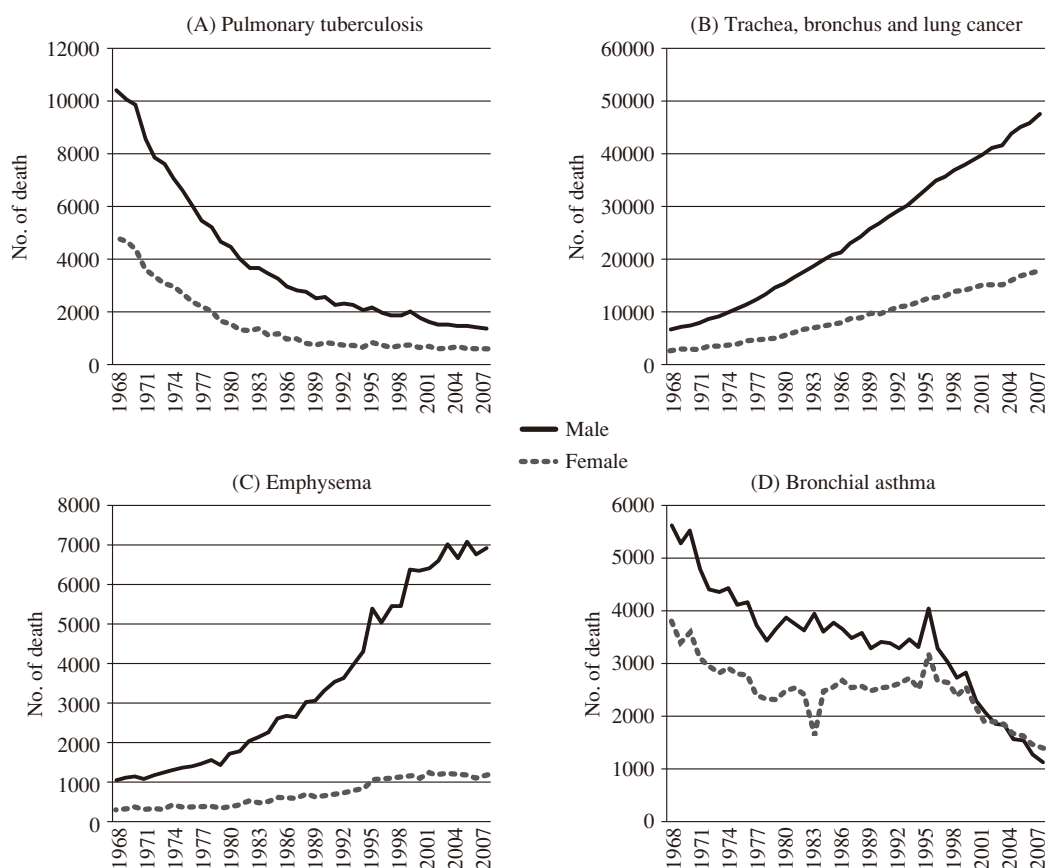


Fig. 4 Annual number of deaths due to various pulmonary disease, 1968–2007

改善, これらに加えて宿主側の変化として, 高齢化, HIV感染, 癌など日和見宿主の増加, 菌と宿主の接触機会の増加などが言われている¹⁸⁾。さらには環境中の本菌の分布状況の変化も否定はできない。

医学中央雑誌からキーワードとして非結核性抗酸菌症を5年ごとに検索してみると, 1984年以前で328件, 1985年から5年ごとに328件(1985~1989年), 318件(1990~1994年), 599件(1995~1999年), 1,243件(2000~2004年), 1,770件(2005~2009年)と1990年代半ばから著増しており死亡数推移と類似していた。これらはDDH法(1992年)をはじめPCR法など1990年代にNTM同定が容易となり, それまで結核と診断されていた症例がNTM症と診断できるようになったことも影響していると考えられる。

宿主側の変化については, 今回の統計資料ではHIV感染を背景とする非結核性抗酸菌症は加えておらず, また癌患者にNTMが感染した場合でも一般的には死亡診断書上では主死因は癌として扱われるために考えにくい。高齢化の影響についてであるが, 65歳以上人口割合は1960年5.7%, 1970年7.1%, 1980年9.1%, 1990年12.1%, 2000年17.4%と増加は明らかではあるが, NTMほどの変化ではない。高齢化もNTM感染要因となるかもしれないが, 1990年代の死亡数の急増との関連をどう考えるのが問題として残る。そのため, 今後NTM症の生存率や年齢調整死亡率などから総合的に検討を行う必要がある。

環境との接触についてはシャワー使用頻度の増加などが言われており, 実際にシャワー周囲の菌量の検討などが報告されているが¹⁹⁾, これらを年代別に使用頻度と環境の菌の存在を示したデータはなく死亡との関連を示すことは困難であろう。一般環境中で棲息するNTMの分布についても, 今後の調査研究の大きな課題であろう。

地域ごとの検討では死亡数は関東で最も多かったが, 粗死亡率では西高東低の傾向を認めた。関東地方に患者数が多いのは人口の集中の帰結とも考えられ, 粗死亡率でみると, 北海道, 東北に次いで関東は低い値となり, 最も高いのが四国地方であった。坂谷らはアンケート調査からNTM症例数は西南日本に多く, 東北日本に少ないと指摘している⁹⁾が今回の結果はそれを支持するものと考えてよいかもしれない。

剖検診断は臨床診断より確実であると思われるが, 現在日本の剖検率はきわめて低く, サンプルング・バイアスが大きいたことが難点である。そのうえでみても, 剖検報告での全剖検数に占めるNTM症の割合は明らかに増加を認めていた。地方別にみるには症例数も少なくさらに困難であった。

以上本邦におけるNTM症の死亡数, 死亡率を全国,

地方に分けて示した。1990年代半ばから明らかな増加を認め, その原因についてこれまでに患者数増加の原因として挙げられているものを参考に考察を行った。この中で医師の関心, 検査法の改善, 高齢化などは死亡数推移にも影響した可能性があると思われた。女性の死亡数増加は患者数増加の実感と一致するが, 男性の死亡は2000年から2005年はほぼ横ばいとなっており, 減少には転じていないこと, 粗死亡率では西高東低の傾向が認められたことは注目される。

増加曲線の傾きは一定でなかったが, 試みに死亡数の近似直線を直線的に伸ばして将来予測を求めると, 2020年には1,027人と結核の予想1191人に迫り²⁰⁾, もし1995年以後の急峻な傾きのみから予想すると, 結核死亡を追い抜くのは今後10年以内となるかもしれない。そして現在の主な呼吸器疾患死亡の中で増加しつつある疾患としては肺癌, 肺気腫と非結核性抗酸菌症であり, 肺結核と気管支喘息は減少しつつある疾患であることを図示したが, 肺癌や肺気腫と並んでNTM症もこれまでの肺結核同様に対策上の重要疾患となりつつあるものと思われた。今後さらに, 年齢調整死亡率, 年齢別死亡率の推移や都市・非都市との比較などの検討を行う予定である。

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Barbara A, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他: 肺 *Mycobacterium avium* Complex (MAC) 症の結核類似空洞型と結節気管支拡張型, その発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討. *日呼吸会誌.* 2006; 44: 3-11.
- 3) 鈴木克洋, 田中栄作, 露口一成, 他: 病態: *M. avium* complex 症, 一次感染型を中心に. *化学療法の領域.* 1999; 15: 689-694.
- 4) Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: e124-e129.
- 5) van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al.: The clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, the Netherlands. *Thorax.* 2009; 64: 502-506.
- 6) Marras TK, Chedore P, Ying AM, et al.: Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Thorax.* 2007; 62: 661-666.
- 7) Khan K, Wang J, Marras TK: Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 306-313.
- 8) 東村道雄, 下出久雄, 喜多舒彦, 他: 日本における肺非定型抗酸菌症の疫学的・細菌学的研究. *結核.* 1980; 55: 273-280.

- 9) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核. 1993 ; 68 : 43-46.
- 10) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室：「結核の統計 1998」. 結核予防会, 東京, 1998.
- 11) 佐藤滋樹：肺非結核性抗酸菌症の最近の話題. 現代医学. 2008 ; 56 : 317-324.
- 12) 佐藤滋樹：非結核性抗酸菌症とくにMAC症の全国疫学調査. 第39回非結核性抗酸菌症研究協議会報告. 2007, 大阪.
- 13) 人口動態統計 (1968年から2007年)
- 14) 国勢調査 (1970年から2005年)
- 15) 日本病理剖検輯報 (1993年から2007年)
- 16) 山本正彦：「非定型抗酸菌症」. 金原出版, 東京, 1970.
- 17) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究. 日胸. 1980 ; 39 : 866-878.
- 18) Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2002 ; 23 : 553-567.
- 19) Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, et al.: *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. J Water Health. 2008 ; 6 : 209-213.
- 20) 黒岩哲生, 青木國雄：日本の主要死因による死亡の将来予測. 現代医学. 2002 ; 50 : 359-370.

Report and Information

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS MORTALITY IN JAPAN

¹Kozo MORIMOTO, ²Kazuro IWAI, ²Masako OHMORI, ¹Masao OKUMURA,
¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Kouzou YOSHIMORI, ¹Hideo OGATA, ¹Atsuyuki KURASHIMA,
 and ¹Shoji KUDOH

Abstract The aim of this research was to clarify epidemiological characteristics of nontuberculous mycobacteriosis deaths in Japan. We analyzed the frequency of deaths due to nontuberculous mycobacteriosis (NTM) and regional differences using the Vital Statistics of Japan, published by the Ministry of Health, Labour and Welfare. The crude death rate was calculated using the Population Census of Japan published every 5 years (Ministry of Internal Affairs and Communications). In addition, changes in the proportions of death cases due to NTM disease among total autopsies were calculated using the Annual of the Pathological Autopsy in Japan (The Japanese Society of Pathology).

Results: NTM disease deaths appeared for the first time in 1970, with a marked increase by 2007, when there were 912 certified deaths. The increase was more marked after the mid-1990s. The number of women's deaths exceeded 300 in 1999 and reached 570 in 2007, while that of men exceeded 300 in 2001 and remained at nearly the same level until 2007. The death rate increased in all eight regions of Japan. The highest

single-year regional death rate was 212 in Kanto in 2005. However, correcting by population size, the crude death rate was higher in the western regions of Japan than in the eastern ones. The proportion of NTM among total autopsies also showed an increase from 0.066% in 1993 to 0.304% in 2007. Included in the report is a comparison of trends of NTM deaths with those of major respiratory diseases including tuberculosis, emphysema, bronchial asthma and airway cancers.

Key words: Nontuberculous mycobacterial disease, Mortality, Gender difference, Regional difference, Yearly transition

¹Respiratory Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Kozo Morimoto, Respiratory Center, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: bxypb621@ybb.ne.jp)