原　著

じん肺合併続発性気管支炎における非定型抗酸菌の役割に関する検討

岸本　卓巳，玄馬　顕一，西　　英行
岡山労災病院勤労者呼吸器病センター

（平成15年2月21日受付）

要旨：岡山労災病院内科において，じん肺症の合併症である続発性気管支炎で加療中の82例（男性79例，女性3例）を対象として，喀痰中に塗抹または培養で抗酸菌を検出した症例が27例（33％）あった．そのうち，23例では非定型抗酸菌，5例に結核菌（1例では両者を合併）が検出された．非定型抗酸菌を検出した23例の年齢は47から82歳であったが，60から79歳が21例と圧倒的に多く，中央値は68歳であった．非定型抗酸菌を検出した23例の職業歴では13例が耐火煉瓦工，5例が石材掘削・加工，2例が石綿関連作業，2例が溶接工，1例が炭鉱夫であった．粉じん曝露期間を示す職業歴は14から56年で，中央値は41年と長期間であった．じん肺エックス線写真分類ではPR1が2例，2が9例，3が5例で，4が7例であった．喫煙歴では6例の非喫煙者があったが，中等度喫煙者が4例で，重喫煙者が13例あった．非定型抗酸菌の種別ではM. avium 9例，M. chelonae 5例，M. gordonae 2例，M. intracellulare 2例，M. kansasii，M. peregrinum，M. abscessus，M. terrrae，M. fortuitum各1例であった．そのうち1997年のATSのガイドラインの非定型抗酸菌による肺感染症の基準を満たす症例は12例であった．また，7例では病原性細菌を1×10^7/ml以上検出し，細菌感染を示唆する炎症所見を認めたが，その他の20例では病原性細菌感染を示唆する所見は得られなかった．7例中4例ではATSガイドラインの肺感染症の基準を満たす非定型抗酸菌感染の合併があった．以上の結果より，続発性気管支炎の病態には病原性細菌の他に非定型抗酸菌の関与も考慮する必要があると思われた．

（日職災医誌，51：319―323，2003）

―キーワード―
じん肺症，非定型抗酸菌，続発性気管支炎

はじめに

じん肺症に合併する続発性気管支炎は粉じん吸入によって生ずる気管支病変を基盤とした疾患群で，昭和53年のじん肺法改正によって登場した疾患概念であるが，その合併率はじん肺有所見率とは反対に急増している[1]．本疾患は現在でも通常の治療により治癒する場合が少ないため，継続的な対症的治療が必要な病態と考えられている．最近，中高年者に非定型抗酸菌による肺感染症の頻度が増加していることが報告されている[2]．一方，じん肺症では細胞性免疫力の低下により，結核を含む抗酸菌による感染頻度が高いことが従来より報告されている[3]．そこでじん肺症合併続発性気管支炎症例における非定型抗酸菌の関与について検討したので報告する．

The role of atypical mycobacterium in secondary bronchitis complicated by pneumoconiosis

対象と方法

2002年7月1日現在，岡山労災病院内科外来を受診中のじん肺症に合併した続発性気管支炎症例82例（男性79例，女性3例）のうち，喀痰中に塗抹または培養で非定型抗酸菌を検出した症例を対象とした．方法は性別，年齢，職業歴と年数，じん肺の程度については胸部レントゲン所見としてPR（Profusion rates）分類を用いて検討した．生活歴では喫煙歴と現在喫煙を行っているか否かについての問診を行った．喀痰についての検討では2000年7月から2002年6月までの2年間の早朝1時間内に喀出した喀痰を隔月に採取し，その喀痰中の細菌について検討した．抗酸菌については塗抹，培養検査を行い，抗酸菌の種類を決定した．また，1997年のAmerican Thoracic Society（ATS）のガイドライン[4]により，非定型抗酸菌が肺感染症の基準を満たすかどうかについて検討した．ただし，気管支ファイバーによる検査，病理検査は行わなかった．一方，一般細菌の種類を同定する

表1　じん肺に合併した抗酸菌症

	症例数
非定型抗酸菌	22
非定型抗酸菌＋肺結核	1
肺結核	2
肺結核＋結核性胸膜炎	1
結核性胸膜炎	1
	27（33%）

表2　続発性気管支炎症例のうち非定型抗酸菌合併症例の年齢

年齢	非定型抗酸菌	続発性気管支炎
～59歳	1	8（13%）
60～69歳	12	30（40%）
70～79歳	9	38（24%）
80歳～	1	6（17%）
	23	82（28%）

表3　非定型抗酸菌合併症例の職業歴

	症例数
耐火煉瓦工	13
石材加工（掘削）	5
石綿加工	2
溶接工	2
炭坑夫	1
	23

とともに細菌数を検討するため定量培養を行った．さらに，喀痰提出時には炎症所見の有無について，末梢血白血球数，血沈，血清CRP値を測定した．一方，胸部画像上では空洞形成等の所見について検討した．また，2年間の経過中に呼吸機能障害を来して管理4と認定された症例あるいは死亡に至った症例の有無についても検討した．

結　果

非定型抗酸菌を含む抗酸菌を検出した症例は表1に示すごとく82例中27例（33%）で，全例が男性であった．そのうち，結核菌を検出した症例は5例で，2例は肺結核（うち1例は粟粒結核），1例は肺結核と結核性胸膜炎の合併例，1例は結核性胸膜炎，さらに1例はM. chelonaeとの混合感染であった．非定型抗酸菌を検出した23例の年齢は47歳から82歳と広範囲にわたったが，年齢別では表2のごとく，61歳以上が22例（96%）を占めており，71歳以上の高齢者が10例（43%）であった．職業別では表3のごとく，耐火煉瓦工が13例と最も多く，ついで石材加工業者が5例で，石綿加工作業者が2例あり，溶接工が2例，炭坑夫など多彩であった．じん肺の型別では表4のごとくPR1が2例，2が9例，3が5例，4

表4　非定型抗酸菌合併症例の胸部レントゲン所見

PR	非定型抗酸菌症	続発性気管支炎
1	2	6（17%）
2	9	14（24%）
3	5	10（42%）
4	7	12（35%）
	23	82（28%）

表5　検出された非定型抗酸菌と検出頻度

菌種	検出頻度
M. avium	9
M. chelonae	5
M. intracellulare	2
M. gordonae	2
M. fortuitum	1
M. kansasii	1
M. peregrinum	1
M. abscessus	1
M. terrae	1
	23

が7例であり，PR1は全体の9%と頻度は少なかった．喫煙歴では喫煙指数が600を超える重喫煙者が13例と過半数の57%あったが，非喫煙者も6例いた．現在も喫煙を継続している症例はわずか1例のみであった．

喀痰中の非定型抗酸菌の種別（表5）ではM. avium 9例，M. chelonae 5例，M. gordonae 2例，M. intracellulare 2例，M. kansasii，M. peregrinum，M. abscessus，M. terrrae，M. fortuitum各1例であった．ATSの非定型抗酸菌の肺感染症の基準を満たす症例は表6に示すごとく12例であった．胸部レントゲン所見ではPR2が4，PR3が4，PR4が4例で，菌種別ではM. avium 5例，M. chelonae 4例（1例はM. aviumと混合感染），M. intracellulare 2例，M. kansasii 1例，M. abscessus 1例（M. aviumと混合感染），M. peregrinum 1例であった．一方，一般細菌の起炎菌別では定量培養で有意といわれる1×10^7/ml以上の病原性細菌を検出した症例において非定型抗酸菌を検出した症例は7例のみであった（表7）．そのうち4例ではATSの肺感染症の基準を満たしており，非定型抗酸菌感染症であった．

検査所見では血沈が1時間値で10mm未満と亢進していなかった症例が11例と半数近くで，50mm以上あった症例は5例のみであった．しかし，末梢血白血球増多，CRP陽性を示した症例は上述の1×10^7/ml以上の病原性細菌を検出した症例のうち5例のみであった．

治療に関しては発熱等の自覚症状があり，炎症所見を認めた際には抗生物質を一時的に投与したが，通常は粘濃性痰と咳のみであったので対症療法として，去痰剤，

表6　ATS基準を満たす非定型抗酸菌肺感染症例

症例	年齢	PR	じん肺の種類	検出菌種
1	47	2/2	arc welder	M. chelonae，M. avium
2	64	3/3	silicosis	M. intracellulae
3	65	4B	silicosis	M. intracellulae
4	65	2/2	asbestosis	M. peregrinum
5	67	3/＋	silicosis	M. chelonae
6	73	2/2	arc welder	M. chelonae
7	74	4B	silicosis	M. chelonae，M. tuberculosis
8	74	3/2	silicosis	M. avium
9	76	4B	silicosis	M. kansasii
10	77	3/3	asbestosis	M. avium
11	79	2/2	silicosis	M. avium
12	82	4B	silicosis	M. abscessus，M. avium

表7　有意病原菌と非定型抗酸菌の混合感染例

病原菌（1 × 10^7/ml 以上）	非定型抗酸菌	症例数
MSSA	M. avium	2
H. influenza	M. avium	1
Ps. aerginosa	M. terrae	1
St. maltophilia	M. chelonae	1
S. maltophilia ＋ Ps. putida	M. fortuitum	1
E. coli	M. abscessus	1

気管支拡張剤，鎮咳剤，抗炎症剤を併用した．非定型抗酸菌を検出した症例のうち，M. avium，kansasii，intracellulareを検出した症例においてはエタンブトール，リファンピシン，クラリスロマイシンを投与した．しかし，去痰効果は認められたが，著効を得て粘膿性痰が粘液性痰に変わった症例はなかった．また，胸部画像上，空洞を形成した症例は4例あったが，その他の気管支拡張等の所見はじん肺によるものか非定型抗酸菌によるものかは確定できなかった．また，治療により画像所見が有意に改善を認めた症例はいなかった．また，経過観察中に呼吸機能障害を合併して，F（＋＋）となり管理4となった症例が4例あった．そのうち，M. intracellulareを検出した2症例では空洞形成（図1，2）があり，治療にもかかわらず空洞が巨大化して呼吸不全により死亡に至った．

図1　非定型抗酸菌Intracellulaeを合併した60歳症例の胸部レントゲン像
両側上肺野に大きな空洞を認める

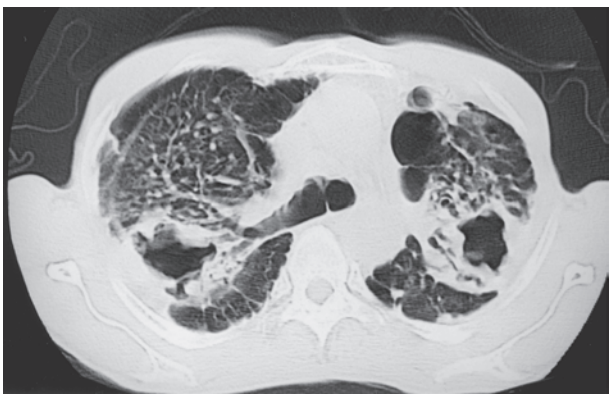

図2　同じ症例の胸部CT像
両側空洞の周りには珪肺症による小結節陰影とブラを認める

考　察

昭和53年のじん肺法の改正で労災補償の適応を受ける合併症として登場した続発性気管支炎の定義は，「1年のうち少なくとも3カ月以上粘膿性喀痰（P1以上），咳嗽が持続し，起床時に3ml以上の粘膿性痰を喀出する」である．その対象は慢性炎症性変化に細菌感染症等が加わった場合に限られているようであるが，実際は粘膿性痰が持続するため，治癒し難い合併症と認識されている．我々も続発性気管支炎を合併した症例42例について，検討したが，全例で治癒傾向がなかったことを報告している[5]．続発性気管支炎は一過性の細菌感染によるというよりも粉じん自体の気管支傷害に起因する慢性炎症によるため難治性であると考えられている．すなわち，合併症というより粉じん自体の気管支粘膜への刺激と粉じ

んの気管支壁および周囲間質への進入[6]に加えて，喫煙やじん肺にかかわる感染が加わって発症すると言われており，長期間を要して呼吸細気管支に器質性変化を来すため，結果的には閉塞性呼吸器障害を来すとされているが，その詳細な機序については現在でも不明のままである．一方，じん肺患者では貪食されたシリカ等によって肺胞マクロファージが傷害を受けるため，抗酸菌に対する貪食・殺菌能が低下していること，また，全身性の細胞性免疫能低下が認められるため，結核を含む抗酸菌症の合併頻度が高いことが報告されている[3]．

今回我々が対象とした非定型抗酸菌症を合併した23症例はすべて，膿性喀痰が日常的に喀出されており，臨床的には非定型抗酸菌症である可能性を示唆する症例である．その性別ではすべてが男性で，60歳以上の高齢者が96％と大半を占めており，50歳代以上の女性に有意に多い一般患者に発生する非定型抗酸菌症とは異なっていた[7]．職業歴では珪肺症を来す耐火煉瓦工と石材加工業者が18例と全体の78％を占めていたが，石綿肺，溶接工肺など多彩であった．非定型抗酸菌症を合併するじん肺として溶接工肺が多いことが注目されている[8)~10)]．しかし，その原因の詳細は不明であり，頻度として多い珪肺症に合併した非定型抗酸菌症の方が我々の検討では多かったため，さらなる検討も必要ではないかと思われる．一方，胸部エックス線検査のじん肺症の程度ではPR2以上の症例が22例と全体の96％を占めており，岡山労災病院のじん肺症例で非定型抗酸菌を検出した症例ではかなり進行したじん肺症例が多いことが窺われた．特に，PR2以上の症例の場合では胸部CT上でも気管支壁の肥厚像あるいは拡張像が明らかであり，気管支炎の合併が客観的に確認できたが，これら所見が非定型抗酸菌の感染によるものかじん肺そのものによるものかについては明らかにすることはできなかった．しかし，空洞を来した症例が4例あり，そのうち2例ではM. intracellulareが感染し巨大空洞を形成しており，呼吸不全を来して死亡していた．続発性気管支炎の合併患者で観察期間中死亡した症例はこの2例のみであった．M. kansasiiはアフリカの金鉱山じん肺に検出される頻度が高く，空洞を形成しやすいことが報告されているが[11]，我々の症例では1例のみで，小さな空洞形成があった．

ATS基準による非定型抗酸菌による肺感染症の基準に合致する症例は23例中12例であった．我々は喀痰の塗抹および培養による非定型抗酸菌症の検討のみで気管支ファイバーによる検査を行っていないため残る13例に関しても肺感染症を起こしていなかったとは結論できていない．しかし，肺感染症を起こしている症例では起炎菌がM. avium，M. intracellulare，M. kansasiiである場合が多かった．また，M. chelonaeについてもじん肺患者の場合には起炎菌になる可能性が示唆された．その理由として，1例では結核菌との混合感染であったが，結核菌消失以降も検出されるとともに空洞形成があり，空洞に感染しているものと思われた．その他の2例では毎回塗抹で抗酸菌が検出され，M. chelonaeと確定されているためであり，もう1例はM. aviumとの混合感染例である．じん肺に合併した抗酸菌のレポートは少ない．Sonnenbergら[12]は南アフリカの金鉱山において検討した505人のうち，425例に結核菌が認められ，73例に非定型抗酸菌が，7例には結核菌と非定型抗酸菌の混合感染があったとしている．今回の我々の検討では結核菌を検出した症例に比較して，非定型抗酸菌を検出した症例が多く，結核菌と非定型抗酸菌の混合感染は1例のみであった点でこの報告と異なる．すなわち，続発性気管支炎を発症した症例では，結核よりも非定型抗酸菌の関与が大きいのではないかと考えるべきであろうと思われる．一方，その他の非定型抗酸菌の病原性についてはM. gordonaeについて肺感染症を来すという論文がある[13]．今回我々が検討した症例中には2例あったが，肺感染を起こしているとは断定できなかった．また，病原性細菌を感染菌であると判断できる有意な量である1×10^7/ml以上検出した7症例では非定型抗酸菌との混合感染である可能性もあるが，M. terraeあるいはM. fortuitumを検出した症例のごとく，細菌感染が主体であると考えるべき症例もあった．しかし，4例ではATSの肺感染症の基準を満たす例があり，一般細菌との混合感染を来している症例があることが判明した．さらには非定型抗酸菌についても，2種類の菌が交互に培養されている場合が2例，結核菌との混合感染も見られ，空洞を形成する例もあり，複雑な感染様式が示唆された．続発性気管支炎における非定型抗酸菌の役割については画像所見を含めて今後もさらなる検討が必要であると考えている．

以上，続発性気管支炎における非定型抗酸菌の関与は重要であると思われるが，治療の適応等については今後十分な検討が必要となる．実際じん肺患者で非定型抗酸菌感染を合併した場合に死亡に至った症例報告も少なくない[14]．我々の検討した症例のうちでも2例においてはM. intracellulare感染を合併したために巨大空洞を形成して死亡にいたったことから，じん肺症という基礎疾患に関わらず，手術を含めた治療計画も検討する必要があると思われた．

文　献

1）相澤好治：じん肺．日医雑誌　120 : 435―439, 1998.
2）鈴木克洋，坂谷光則：非定型抗酸菌感染症，診断基準，臨床疫学，病態．化学療法の領域　17 : 195―201, 2001.
3）Bailay WC, Brown M, Buechner HA, et al : Silico-Mycobacterial disease in sand-blasters, . Am Rev Respir Dis 110 : 115―125, 1974.
4）American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria, Am J

Respir Crit Care Med 156 : s1—25, 1997.
5）岸本卓巳：続発性気管支炎の治癒に関する研究．日職災害会誌　50 : 204—208, 2002.
6）Cowie RL, Mabena SK : Silicosis, chronic airflow limitation, and chronic bronchitis in south african gold miners, Am Rev Respir Dis 143 : 80—84, 1991.
7）島津和泰，中川義久，蛯原桃子，他：肺非定型抗酸菌症患者の背景因子に関する臨床的検討．結核　73 : 287—293, 1998.
8）岸本卓巳，山口和男，土井謙司，他：石綿肺を伴う溶接工肺に発症した非定型抗酸菌（M. kansasii）症の1例．日胸　50 : 768—772, 1991.
9）山本泰弘，米田尚弘，友田恒一，他：珪肺症合併非定型抗酸菌症の1剖検例．日胸　53 : 525—529, 1994.
10）水橋啓一，白石浩一，高枝正芳，他：溶接作業従事者に発症した肺非定型抗酸菌症の2例．日内会誌　91 : 1317—1319, 2002.
11）Corbett EL, Hay M, Churchyard GJ, et al : Mycobacterium kansasii and M. scrofulaceum isolates from HIV-negative South African gold miners : incidence, clinical significance and radiology, Int J Lung Dis 3 : 501—507, 1999.
12）Sonnenberg P, Murry J, Glynn JR, et al : Risk factors for pulmonary disease due to culture-positive M. tuberculosis or nontuberculous mycobacteria in South African gold miners, Eur Respir J 15 : 291—296, 2000.
13）河野昌也，三浦　肇，阿南公展，他：Mycobacterium gordonae肺感染症と思われた珪肺の1例．日胸　60 : 371—376, 2001.
14）De Coster C, Verstraeten JM, Dumortier P, et al : Atypical mycobacteriosis as a complication of talc pneumoconiosis. Eur Respir J 9 : 1715—1719, 1996.

（原稿受付　平成15. 2. 21）

別刷請求先　〒702-8055　岡山市築港緑町1—10—25
岡山労災病院勤労者呼吸器病センター
岸本　卓巳

Reprint request:
Takumi Kishimoto
Center of Respiratory Diseases for Labors, Okayama Rousai Hospital 1-10-25 Chikkomidorimachi Okayama 702-8055, Japan

THE ROLE OF ATYPICAL MYCOBACTERIUM IN SECONDARY BRONCHITIS COMPLICATED BY PNEUMOCONIOSIS

Takumi KISHIMOTO, Kenichi GENBA, Hideyuki NISHI
Center of Respiratory Diseases for Labors, Okayama Rousai Hospital

For 82 cases (79 male and 3 female) of pneumoconiosis under treatment for complicated secondary bronchitis in Okayama Rousai Hospital, mycobacterium in sputa was detected in 27 cases (33%). Atypical mycobacterium was detected in 23 cases and mycobacterium tuberculosis was detected for 5 cases including 1 case containing both species of mycobacterium. The age of the 23 cases detected with atypical mycobacterium ranged from 47 to 82 years including 21 cases aged from 60 to 80 years with a median age of 68 years. The occupational histories of these 23 cases were 13 fire proof brick-makers, 5 stone drillers or makers, 2 asbestos processors, 2 arc welders and 1 charcoal miner. The term of occupational exposure to dust ranged from 14 to 56 years with a median of 41 years. According to the classification of chest x-rays, as determined at the 1980 international pneumoconiosis meeting, 2 cases classified as PR1, 9 cases as PR2, 5 cases as PR3 and 7 cases as PR4. As for personal smoking histories, 6 cases were non-smokers, 4 cases were moderate smokers and 13 cases were heavy smokers. As for the kinds of atypical mycobacterium detected in sputa, 9 cases were M. avium, 5 cases M. chelonae, 2 cases M. gordonae, 2 cases M. intracellulae and a single case each of M. kansasii, M. peregrinum, M. abscessus, M. terrae and M. fortuitum. Twelve cases fulfilled the criteria of pulonary infection by atypical mycobacterium established by the American Thoracic Society (ATS) guidelines in 1997. For 7 cases, the number of pathological bacteria exceeded 10^7/ml and the evidence of bacterial infection was also confirmed in the serum examinations. But, the other 20 cases showed no evidence of bacterial infection in the serum examinations. Four of 7 cases fulfilled the criteria of pulmonary infection by atypical mycobacterium, again, in reference to ATS guidelines in 1997.

These results indicated that atypical mycobacterium might play a role in secondary bronchitis complicated by pneumoconiosis.