

## じん肺症における結核菌及び非定型抗酸菌 (NTM) 出現症例についての検討

鈴木 将慶<sup>1)</sup>, 福田 隆広<sup>1)</sup>, 斎藤 芳晃<sup>2)</sup>, 山内 淑行<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 珪肺労災病院検査科, <sup>2)</sup> 同 呼吸器内科

(平成18年4月3日受付)

**要旨:** じん肺への結核及び非定型抗酸菌 (NTM) 症併発に関する検討目的で, じん肺症における抗酸菌出現症例についての臨床的な調査を行った。

当院において1950年～2005年に剖検を受けた, 遊離珪酸を主な粉塵吸入歴に持つじん肺症618症例を対象とした。菌の出現は喀痰を主体とした臨床検体からの細菌学的な同定 (塗抹, 培養, PCR法) により行い, 先ず抗酸菌出現症例の経年的な頻度を調査した。次いで1981年以降の症例に関してはNTM陽性症例の経年的な割合, 粉塵作業の種類 (職種) 別の出現頻度, 関連性, 及び予後等について結核菌陽性例との比較を交えて調査した。

じん肺症において抗酸菌出現症例の割合は平均34.6%で, 経年的にその割合は減少していた。このうち1981年以後のNTM陽性症例の割合は5.7%で, これは抗酸菌陽性例の19.6%を占め, 経年的には増加傾向が見られた。職種別出現頻度, 関連性に関しては隧道夫においてNTM陽性例8.5%, 結核菌陽性例31.9%と, 共に最も高い出現率であった。予後因子に関しては, NTMと結核菌それぞれの陽性例の平均死亡年齢, 初めて菌が陽性になった平均年齢, 及び初めて菌陽性になってから死亡するまでの平均期間, いずれにおいても有意差は見られなかった。

今回の調査結果から, じん肺症において, 抗酸菌の合併頻度が年々低下してきていることが証明できた。しかし依然として高い割合で抗酸菌が出現していることは否定できなかった。NTM出現症例の頻度は結核菌陽性例と比較して少ないが一般のNTM症罹患率と比較して高い傾向が見られ, またじん肺の重症例の多い職種である隧道夫に高頻度であった結果からは, 結核はもとよりNTMにおいてもじん肺の重症度との関連性が示唆された。予後への影響については結核菌, NTM, 陰性の間に差は見られなかった。

(日職災医誌, 54: 215—219, 2006)

### —キーワード—

じん肺併発症, 非定型抗酸菌症, じん肺結核

### はじめに

当院は1949年 (昭和24年) 6月に珪肺療養所として開設されて以来今日までの56年間, じん肺症の患者を中心に診療を行ってきた。じん肺とは, 吸入粉塵が肺内に沈着し線維増殖性変化を引き起こす疾患と定義されているが, 中でも遊離珪酸の吸入によって起きる珪肺症はじん肺を代表する疾患である。線維化の強い結節形成が特徴であり, 高頻度に結核が合併することも知られてきた。一方, 抗酸菌の種類には結核菌の他にNTMが知ら

れているが, 一般に日和見感染菌, 即ち発病を誘発する基礎疾患を有する者への出現が過半数を占める<sup>1)</sup> と言われているように, じん肺との関連性も否定できず, 実際に溶接工肺への高頻度の併発の可能性などの報告<sup>2) 3)</sup> も見られている。そこで今回, 合併結核及びじん肺へのNTM症併発の検討目的で当院に保存されているカルテ記録等の調査により, じん肺症における結核菌及びNTM出現症例についての臨床的な検討を行ったので報告する。

### 対象・方法

当院において加療され1950年～2005年に剖検を受けた, 遊離珪酸を主な粉塵吸入歴に持つじん肺症749例の中で, 調査可能であった618例を対象とした。抗酸菌検

査は、生前の喀痰（採取不可の場合は胃液等）を主体とした臨床検体を用いて行った。菌の出現は、生前に塗抹、培養、PCR検査の3法のうち、いずれか1法、且つ一度でも陽性であれば『陽性（検出歴有）』として判断し、一度も検出されることがない症例を『陰性（検出歴無）』と判断した（PCR検査法導入前の1996年までは塗抹と培養の2法により判定）。これを死亡年度ごとに集計して検討を行った。

#### (1) 抗酸菌の出現頻度に関する調査

結核菌にNTMを含めた抗酸菌の出現頻度に関する調査を、各年代（1950～1970年、1971～1990年、1991～2005年）ごとに行った。先の病理組織学的診断に基づく報告<sup>4)</sup>に準じて、前期（～1980年）と後期（1981年～）に分けた検討も加えた。

#### (2) NTMの出現頻度に関する調査

近年の診断技術の著しい進歩によりNTMの同定はより迅速で正確なものとなっており、抗酸菌に関する結核菌とNTMの鑑別が比較的容易になった。そこで1981年～2005年（後期）における剖検432症例の中で調査可能であった353症例を対象として以下の①～③について、NTMに関する調査を、結核菌との比較検討を交えて行った。なお、抗酸菌の鑑別は、1981～1996年はナイアシンテストとDDH法、1997～2005年はPCR法を用いて行った。

①年代を1981～1990年（後期・前）と1991～2005年（後期・後）に区切った経年的な菌の出現頻度に関する検討。

②粉塵作業の種類（職種）と菌の出現頻度に関する検討。

③菌陽性症例の予後因子（死亡年齢、初回陽性時の年齢等）に関する検討。

表1 じん肺患者対象剖検症例数における抗酸菌出現頻度

年代	剖検数	陽性
50～70	150	76 (50.7%)
71～90	248	83 (33.5%)
91～05	220	55 (25.0%)
合計	618	214 (34.6%)

## 結 果

(1) 抗酸菌（結核菌、NTMを含む）の出現頻度について各年代ごとの対象剖検症例数、及び抗酸菌出現頻度を（表1）に示す。対象剖検症例618例の抗酸菌出現頻度は、全期間平均34.6%、年代別に、50.7%、33.5%、25.0%となった。また、1980年を境に前期と後期に分けると、本研究での抗酸菌出現頻度は、前期で265例中、陽性112例（42.3%）、後期で353例中、陽性102例（28.9%）となった（図1）。

#### (2) NTMの出現頻度について

①年代別（後期・前、後期・後）に抗酸菌陽性症例数におけるNTMの頻度、及び対象353症例における結核菌、NTMの出現頻度を（表2）に示す。抗酸菌陽性症例数におけるNTMの頻度は（後期・前）で12.8%【結核菌83.0%】、（後期・後）で25.5%【結核菌69.1%】、全期間を通して19.6%【結核菌75.5%】となった。《なお、後期・後に1症例両方検出された症例有り》また、対象353症例で見ると（後期・前）で4.5%【結核菌29.3%】、（後期・後）で6.4%【結核菌17.3%】、全期間を通して5.7%【結核菌21.8%】となった。不明6例については、他院で陽性に出ているが、当院では確認出来なかった症例が2例、また当院で塗抹法でしか陽性に出していない症例が4例あり、いずれも同定することが不可能だった症例である。

②後期において、じん肺症として剖検を行った対象353例を職歴（職種）別に分類し（重複している場合は

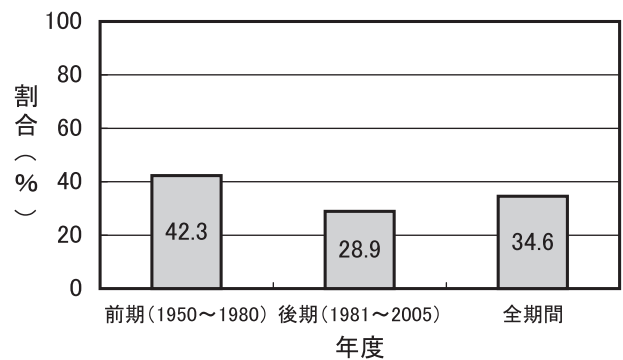


図1 前期・後期における結核菌陽性割合

表2 抗酸菌陽性102例における非定型抗酸菌群の頻度、及び対象剖検症例353例における結核菌群、非定型抗酸菌群の出現頻度

年代	剖検数	抗酸菌陽性	対剖検数			対抗酸菌陽性率	
			結核菌	非定型抗酸菌	不明	非定型抗酸菌	
81～90（後期・前）	133	47	39 (29.3%)	6 (4.5%)	2	6 (12.8%)	
91～05（後期・後）	220	55	38 (17.3%)*	14 (6.4%)*	4	14 (25.5%)	
合計	353	102	77 (21.8%)	20 (5.7%)	6 (1.7%)	20 (19.6%)	

\* 1症例、結核菌群及び非定型抗酸菌群両方検出有り

表3 対象症例 353 例における職歴の内訳、及び抗酸菌陽性 102 例における職歴の内訳（重複有り）、対職歴合併率、対抗酸菌陽性者比率

対象剖検数 353 例 職歴		抗酸菌陽性 102 例								
		全体 (102 例)		結核菌群 (77 例)			非定型抗酸菌群 (20 例)			不明 (6 例)
		症例数	対職歴合併率	症例数	対職歴合併率	対抗酸菌陽性者比率	症例数	対職歴合併率	対抗酸菌陽性者比率	症例数
金属鉱山	182	54	29.7%	45	24.7%	83.3%	7	3.8%	13.0%	2
石工	54	15	27.8%	11	20.4%	73.3%	2	3.7%	13.3%	2
隧道	47	20	42.6%	15	31.9%	75.0%	4	8.5%	20.0%	1
窯業	3	1	33.3%	1	33.3%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0
炭鉱	9	3	33.3%	2	22.2%	66.7%	1	11.1%	33.3%	0
斫工	4	3	75.0%	2	50.0%	66.7%	1	25.0%	33.3%	0
珪藻土	10	4	40.0%	4	40.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0
石綿	11	2	18.2%	1	9.1%	50.0%	0	0.0%	0.0%	1
鋳物	7	5	71.4%	2	28.6%	40.0%	3	42.9%	60.0%	0
溶接	4	1	25.0%	0	0.0%	0.0%	1	25.0%	100.0%	0
その他	22	6	27.3%	3	13.6%	50.0%	3	13.6%	50.0%	0
計	353 例									

表4 81～05（後期）353 例における抗酸菌陽性群の死亡年齢、初・陽性年齢、死亡するまでの期間（平均±SD）

	結核菌 (77 例)	非定型菌 (20 例)	陰性 (251 例)
死亡年齢	71.4 ± 8.5 歳	72.3 ± 11.3 歳	70.9 ± 9.2 歳
初・陽性年齢	59.1 ± 12.4 歳	64.7 ± 11.7 歳	
死亡までの期間	12.0 ± 10.3 年	8.6 ± 8.1 年	

主たる職歴を優先)、さらに、抗酸菌陽性 102 例の職歴(職種)も調査し、分類したもの、及び、その症例数における対職歴合併率、対抗酸菌陽性者比率を(表3)に示す。職歴は地域の特徴もあり、金属鉱山、石工、隧道で約8割を占めた。NTMに関して対職歴合併率は、鋳物工、斫工、溶接工、炭鉱、隧道、金属鉱山、石工の順に高かった。

③後期において、じん肺症として剖検を行った対象 353 例のうち、抗酸菌陽性 97 例(不明 6 例を除く)について、死亡年齢、初めて陽性になった年齢、初めて陽性になってから死亡するまでの期間を調査した結果、(表4)の様になった。平均値の差の比較についてはt検定を行った。死亡年齢は、結核菌で71.4 ± 8.5歳、NTMで72.3 ± 11.3と有意差は見られなかった。初めて陽性になった年齢は、結核菌で59.1 ± 12.4歳、NTMで64.7 ± 11.7歳と数値上で約6歳の差が見られたが有意な差ではなかった。初めて陽性に出たから死亡するまでの期間は、結核菌で12.0 ± 10.3年、NTMで8.6 ± 8.1年と約3年の差があったが、有意な差ではなかった。

## 考 察

じん肺症の中で珪肺症は結核合併の頻度が高いと言われている<sup>5) 6)</sup>が、近年においてはその頻度が経年的に低

下してきているとも言われている<sup>7)</sup>。当院において遊離珪酸を主な粉塵職歴にもつ剖検例を対象とした合併結核に関する調査報告<sup>4)</sup>があり、この報告では結核の診断は病理組織学的所見に基づいて行っているため厳密には結核菌とNTMを区別することが出来ず、少数ながらNTMが合併結核に含まれるとしているが、これによると結核合併の頻度は平均31.1%とあり、年次推移を見ると経年的に減少していることが報告されている。今回我々の調査においてNTMを含めた結核菌の出現頻度は平均34.6%で、この報告と同様に経年的に菌陽性者の頻度は減少していた。ここでの出現頻度は、死亡時に抗酸菌が陽性であったことを示すものではなく、過去に出現(陽性)したことがある症例を死亡年度ごとにグループ化しており、山内等<sup>4)</sup>の分析方法とは異なるが、それでも時代が進むに従って菌陽性者の頻度が減少しているのは、じん肺症の軽症化をもたらした粉塵環境改善の効果であるかもしれない。今回の結果において、じん肺症患者からの結核菌出現率は減少傾向にあるが、依然として高い割合を示していることは否定できない。

今回1981年以後において、検出された抗酸菌を結核菌とNTMとに分けた検討が可能であった。じん肺症におけるNTMの出現率は5.7%、抗酸菌陽性者に対しては19.6%だった。我が国におけるNTM症の罹患率は10

万対3.5とされている<sup>8)</sup>。NTMは発病を誘発する基礎疾患を有する者への出現が過半数を占めている<sup>1)</sup>とされているように、今回の調査に当たっては日本結核病学会やATS等で定められた診断基準に沿っておらず単純比較は出来ないが、特殊な職歴を持つじん肺症は一般に健康な人と比べて高い出現率を示している。また、年代別調査では、増加傾向が見られている。近年では一般に健康な人でも感染し、増加傾向にあることが明らかになっている<sup>9)</sup>が、この事と今回の結果の因果関係は不明である。診断技術の著しい進歩により多くの菌が同定されたことも影響しているかもしれない。同時に、結核菌についても調査した結果、じん肺症における出現率は21.8%であった。

じん肺の重症度は、粉塵作業環境の良悪、粉塵の質や暴露量などが関係する<sup>10)</sup>とされており、今回、職歴(職種)により抗酸菌の出現率に違いが有るのか、また関連性についても検討した。当院の地域性もあり金属鉱山、石工、隧道で職歴(職種)の約8割を占めていた。この3つの職歴(職種)の中では結核菌、NTM共に隧道で最も高い出現率(31.9%, 8.5%)であった。先に報告された職種間での大塊状巣の合併頻度<sup>11)</sup>においても、同様に隧道で有意に合併率が高かった。一般に大塊状巣は粉塵の大量暴露や予後不良の指標であることから、結核はもとよりNTMにおいてもじん肺の重症度との関連性を示唆する結果と思われた。また、溶接工とNTM症<sup>2)3)</sup>、窯業と結核<sup>6)</sup>の関連性についての報告があるが、今回の調査において、他の職歴(職種)と抗酸菌との関連性に関しては症例数が少ないため検討出来ず、今後の課題にしたい。

抗酸菌陽性症例に関する予後因子の調査結果に関して、結核菌とNTMとの間で死亡年齢に有意差は見られず、これは山内等<sup>4)</sup>におけるほぼ同期間の平均死亡年齢71.1±9.3歳と同様の値であった。また、初めて菌が陽性になった年齢、及び初めて陽性になってから死亡するまでの期間においても、両者間に統計学的な差異は見られなかった。一般にNTM症は治療抵抗例が多いと言われているが、今回の結果は死因がNTMによるものとは断定出来ず、予後に何らかの影響を与えているとは言えないと思われる。この事から更に抗酸菌陰性251例の平均死亡年齢に関する調査を加えたが、70.9±9.2歳で、菌陽性との間に差は見られなかった。これらの結果から1981年以後においては抗酸菌陽性であっても菌の出現の有無が直接予後に影響することは少ないと考えられた。

## まとめ

1) じん肺症患者剖検症例における抗酸菌(結核菌、NTMを含む)の出現率を調査した結果、平均34.6%の割合で出現していた。年代別に見ると減少傾向を示してい

た。1980年を境に前期と後期に分けると、山内らの剖検成績の結核合併率<sup>4)</sup>とほぼ同様な結果になった。前期と比べて後期での出現率は減少していたが、依然として高い割合でじん肺症患者から抗酸菌が出現していた。

2) じん肺症患者剖検症例におけるNTMの出現頻度は、1981年以降で平均5.7%、また、抗酸菌陽性例の中でNTMの占める割合は、平均19.7%となった。

3) 職歴別内訳は金属鉱山、石工、隧道で約8割を占めていた。その中で、結核菌、NTM共に隧道由来のじん肺症で出現率が高かった(31.9%, 8.5%)。先に報告された職種間での大塊状巣の合併頻度<sup>11)</sup>においても同様に隧道由来が有意に高く、また、大塊状巣は一般に粉塵の大量暴露や予後不良の指標であることから、結核はもとよりNTMにおいてもじん肺の重症度との関連性を示唆する結果と思われた。症例数が少ないものの、斫工、鋳物工、溶接工等でもNTMの出現率が高かった。

4) 『死亡年齢』、『初めて陽性になった年齢』、『死亡するまでの期間』には、結核菌とNTMとの間に、有意な差は認められなかった。また、抗酸菌陽性群と陰性群との間に、平均死亡年齢の差は見られなかった。この事により1981年以降においては抗酸菌の有無が直接予後に与える影響は少ないと考えられた。

謝辞：本研究の報告に当たり抗酸菌の菌群別調査に協力して頂いた元検査科・助手、阿久津良子氏に感謝申し上げます。

## 文献

- 1) 岩井和郎(編), 他: 結核病学, I基礎・臨床編—非定型抗酸菌症. (財)結核予防会, p 452, 1989.
- 2) 水橋啓一, 白石浩一, 高橋正芳, 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.
- 3) 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.
- 4) 山内淑行, 斎藤芳晃, 佐々木孝夫, 本間浩一: じん肺症と合併結核. 日職災医誌 51: 410—417, 2003.
- 5) 成田亘啓, 岡本行功: じん肺症の合併症. 日胸 58: 818—823, 1999.
- 6) 島 正吾, 荒川友代, 加藤保夫, 他: 窯業じん肺者の肺結核並びに肺がんに関する疫学的研究. 労働科学 67: 565—573, 1991.
- 7) 千代谷慶三: 呼吸器疾患の自然歴—じん肺. 呼と循 36: 955—959, 1988.
- 8) 松岡 健(編), 四元秀毅: 呼吸器疾患ガイドライン—最新の治療指針—, 呼吸器感染症, 非定型抗酸菌症. 今月の治療 第12巻 臨時増刊号, 総合医学社, S46—S49, 2004.
- 9) 鈴木克洋, 坂谷光則: 非定型抗酸菌症, 診断基準, 臨床疫学, 病態. 化学療法の領域 17: 195—201, 2001.
- 10) 斎藤芳晃, 本間浩一, 千代谷慶三: わが国のじん肺症—Mixed dust pneumoconiosisを中心として—. 日胸 61: 855—866, 2002.
- 11) 山内淑行, 斎藤芳晃, 佐々木孝夫, 本間浩一: じん肺塊状巣の臨床病理学的意義. 日職災医誌 53: 267—273,

2005.

(原稿受付 平成 18. 4. 3)

別刷請求先 〒321-2593 栃木県日光市高德632  
獨協医科大学日光医療センター臨床検査部  
鈴木 将慶

**Reprint request:**

Masayoshi Suzuki  
Department of Clinical Laboratory, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center, 632 Takatoku, Nikko-shi, Tochigi, 321-2593, Japan

RETROSPECTIVE STUDIES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AND NON-TUBERCULOUS  
MYCOBACTERIA (NTM) IN PATIENTS WITH PNEUMOCONIOSIS

Masayoshi SUZUKI<sup>1)</sup>, Takahiro FUKUDA<sup>1)</sup>, Yoshiaki SAITOH<sup>2)</sup> and Hideyuki YAMAUCHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Laboratory, Keihai-Rousai Hospital

<sup>2)</sup>Division of Pulmonary Medicine, Keihai-Rousai Hospital

To investigate the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria (NTM) in patients with pneumoconiosis, we conducted a retrospective study using the results of the bacteriologic examination of the sputa.

A total of 618 patients with occupational exposure to a siliceous dust, who had been hospitalized in Keihai-Rosai Hospital and autopsied within the period of 55 years from 1950 through 2005, was used for this study. The routine laboratory examination consisted of smear preparation and culture study before 1996, and the PCR method was included from 1996. The identification of NTM had been introduced routinely since 1981. The yearly prevalence of the mycobacterial infection was estimated and analyzed in relation to the occupation and prognosis of the patients. The average age of the patients when mycobacteria were first detected, and the average survival period after the first detection of the infection were also estimated.

Mycobacterial infection was confirmed in 214 patients (34.6%) and its prevalence reduced yearly. On the other hand, the overall prevalence of infection with NTM (5.7%), which accounted for 19.6% of the whole mycobacterial infection, had a tendency to increase yearly. Tunnel workers showed the highest incidence of infection with both *Mycobacterium tuberculosis* (31.9%) and NTM (8.5%). There were no statistically significant differences between the average ages at death with and without mycobacterial disease, those with and without a particular type of the mycobacterial infection, the age of and the survival period after the first detection of the infection.

This study shows a yearly decrease in the mycobacterial infection among patients with occupational exposures, the prevalence of which, however, remains still high even in the most recent years (25.0%). Infection with NTM is less common than tuberculosis among our patients, but its prevalence is still much higher than that of the general population. The highest prevalence of NTM infection observed in the tunnel workers who were frequently associated with more advanced pneumoconiosis, suggests that not only tuberculosis but also NTM infection may be causally linked to pneumoconiosis. It is unlikely, however, that the mycobacterial infection is associated with a poor prognosis of the patients with pneumoconiosis.