

原 著

じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究

中野 郁夫¹⁾²⁾, 岸本 卓巳³⁾, 宇佐美郁治⁴⁾, 大西 一男⁵⁾
 水橋 啓一⁶⁾, 大塚 義紀¹⁾, 五十嵐 毅¹⁾, 藤本 伸一⁷⁾
 木村 清延¹⁾²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾職業性呼吸器疾患研究センター

³⁾岡山労災病院内科

⁴⁾旭労災病院呼吸器科

⁵⁾神戸労災病院内科

⁶⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁷⁾岡山労災病院呼吸器内科

(平成 25 年 7 月 12 日受付)

要旨：平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までに北海道中央労災病院と岡山労災病院を受診したじん肺患者を対象に NTM 症に関する調査を行った。その結果、喀痰培養検査で 1 年間に 2 回以上同一菌種の NTM が検出された患者は 56 例であった。この中で NTM 症と診断されたのは 16 例で、その内訳は続発性気管支炎や続発性気管支拡張症などのじん肺合併症を有していたのが 10 例、じん肺管理 4 が 6 例であった。以上の成績より、じん肺患者ではじん肺合併症を有する例やじん肺の病状が進んだ例で NTM 症が多くみられた。じん肺に合併する NTM 症については、今後肺結核と同様にじん肺の合併症として労災認定することを検討する必要があると思われた。

(日職災医誌, 62 : 117—122, 2014)

—キーワード—

じん肺, 非結核性抗酸菌症, 続発性気管支炎

はじめに

現在我が国では、じん肺に肺がんや肺結核、続発性気胸などの 6 疾患が合併した場合、じん肺合併症として労災補償の対象となっている。これらの合併症のうち、以前は肺結核がじん肺の主要な合併症であったが、近年その発生数は次第に減少し、最近の我々の研究¹⁾では肺結核に代わって肺がんや続発性気胸が主な合併症となっている。一方、じん肺患者では喀痰細菌検査で非結核性抗酸菌（以下、NTM）がしばしば検出され、さらには続発性気管支炎や続発性気管支拡張症を有する患者では、喀痰から NTM が持続的に検出され、これらの合併症の原因菌となっていると思われる例がみられる。しかしながら、これまでじん肺患者における NTM 症の発生状況については十分に調査されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による労災疾病等 13 分野医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の第 2 期研究課題の一つとして、

じん肺患者における NTM 症の発生状況について調査し、本疾患のじん肺における臨床上の重要性について検討した。

対象および方法

平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までの間に北海道中央労災病院および岡山労災病院に診療あるいは検診のために受診したじん肺患者の中で、診療録より喀痰培養検査で同一菌種の NTM が 1 年間に 2 回以上検出されたじん肺患者（以下、NTM 陽性例）を検討対象とした。これらのじん肺患者の年齢、職業歴、じん肺胸部 X 線写真分類、じん肺管理区分、じん肺合併症の有無、検出された NTM の菌種等について調査した。さらに NTM 症と診断された例については、NTM 症に対する治療法や臨床経過等についても調査し、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

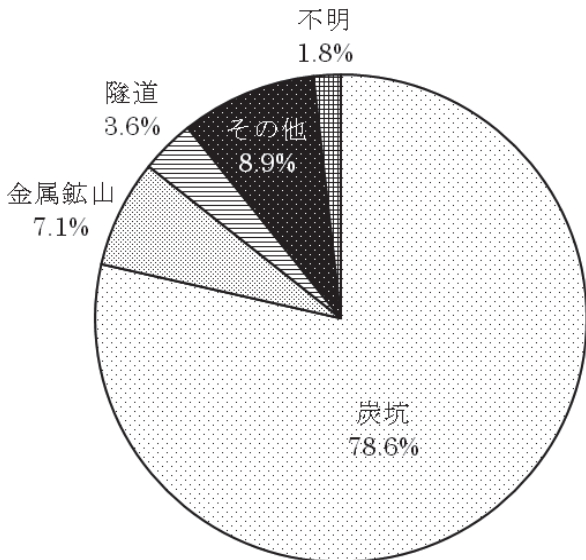


図1 NTM 陽性例の職業歴

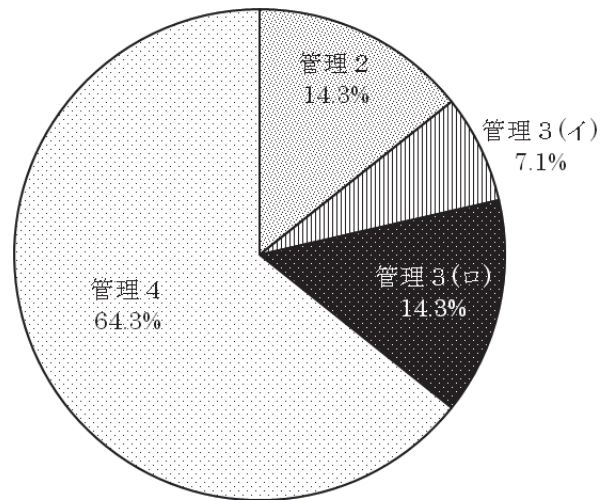


図3 NTM 陽性例のじん肺管理区分

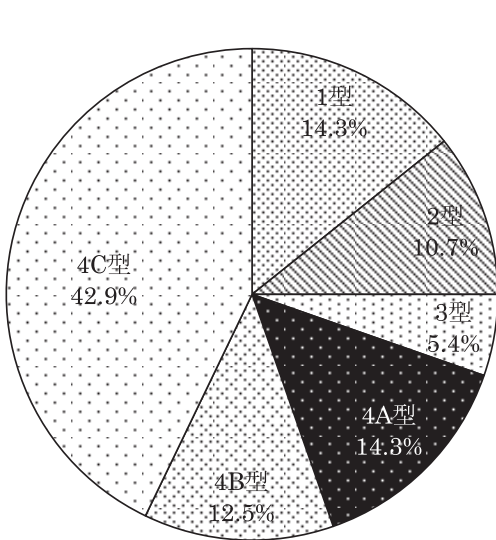


図2 NTM 陽性例の胸部X線写真分類

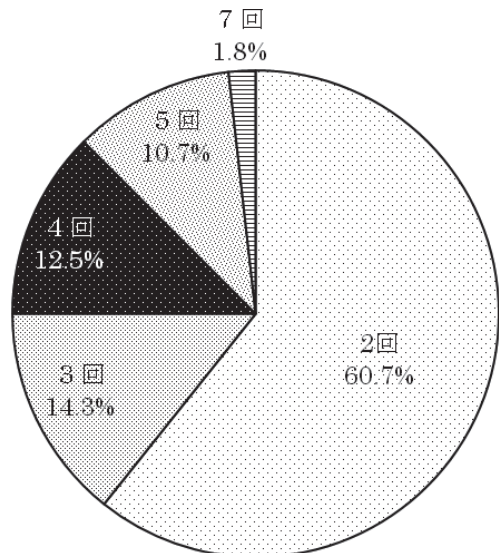


図4 NTM の検出回数

結果

じん肺患者の喀痰細菌検査でNTMが検出された例は北海道中央労災病院が52例、岡山労災病院が4例の計56例であり、全例男性患者であった。これらの2施設に診療又は検診のため受診しているじん肺患者数は1年間に約1,400例であり、そのじん肺管理区分の内訳は、北海道中央労災病院では管理2が250例、管理3が350例、管理4が450例、岡山労災病院では管理2、3が280例、管理4が50例であった。NTM陽性例56例の年齢は55~88歳、平均77.1歳であった。主な職業歴は炭坑44例(78.6%)、金属鉱山4例(7.1%)、ずい道2例(3.6%)、その他5例(8.9%)、不明1例(1.8%)であった(図1)。じん肺胸部X線写真分類は1型8例(14.3%)、2型6例(10.7%)、3型3例(5.4%)、4A型8例(14.3%)、4B型7例(12.5%)、4C型24例(42.9%)であった(図2)。

じん肺管理区分は管理2が8例(14.3%)、管理3(イ)が4例(7.1%)、管理3(口)が8例(14.3%)、管理4が36例(64.3%)であった(図3)。このうちじん肺合併症を有していたのが13例(23.2%)で、続発性気管支炎が9例(16.1%)、続発性気管支拡張症が3例(5.4%)、続発性気胸が1例(1.8%)であった。NTM陽性例のうち1年間にNTMが検出された回数は2回が34例(60.7%)、3回が8例(14.3%)、4回が7例(12.5%)、5回が6例(10.7%)、7回が1例(1.8%)であった(図4)。喀痰細菌検査で検出されたNTMの菌種はM.avium34例(60.7%)、M.gordonae12例(21.4%)、M.intracellulare3例(5.4%)、M.kansasii3例(5.4%)、M.aviumとM.gordonaeが別の時期にそれぞれ2回以上検出されたのが1例(1.8%)、その他3例(5.4%)であった(図5)。

これらの症例のうち米国胸部学会(ATS)の2007年NTM症診断基準⁷⁾によりNTM症と診断されたものが

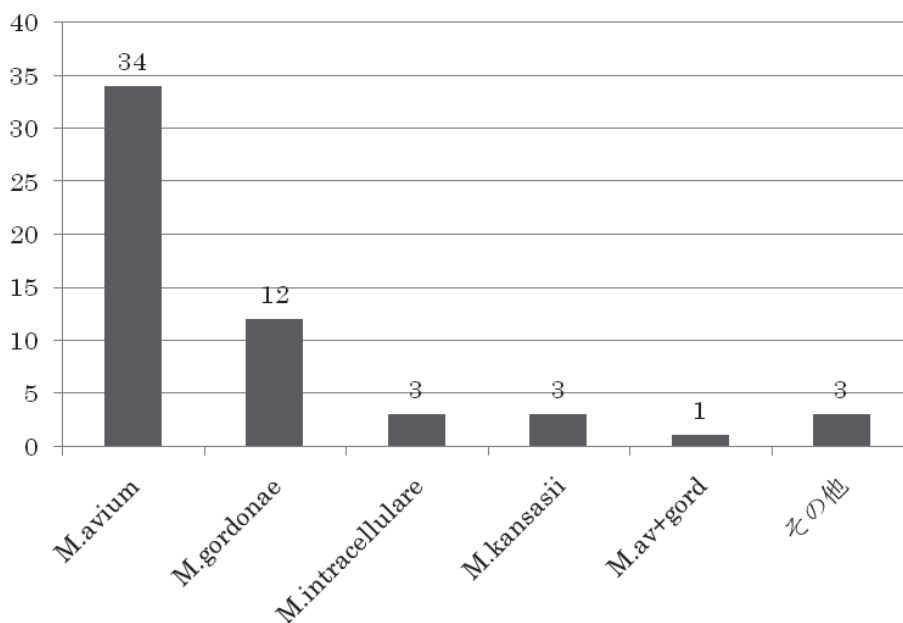


図5 菌種別の NTM 陽性例数

表1 NTM 症 14 例の基礎データ

年齢	XP 分類	管理区分	職業歴	じん肺合併症	経過	NTM 菌種	化学療法
79	1 型	管理 2	窯業	続発性気管支炎	改善	M.chelonae	なし
74	2 型	管理 3 イ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
80	2 型	管理 3 イ	溶接	続発性気管支炎	改善	M.avium	なし
74	3 型	管理 3 ロ	石材加工	続発性気管支炎	改善	M.peregrinum	なし
77	3 型	管理 3 ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	なし
79	3 型	管理 3 ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
71	4A 型	管理 3 ロ	金属鉱山	続発性気管支炎	改善	M.kansasii	実施
78	4B 型	管理 3 ロ	炭坑	続発性気管支炎	悪化	M.kansasii	実施
75	4B 型	管理 3 ロ	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	実施
84	4A 型	管理 4	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	なし
71	1 型	管理 2	金属加工	なし	変化なし	M.avium	なし
79	4B 型	管理 4	炭坑	なし	変化なし	M.avium	実施
76	4C 型	管理 4	炭坑	なし	変化なし	M.kansasii	なし
79	4C 型	管理 4	炭坑	なし	変化なし	M.intracellulare	実施
81	4C 型	管理 4	炭坑	なし	悪化	M.avium	なし
83	4C 型	管理 4	炭坑	なし	悪化	M.avium	実施

16 例 (28.6%)、診断基準に合致しなかったものが 39 例 (69.6%)、不明 1 例 (1.8%) であった。NTM 症と診断された 16 例についてみると (表 1)、年齢は 71 歳から 84 歳、平均 77.5 歳であり、職業歴は炭坑 11 例 (68.8%)、溶接 1 例 (6.3%)、金属鉱山 1 例 (6.3%)、窯業 1 例 (6.3%)、石材加工 1 例 (6.3%)、金属加工 1 例 (6.3%) であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 2 例 (12.5%)、2 型 2 例 (12.5%)、3 型 3 例 (18.8%)、4 型 9 例 (56.3%) であり、じん肺管理区分は管理 2 が 2 例 (12.5%)、管理 3 (イ) が 2 例 (12.5%)、管理 3 (ロ) が 6 例 (37.5%)、管理 4 が 6 例 (37.5%) であった。NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) はじん肺合併症を有しており、続発性気管支炎が 8 例、続発性気管支拡張症が 2 例であった。また、じん肺合併症を有しない NTM 症 6 例のうち 5 例はじん肺

管理 4 の患者であり、1 例が管理 2 の患者であった。NTM 症の患者に検出された菌種は、M.avium 10 例 (62.5%)、M.kansasii 3 例 (18.8%)、M.intracellulare 1 例 (6.3%)、その他 2 例 (12.5%) であった。また化学療法は 8 例 (50.0%) に実施されていたが、使用された抗菌薬は CAM 4 例、RFP 5 例、EB 4 例、INH 2 例、SM 1 例であり、その他に続発性気管支拡張症の 1 例に EM が使用されていた。

NTM 陽性例 56 例の過去 1 年間の臨床経過は、胸部画像所見や臨床症状に変化がみられなかったものが 47 例 (83.9%)、改善したものが 6 例 (10.7%)、悪化したものが 3 例 (5.4%) であった。このうち悪化した 3 例は全て NTM 症と診断されていた症例であり、管理 4 が 2 例、管理 3 (ロ) で続発性気管支炎を合併していたのが 1 例で

あった。NTM 症やじん肺合併症がみられない例では、過去1年間の臨床経過に変化がなく、NTM がじん肺の病状に影響を及ぼしている様子はみられなかった。

考 察

NTM は土や水などの自然界に広く生息し、感染は自然環境から生じる。結核菌とは違ってヒトからヒトへの感染はなく、肺 NTM 症の8割は *M. avium complex* によると云われている²⁾。またじん肺では結核や非結核性抗酸菌による感染が起こりやすいことも報告されている³⁾。わが国では NTM 症の患者数や死亡者数も次第に増加しており、年間の発生数は約8,000人で罹患率は10万人あたり6.3人⁴⁾、死亡者数は2007年には912人と報告されている⁵⁾。じん肺に関しては、昭和60年頃までは肺結核が主要な合併症であった⁶⁾が、その後次第に結核患者数は減少し、最近我々が行った労災病院群における調査¹⁾では、代わって続発性気胸と肺がんが合併症全体の8割を占めるようになっていく。じん肺患者を診療していると、しばしば喀痰細菌検査で NTM が検出される。また、じん肺合併症である続発性気管支炎患者ではその原因菌の一つとして NTM が関与していると思われる例もみられるが、じん肺における NTM の重要性についてはこれまで十分に検討されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による13疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

今回の調査では米国胸部学会の NTM 症診断基準(2007年)⁷⁾を参考に、喀痰培養検査で1年間に2回以上同一菌種の NTM が検出されるじん肺患者を検討対象としたが、その基準に合致する患者は56例であった。この NTM 陽性例の内訳をみると、管理2が8例(14.3%)であるのに対し管理4は36例(64.3%)であり、またじん肺合併症を有していたものが13例(23.2%)みられた。この中には管理4でじん肺合併症を有していた例が1例含まれるが、管理4とじん肺合併症を持つ患者の合計は48例で全体の85.7%を占めていた。また管理4患者だけをみると、NTM 陽性例は2施設を受診していた管理4患者の約7.2%(36/500)であった。以上の成績から、NTM が検出される患者はじん肺の病状が進んだ患者や、じん肺の合併症を持った患者に多い傾向があるように見える。しかしながらじん肺管理健診は年に1回の受診であり、年に2回以上喀痰細菌検査を受ける機会があるのは、主に管理4又はじん肺合併症のため労災補償を受けている患者か、すでに NTM 症と診断されている患者である。従って今回の調査では、管理2や管理3のじん肺患者の中で NTM が検出される患者が見逃されている可能性も否定できず、NTM が検出される患者の傾向について明確な結論を得るためにはさらに詳細な検討が必要と思われる。

一方 NTM 症に関しては、じん肺検診で胸部 X 線写真と胸部 CT 検査を実施し、さらに自覚症状についても問診しているため、NTM 症を合併している患者は年1回のじん肺検診ではほぼ発見できているのではないかと考えられる。今回の調査で NTM 症と診断された16例は、2施設を受診していたじん肺患者全体の1.1%(16/1,400)であった。これまで NTM 症の罹患率は人口10万あたり6.3人と云われている⁴⁾が、この数値と比較してじん肺患者では NTM 症の罹患率は高いと考えられる。特に今回の検討では、NTM 症16例のうち10例(62.5%)は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有しており、NTM 症と続発性気管支炎との密接な関連性が疑われた。またじん肺合併症を持たない6例をみると、そのうち5例はじん肺管理4の患者であり、NTM 症全体をみてもじん肺の病状が進んだ管理3(口)と管理4の患者が12例で NTM 症患者全体の75%を占めていた。またじん肺胸部 X 線写真分類についてみると、今回の検討では2施設を受診していたじん肺患者の X 線写真分類の詳細は不明であるが、管理区分から推定すると X 線写真分類の1型である管理2の患者は約350~400例(25~29%)と考えられる。それに対して NTM 症と診断された16例の中で X 線写真分類が1型の患者はわずかに2例(12.5%)と少なく、4型は9例と過半数を占めていた。以上の成績から、じん肺患者においてはじん肺合併症を有する例やじん肺が進んだ患者に NTM 症が多い傾向があると考えられた。

これまでじん肺患者に NTM 症が合併した例についてはいくつかの症例報告⁸⁾⁹⁾がある。水橋ら¹⁰⁾は溶接作業従事者に発症した NTM 症の2例について報告し、NTM 症と鉄粉じんとの関連性に注目しているが、今回の我々の検討では NTM 症患者の大半は炭坑夫であり、溶接工は1例のみであった。また岸本ら¹¹⁾はじん肺に合併した続発性気管支炎患者82例について検討した結果、そのうち12例(14.6%)が NTM 症であり、続発性気管支炎では NTM の関与が重要であると報告している。今回の我々の検討でも、前述の通り NTM 症16例のうち10例(62.5%)は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している患者であった。また、今回の調査期間中に北海道中央労災病院で療養中のじん肺合併症患者が12例(続発性気管支炎10例、続発性気管支拡張症2例)みられたが、そのうち4例(33.3%)は NTM 症を合併しており、これらの成績からも NTM 症とこれらのじん肺合併症の間には密接な関連性があると考えられた。続発性気管支炎はじん肺患者に3カ月以上毎日のように咳や膿性痰が持続する場合にじん肺合併症として労災補償の対象になるが、NTM 症はその発症原因の一つとなっている可能性も考えられる。現在我々はこの研究と平行して、じん肺における続発性気管支炎患者の病状や臨床経過についても調査を進めており、NTM 症との関連性についてもさ

らに症例を増やして検討する予定である。わが国では、毎年新たに労災認定を受けるじん肺合併症の中では続発性気管支炎が最も数が多い。しかしながら我々の調査¹⁾では、平成20年度から22年度までの3年間に全国で発生したじん肺合併症の中で続発性気管支炎の占める比率は76.1%と高値であったが、これに対して労災病院群における続発性気管支炎の比率はわずかに9.8%と著しい乖離がみられた。これまで我々は、続発性気管支炎の労災認定制度には大きな問題点があることを繰り返し報告してきた^{12)~14)}。そのため、現在全国で続発性気管支炎として労災認定されている症例の中には、本来の診断基準に合致しない症例が多く含まれている可能性が有り、その病状の実態も不明である。このような現状のため、わが国においてじん肺合併症である続発性気管支炎にどの程度NTM症が関与しているか正確に調査することは不可能であるが、今回の我々の成績からみて、続発性気管支炎の診断基準に基づいて正しく診断されている症例では、NTMが関与している例が少なくないものと推測される。NTM症は一度発病すると治療に長期間を要し、治療が困難な例も少なくない。従って、今後NTM症も肺結核と同様にじん肺合併症の1つとして労災補償の対象とする事を検討すべきではないかと考えられる。

おわりに

じん肺におけるNTM症の発生状況について検討した。その結果、NTM症は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している例やじん肺の病状が進んでいる例で多くみられることがわかった。今後肺結核と同様に、NTM症もじん肺合併症として労災認定することを検討すべきと考えられる。また続発性気管支炎については、最近では新規の労災認定患者が次第に減少して来てはいるが、本疾患に対する労災認定の審査方法に問題があるため、今後NTM症との関連性をみるためには、正しく診断された症例を用いてさらに詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) 中野郁夫, 宇佐美郁治, 岸本卓巳, 他: 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 61 (4):

- 2013 (投稿中).
 2) 鈴木克洋, 坂谷光則: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の進歩. 呼吸 28: 1163—1170, 2009.
 3) Bailay WC, Brown M, Buechner HA, et al: Silico-mycobacterial disease in sandblasters. Am Rev Respir Dis 110: 115—125, 1974.
 4) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸 24: 106—117, 2005.
 5) 森元耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他: 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. 結核 86: 547—552, 2011.
 6) 相澤好治, 千代谷慶三, 川城丈夫, 他: じん肺管理区分実態調査報告. 日本災害医学会会誌 36: 335—346, 1988.
 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. AM J Resp Crit Care Med 175: 367—416, 2007.
 8) 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割検例. 日胸 53: 525—529, 1994.
 9) 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非抗酸菌 (*M.kansasii*) 症の1例. 日胸 50: 768—772, 1991.
 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) 岸本卓巳, 玄馬顕一, 西 英行: 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. 日職災医誌 51: 319—323, 2003.
 12) 木村清延, 内田善一, 高田貢子, 他: じん肺症における労災認定の諸問題—続発性気管支炎について—. 日職災医誌 54: 246—251, 2006.
 13) 木村清延, 中野郁夫, 内田善一, 他: じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究. 日職災医誌 55: 136—140, 2007.
 14) 中野郁夫, 大塚義紀, 森岡 崇, 他: じん肺合併症「続発性気管支炎」に対する鑑別診断について. 日職災医誌 57: 246—250, 2009.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市4条東16-5
 北海道中央労災病院
 中野 郁夫

Reprint request:

Ikuo Nakano
 Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratory, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-Jo, East 16-5, Iwamizawa City, 068-0004, Japan

An Investigation of Nontuberculous Mycobacteriosis in Pneumoconiosis

Ikuo Nakano^{1,2)}, Takumi Kishimoto³⁾, Ikuji Usami⁴⁾, Kazuo Onishi⁵⁾, Keiichi Mizuhashi⁶⁾, Yoshinori Otsuka¹⁾, Takeshi Igarashi¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁷⁾ and Kiyonobu Kimura^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

⁶⁾Center of Asbestos Disease, Toyama Rosai Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital

We investigated about 1,400 patients with pneumoconiosis who were visiting Hokkaido Chuo Rosai Hospital and Okayama Rosai Hospital from 2008 to 2012. Nontuberculous mycobacterium were detected in 56 cases from at least two separate expectorated sputum samples. Fifteen cases fulfilled the criteria for diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease by the American Thoracic Society (ATS) guidelines in 2007. The age of these 16 cases ranged from 55 to 88 years with an average age of 77 years. The occupational histories were 11 coalminers, 1 arc welder, 1 fire-proof brick-maker and others. Eight out of 16 cases had complications of pneumoconiosis (6 secondary bronchitis, 2 secondary bronchiectasis) and 6 cases were classified as supervision 4. These data suggested that the prevalence of nontuberculous mycobacteriosis might be high in pneumoconiotics with secondary bronchitis or advanced stage of pneumoconiosis.

(JJOMT, 62: 117—122, 2014)