

肺 *Mycobacterium kansasii* 症の臨床・分子生物学的検討

¹森本 耕三 ²前田 伸司 ¹吉山 崇 ¹松田 周一
²内村 和広 ¹佐々木結花 ¹倉島 篤行 ¹尾形 英雄
¹工藤 翔二 ¹後藤 元

要旨：〔背景〕肺 *Mycobacterium kansasii* 症は、本邦における肺非結核性抗酸菌症の2番目の頻度で認められ90%は男性とされる。画像所見では先行する肺疾患を有する場合、そうでない場合も線維空洞型を呈することが知られている。〔目的〕抗酸菌専門病院における肺 *M. kansasii* 症の臨床・分子生物学的検討を行う。〔対象〕2003年1月から2010年12月までの8年間に *M. kansasii* 症が同定された77例。〔結果〕74例が同症と診断されていた。男性58例（55.5±17.5歳）、女性16例（63.2±24.6歳）と女性例が22%を占め平均年齢が高かった。年代別にみると男性は50代にピークを認めたが、女性例は二峰性の傾向が認められ高齢側で増加を示した。画像所見では男性では線維空洞型が90%以上を占めたが、女性例では若年側で空洞所見を、高齢側では結節気管支拡張型を示す傾向が認められた。遺伝子型解析では男女ともに病型にかかわらず *hsp* 65制限酵素パターン分析でI型であった。〔結論〕女性例の割合が過去の報告よりも大きく、高齢側で患者数が多かった。また病型は若年側と高齢側で異なっていた。宿主因子の差異による影響が推測された。

キーワード：肺 *Mycobacterium kansasii* 症, 非結核性抗酸菌, 女性, 結節気管支拡張型, 非空洞型

はじめに

本邦における *Mycobacterium kansasii* 症は1980年代に東村らの国立療養所研究班により都市部を中心として増加傾向が明らかとなり、1987年には北海道で同定され全国的な広がりが確認された¹⁾。2007年のアンケート調査結果では希少菌種を除く肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の約8.3%と報告され、本邦では *M. avium* complex に次ぐ原因菌として認識されている。*M. kansasii* 症の患者背景としては男性で喫煙歴を含めた吸入歴があるものに多いとされ、画像所見では上肺野に散布陰影の乏しい薄壁空洞を呈することが知られている。PCR-restriction enzyme pattern analysis using mycobacterial heat shock protein 65-kDa gene (*hsp* 65-PRA)法による遺伝子型解析ではI型が多いことが世界的に共通しており、本邦における調査でも同様の結果が報告されているが、免疫不全者ではII型が主であるとの報告もある²⁾。近年本邦の *M. kansasii* 症のまとまっ

た報告は乏しいが、女性例の報告も散見されている³⁾⁴⁾。これまでに性別に注目して多数例で臨床、遺伝子型解析した報告は乏しい。本邦の疫学的動向把握のためにも重要であると考え、抗酸菌専門病院における解析を行ったので報告する。

対象者および方法

公益財団法人結核予防会複十字病院において、2003年1月から2010年12月までの8年間に *M. kansasii* 症が同定された77例を対象とした。カルテレビューにより症例数、年齢、既往歴、発見動機、喫煙歴、死亡例、リファンピシン耐性の有無、胸部画像所見について解析を行った。画像所見は胸部エックス線写真を用いた。遺伝子型解析は39株（女性13株、男性26株）を抽出し対象とした。Iwamotoらの方法²⁾に従って *hsp* 65-PRA法による解析を行った。臨床、画像における性別ごとの違いについてはカイ二乗検定を行った。

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抗酸菌部

連絡先：森本耕三、公益財団法人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: morimotok@fukujuji.org)

(Received 9 Oct. 2014/Accepted 17 Dec. 2014)

結 果

肺 *M.kansasii* 症と診断されたのは74例であった。2003年から2010年まで患者数の変化に一定の傾向は認められなかった(2003年:16例, 2004年:6例, 2005年:2例, 2006年:11例, 2007年:15例, 2008年:12例, 2009年:4例, 2010年:8例)。年代ごとに患者数を示すと, 男性は50代でピークを示す一方, 女性はやや二峰性を示しつつ若年(49歳以下)から高齢側へ年齢とともに増加するという特徴を示した(Fig.)。74例の患者背景および画像解析結果をTableに示した。男性58例(55.5±17.5歳), 女性16例(63.2±24.6歳)と女性が全体の21.6%を占め, 平均年齢は女性が高かった。先行する肺疾患は女性の

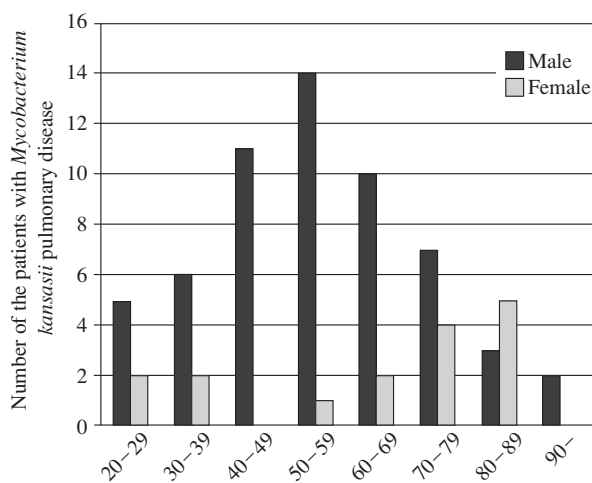


Fig. Age distribution of male and female patients of the entire group of patients studied

50% (8/16) に認められ男性の38% (22/58) より多かったが, 喫煙歴は女性12.5% (2/16) に比して男性が83.6% (46/55) と有意に高かった。受診動機のうち検診発見率は男女に明らかな差は認められなかったが女性43.8%, 男性36.2%と比較的高率であった。QFT陽性例は16例中1例(6.3%)のみで結核の既感染が疑われる中国生まれの女性症例であった。感受性検査は全例で行われていたが, RFP耐性例は認められなかった。他のNTMの既往または同時排菌は女性1例(6.3%), 男性2例(3.4%)のみであった。経過観察中(497.6±546.4日)の死亡は男性の8.6% (5/58) に認められたが全て他病死であった。画像所見では, 男性は上肺野の薄壁空洞91% (53/58) が主であったが, 患者数が年代により二峰性の傾向を示した女性では若年側で空洞病変を呈し(4/5), 高齢側は非空洞病変(8/11)が多く6例は結節気管支拡張型に矛盾しない所見を呈した。女性全体では有意に非空洞病変を呈することが示された。遺伝子型解析結果は, 男女ともにすべてI型であった。

考 察

肺 *M.kansasii* 症において, 男性例は過去のまとまった報告に比してやや平均年齢が高かったが, これまでと同様の臨床所見を示すことが確認された⁵⁾。一方, 女性例において幾つかの興味深い点が明らかとなった。女性例が全体の約22%を占め, 年代ごとにみると二峰性に近く高齢側では増加を示し, 画像所見では若年側では男性と同様の薄壁空洞を, 高齢側では結節気管支拡張型を示す傾向を認めた。また, 画像所見, 年齢分布の違いにかか

Table Patients characteristics and radiological findings of the patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease

	Total (%) n=74	Women (%) n=16 [†]	Men (%) n=58	p value
Age (year)	57.1±18.8	63.2±24.6	55.5±17.5	
Detected by health check	28 (37.8)	7 (43.8)	21 (36.2)	0.80
Smoking	48 (67.6)	2 (12.5)	46 (83.6)*	<0.01
Antecedent lung disease	30 (40.5)	8 (50)	22 (37.9)	0.56
Other NTM superinfection	3 (4.1)	1 (6.3)	2 (3.4)	0.83
Mortality	5 (6.8)	0 (0)	5 (8.6) [§]	0.65
RFP-resistant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Subtype I	39 (100)	13/13 (100)	26/26 (100)	
Radiological findings				
Affected side				
Right	27 (37.0)	4 (26.7)	23 (39.7)	
Left	17 (23.3)	2 (13.3)	15 (25.9)	0.87
Both lung	29 (39.7)	9 (60.0)	20 (34.5)	0.26
Cavitation				
Cavity	58 (79.5)	5 (33.3)	53 (91.4)	
No cavity	15 (20.5)	10 (66.7)	5 (8.6)	<0.01

*The denominator of this data was 55 because of the missing value.

[†]The denominator of the radiological data was 15 because of the missing value.

[§]All death was caused by other disease.

ならず、男女ともに遺伝子型解析では全例 I 型を呈した点である。

近年肺 *M. kansasii* 症女性例について幾つかの報告がなされている。大西らは 23～43 歳の女性に発症した肺尖薄壁空洞例の 3 症例を、神宮らは平均年齢 65.6 歳で喫煙歴が乏しい結節気管支拡張症を呈した 8 例を報告している³⁾⁴⁾。これらは若年側と高齢側それぞれに限定したものであるが、本検討の結果はこれらを含む同症の全体像を見ているのかもしれない。しかし、若年側を報告した著者らは、男女の差なく発症する可能性を推測しているが、本検討では男性例が多く認められており、また、高齢側を報告した著者らの症例には喫煙歴のある 50 代以上の 2 症例が含まれており、本検討でも COPD に合併した 66 歳の空洞を呈した症例が認められたことから、全体像の把握にはさらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。また、高齢非空洞型が肺 MAC 症で認められるような増加傾向を示すのか注目される。いずれにしても、これまでに比較的多数例を分析し全体像を示した報告はなく、女性例の年齢分布と病型の関係は注目すべき点であると考えられた。

肺 NTM 症は画像所見により、COPD や肺結核後遺症のある中高年の男性に多いとされる線維空洞型 (FC 型) と、基礎疾患や喫煙歴に乏しい中高年女性に多く近年の NTM 症増加の主要因となっている結節気管支拡張型 (NB 型) の 2 つに分けられている。これらは基礎疾患の有無によりさらに 2 つずつの計 4 群に分けることができる。本検討を含め近年これまで一般的に *M. kansasii* 症男性例で認識されていた基礎疾患のない FC 型症例が女性例に認められることが注目されるが、これは東村が一次感染型として分類した症例に一致する⁶⁾。しかし、時に NB 型で基礎疾患の明らかでない症例に一次感染型という用語が用いられることもあり、混乱しているように思われる。これは画像を基にした用語であり、結核のように既感染なのか未感染なのか本質的な病態に則した定義ではないため、意図が明確である場合にのみ用いられるべきであるが、肺 NTM 症の宿主、菌、環境因子の研究には、個々の症例の病態を基にすることが一助となると考えられる。中高年女性に認められた NB 型を呈した菌株は、一般的にほとんどの肺 *M. kansasii* 症の原因と報告されている遺伝子型 (I 型) よりも弱毒菌である可能性を予想し解析を行ったが、すべて I 型であることが分かった。

この遺伝子型が菌側因子の特徴すべてを反映しているとは限らず他の手法による分析も期待されるが、これが同一であったとすると、曝露の差異についての影響は否定できないが、宿主因子が主に表現型 (病型) に寄与していると推測できるものと考えられた。

結 語

女性例を 22% に認めた。女性では、年齢分布は二峰性に近く高齢側で年代ごとに増加傾向を示し、画像所見では若年側では薄壁空洞を、高齢側では NB 型を示す傾向が認められた。菌の遺伝子型解析 (*hsp65*-PRA) では、男女ともにすべて I 型であった。全体像の把握にはさらなる症例の集積が必要と思われるが、今後の疫学調査上の参考になるデータと思われる。性別、年齢層により表現型は異なるが、主に宿主因子が寄与していることを示唆するものと推測した。病型をそれぞれ基礎疾患の有無に分けて検討することも、肺 NTM 症研究の一助となるものと考えた。

論文の要旨は第 89 回日本結核病学会総会で発表した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 喜多舒彦, 東村道雄, 久世彰彦, 他：日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1987 年度および 1988 年度報告) *Mycobacterium kansasii* による肺感染症が北海道にもみられ、全国的なものとなった. 結核. 1991; 66: 651-659.
- 2) Iwamoto T, Saito H: Comparative study of two typing methods, *hsp65* PRA and ITS sequencing, revealed a possible evolutionary link between *Mycobacterium kansasii* type I and II isolates. FEMS Microbiol Lett. 2006; 25: 129-133.
- 3) 神宮浩之, 生島壮一郎, 坂本 徹, 他： *Mycobacterium kansasii* 症の女性例の検討. 結核. 2008; 83: 73-79.
- 4) 大西 司, 楠本壮二郎, 山口宗大, 他：健康な若年女性に発症した *Mycobacterium kansasii* の 3 症例. 日本呼吸器学会雑誌. 2011; 49: 426-431.
- 5) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究—第 16 報：17 年間の国立療養所東京病院における *Mycobacterium kansasii* 症の臨床経験. 日胸. 1984; 11: 925-932.
- 6) 東村道雄： *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の X 線像 (一次感染と二次感染). 結核. 1975; 50: 17-30.

Short Report

CLINICO-MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *MYCOBACTERIUM KANSASII* PULMONARY DISEASE AT A SPECIALIZED MYCOBACTERIOSIS HOSPITAL IN TOKYO, JAPAN

¹Kozo MORIMOTO, ²Shinji MAEDA, ¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Shuichi MATSUDA,
²Kazuhiro UCHIMURA, ¹Yuka SASAKI, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Hideo OGATA,
¹Shoji KUDOH, and ¹Hajime GOTOH

Abstract [Background] *Mycobacterium kansasii* is the second most common nontuberculous mycobacterial pulmonary disease pathogen in Japan. Fibrocavitary disease is characteristic of *M.kansasii* pulmonary disease in male patients.

[Objective] To clarify the clinico-microbiological characteristics of *M.kansasii* pulmonary disease in recent years in a Tokyo hospital specializing in mycobacteriosis.

[Methods] A retrospective chart review was performed on 77 *M.kansasii* culture-positive cases from January 2003 to December 2010. Sequence analysis of the *hsp65* gene using PCR-restriction enzyme pattern analysis (*hsp65*-PRA) was used to identify bacterial genotypes.

[Results] Seventy-four cases fulfilled the diagnostic criteria for inclusion. Female patients comprised 22% of cases (16 cases, 63.2 ± 24.6 years of age) and were older than male patients (58 cases, 55.5 ± 17.5 years of age). Although the peak distribution among men was patients in their 50s, female patients showed a bimodal distribution with increased occurrence in older women. Radiological examination showed that approximately 90% of male and younger female patients had fibrocavitary disease. However, elderly female patients tend-

ed to have nodular bronchiectatic disease. Genotype analysis revealed that all bacterial strains from both genders were subtype I.

[Conclusions] Compared to previous reports, the number of female patients with *M.kansasii* pulmonary disease had increased, with an unusual age distribution. These different age-related radiological findings might be due to host factors.

Key words : *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease, Nontuberculous mycobacterium, Female, Nodular bronchiectasis, Non-cavitary disease

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

Correspondence to: Kozo Morimoto, Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: morimotok@fukujuji.org)