

原 著

山口県立総合医療センターにおける2005年から2015年までの
抗酸菌検出状況と抗酸菌感染症患者の臨床背景

田村万里子, 野口悦伸, 中村友里, 田中史子, 藤原智子, 室谷里見, 高橋 徹

山口県立総合医療センター中央検査部 防府市大字大崎77番地 (〒747-8511)

Key words : 結核菌, 非結核性抗酸菌, 抗酸菌検出状況, 山口県

和文抄録

緒 言

山口県立総合医療センターでの抗酸菌感染症の状況を明らかにするため, 2005年4月から2015年3月までの10年間に抗酸菌検査を行った全1965検体を対象に, 抗酸菌検出状況, 患者の年齢分布と性別, 患者の臨床背景について検討した. 塗抹, 培養, PCR検査のいずれかが陽性になった検体は177件であり, 陽性率は9.0%であった. 検出された抗酸菌の内訳は結核菌が28.2%, 非結核性抗酸菌 (NTM) が71.8%であった. NTMの93%は*Mycobacterium avium* complexであった. 結核は60代以上の男性に多く, 80代が最多であった. 一方, NTM感染症は50代以上の女性に多く, 70代が最多であった. 結核50例のうち, 塗抹, 培養, PCR検査が同時に実施された30例について, 塗抹, 培養, PCR検査の結果を比較検討したところ, 塗抹陰性かつPCR陰性かつ培養陽性例が13例と最も多く, 培養検査の重要性が再認識されるとともに, 当センターの結核患者には培養検査のみでしか菌が検出できない, いわゆる診断困難例が多いことが分かった.

今後も当センターにおける調査を継続することは抗酸菌感染症の状況を把握していくために重要である. さらに, 山口県全体の状況を明らかにしていくためには, 県内の他施設において同様の検討がなされることも望まれる.

近年, 国内の結核の罹患率は減少傾向が続いているが, いまだに年間1万9千人以上の患者が発生しており, 結核は本邦の重要な感染症の一つである¹⁾. 結核罹患率には地域差があることから¹⁾, 初診患者の診療にあたる地域の基幹病院における結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の分離状況をまとめることは, その地域における結核発生動向をより詳細に反映したものになると考えられる. 一方, 近年増加傾向にあるといわれる非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 感染症においては, 感染症としての報告義務がないことから, 正確な全国の罹患率データを得ることが困難であるのが現状である²⁾.

そこで, 今回我々は, 当センターでの抗酸菌感染症の状況を明らかにするため, 過去10年間の抗酸菌検出状況と患者の臨床背景について検討を行った.

対象および方法

2005年4月から2015年3月までの10年間に抗酸菌検査を行った全1965検体を対象とし, 抗酸菌検出状況, 年齢分布と性別, 結核における塗抹, 培養, polymerase chain reaction (PCR) 検査の比較, 患者の臨床背景について検討した. なお, 同一患者の重複を省き集計し, 検査は結核検査指針2007に基づき, 無菌材料以外は抗酸菌検出用キットを用いたニチビー法 (日本ビーシージー) にて前処理を行った.

培養検査は2%小川培地と変法M7H9ブロス添加STC加小川培地(極東製薬)を併用し、前処理済みの検体をそれぞれの培地に0.1mL、0.3mL接種し35~37℃にて好気培養を実施、1週間ごとに菌の発育の有無を観察し最大8週間培養した。PCR検査は、リアルタイムPCR法を原理とした、コバスタqMan MTB(ロシュ・ダイアグノスティック)にて実施した。同定検査は、キャピリアTB-Neo(タウンズ)とDNA-DNA hybridization法(極東製薬)にて実施した。塗抹検査は前処理された均等化集菌検体を用い、チール・ネルゼン染色を実施した。

結 果

1) 抗酸菌検出状況

10年間の検体数の年次推移を図1に示す。調査期間内で年度ごとの検体数に大きな変動はなかったものの、2010年度以降に検体数がやや増加していた。2014年度に総件数が急増しているのは同一患者での繰り返し検査によるものであった。10年間で提出された全1965検体のうち、塗抹、培養、PCR検査のいずれかが陽性になった検体は177件であり、陽性率は9.0%であった(表1)。

表1 抗酸菌陽性件数および陽性率の年度別推移

年度	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	計
検査件数	161	167	158	157	164	225	234	217	209	273	1965
陽性件数	16	19	18	10	7	21	16	27	15	28	177
陽性率(%)	9.9	11.4	11.4	6.4	4.3	9.3	6.8	12.4	7.2	10.3	9.0

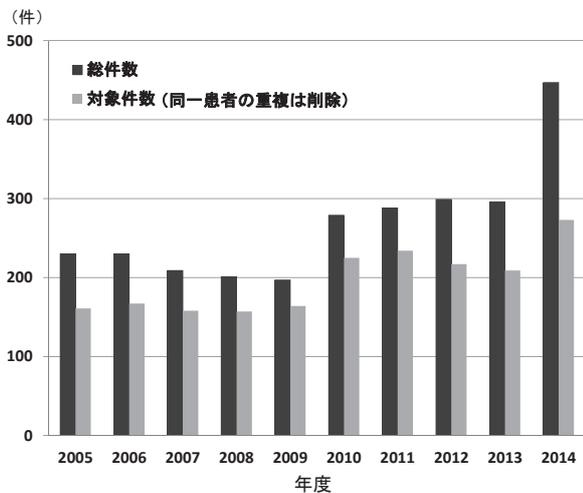


図1 抗酸菌培養検査件数の年度別推移

は9.0%であった(表1)。陽性群の結核菌およびNTMの割合を図2に示す。2007年度は結核菌とNTMの割合が同じで、その他の年度ではNTMの検出割合が高く、10年間を通して結核菌は28.2%(50/177検体)、NTMは71.8%(127/177検体)の検出率であった。NTMの内訳は、*Mycobacterium avium* (*M. avium*)が61%、*M. intracellulare*が32%であり、*M. avium* complex (MAC)が全体の93%を占めた。その他は、*M. gordonae*、*M. fortuitum*、*M. nonchromogenicum*が検出された(図3)。

2) 年齢分布と性別

10年間を通して結核菌とNTMが検出された患者において年齢分布と性差を比較した。結核は60代以上の高齢者に多く見られ、80代が最多であった。一方、NTM感染症は50代から患者数が増加し、70代が最多であった(図4)。性別は、結核患者は男性が66%を占め、NTM感染症は70%が女性であった(図5)。

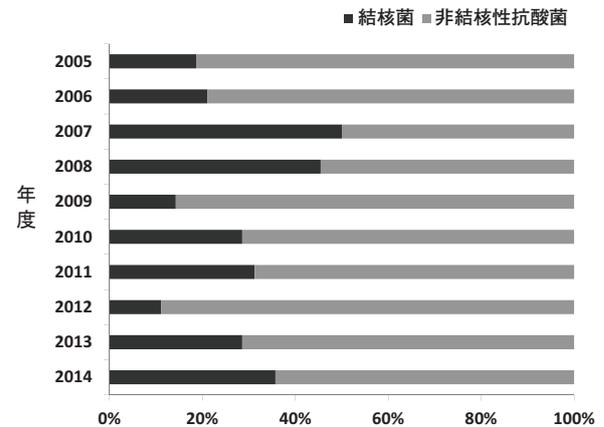


図2 結核菌および非結核性抗酸菌の検出割合の年度別推移

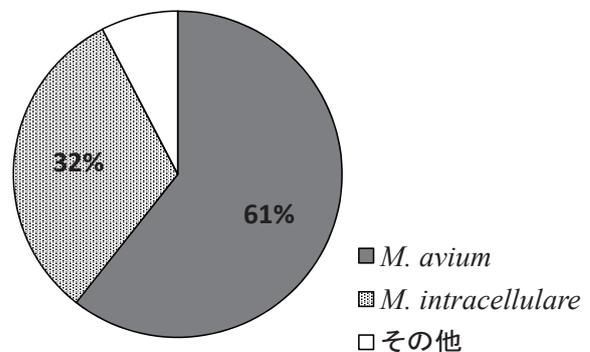


図3 検出された非結核性抗酸菌菌種の内訳
その他には、*M. gordonae*、*M. fortuitum*、*M. nonchromogenicum*が含まれる。

3) 結核患者における塗抹, 培養, PCR検査の比較

結核患者50例のうち, 塗抹, 培養, PCR検査が同時に実施された30例について, 結果の内訳を表2に示す. 塗抹陰性かつPCR陰性かつ培養陽性例が13例(43%)で最も多かった.

4) 患者の臨床背景

結核患者50例の病型を解析した. 肺結核は, 再燃9例と肺の手術材料からの検出2例を含めた34例であった. 一方, 肺外結核は16例で, 結核性胸膜炎が

最も多く8例, 次いで結核性リンパ節炎4例, 結核性腹膜炎, 脊椎結核, 結核性髄膜炎, 膀胱癌に対するBCG療法による結核性前立腺炎がそれぞれ1例ずつであった.

NTM感染症患者においては, 2012年度から2014年度に検出された全52例について, 基礎疾患の有無を解析した. 基礎疾患なしが10例, 基礎疾患ありが42例であった. 内訳は, 結核の既往が11例と最も多く, 次いで悪性腫瘍9例, 気管支拡張症9例, 関節リウマチ6例, 気管支喘息4例, 糖尿病4例であった(重複あり).

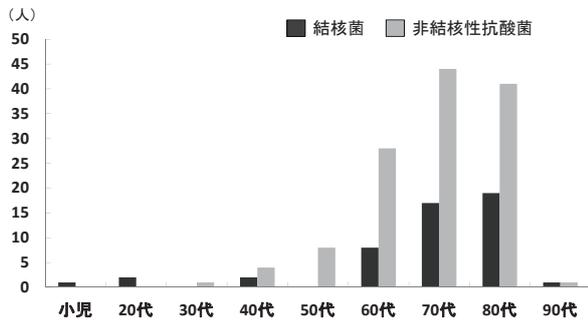


図4 結核菌および非結核性抗酸菌が検出された患者の年齢分布

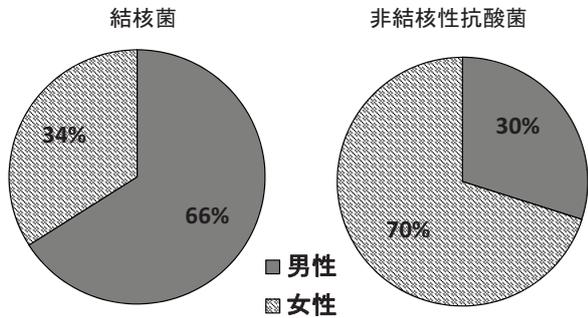


図5 結核菌および非結核性抗酸菌が検出された患者の性差

表2 塗抹, 培養, PCR検査が同時施行された結核30症例の検査結果の内訳

塗抹	PCR	培養	症例数
+	+	+	6
-	+	+	7
-	-	+	13
+	+	-	1
-	+	-	3

考 察

本検討では, 当センターにおける10年間の抗酸菌検出状況を後向きに調査した. 当センターは防府市にあり, 結核専門病床を有さない急性期医療を担う県内の基幹病院(総病床数504床)である. 2007年度まで呼吸器内科医が常勤していたが, 2008年度に不在となり, 2010年度から非常勤呼吸器内科医が外来診療のみを行っている. 10年間の抗酸菌検査の検体数は, 呼吸器内科が再開された2010年度からやや増加していた. 抗酸菌陽性件数は2014年度が最も多く, その要因は同一患者で繰り返し検査がなされたことで検出率が上がった可能性が考えられた. 検出された抗酸菌の内訳が, 結核菌が28.2%, NTMが71.8%であったのは, 急性期医療を行う他の病院の報告と同程度であった^{3, 4)}. NTMの検出率の方が高いことは, 略痰抗酸菌塗抹陽性であった場合にも結核菌と即断せず, PCR検査などでの菌種鑑別の必要性を示している.

2001年に実施された非結核性抗酸菌研究協議会の全国アンケート調査によると, NTM感染症の原因菌種の頻度割合はMAC 82.8%, *M. kansasii* 8.1%, その他の菌種が9.1%であったが⁵⁾, 当センターのNTMの内訳はMACが93%を占め, MAC以外のNTMの検出率が極端に低いことが分かった. とりわけ, MACに次いで検出率が高いといわれる *M. kansasii* は全く検出されなかった. *M. kansasii* 感染症は人口密度の高い都市部や大気汚染や粉塵吸入の機会のある工業都市で多いという報告がある⁶⁾. 当センターの位置する防府市郊外は自然が多く工業地域でもないため, *M. kansasii* の検出率が低い

ではないかと推測された。NTMは水系や土壌に生息する環境菌であるため菌種の分布に地域特異性がある可能性は否定できないが、本邦におけるNTMの分布に関する疫学データは十分でなく、今後は、地域別の罹患率や分離菌種についてのデータ集積が望まれる。

抗酸菌感染症患者の発症年齢と性差の検討からは、当センターの結核患者は60代以上、特に80代、男性に多いことが分かった。2010年度の報告においても、山口県の65歳以上の高齢者結核患者割合は76.13%と全国平均(59.1%)よりも高いことが指摘されており⁷⁾、県内の診療にあたってはこの傾向を念頭に置いて、特に高齢者の結核を見逃さないことが重要である。

一方、NTM感染症は50代から患者数が増加し、70代で最も多く、女性に多くみられることが分かった。NTM感染症の病型は線維空洞型と結節気管支拡張型に大別される。前者は陳旧性肺結核や慢性呼吸器疾患などの基礎疾患をもつ男性に多く、後者は肺基礎疾患のない中高年女性に多いとされる⁸⁾。本検討ではNTM感染症の病型分類は行っていないが、基礎疾患の有無と性差を比較すると、基礎疾患として結核既往のある11例のうち女性は5例、基礎疾患のない10例のうち女性は7例であり、少数例ながら既報⁸⁾の傾向と同様であった。今後も症例集積を継続して、病型と基礎疾患、性差の関連を明らかにしていく必要がある。

結核患者における塗抹、培養、PCR検査の比較が可能であった30例において、培養検査のみ陽性であった症例が13例と最も多く、培養検査は時間を要するものの結核の診断において重要な検査であることが分かった。培養陽性検体におけるPCR法の感度についてのメタアナリシス研究によれば、塗抹陽性呼吸器検体、塗抹陰性呼吸器検体、非呼吸器検体でのPCR法の感度はそれぞれ95.2%、60.0%、58.6%であり、検体の質や状態によってPCR法の検出感度が低下する⁹⁾。今回の検討でPCR陰性の結核症例が多く存在した理由として、培養検査の感度がPCRに勝る⁹⁾というほかに、培養検査は繰り返し行われたもののPCR検査は保険診療の制約で単回実施されることが多かったこともあげられる。多量の排菌があり周囲への感染源となりやすい塗抹陽性結核例は10年間で7例(14%)にすぎず、当センターの結核患者に

は、培養のみでしか菌が検出できない診断困難例が多いといえた。また、PCR陽性かつ培養陰性例を4例認めた。1例は結核既往のある症例であり治療後の死菌体を検出した可能性があった。他の3例においては、検体中の菌量が少なかったか、培養手技の不備等でPCRと培養の結果が乖離した可能性が考えられた。

結核全50例の病型解析では肺外結核が16例(32%)あり、本邦の2010年の新登録肺外結核患者割合(21%)¹⁰⁾に比較すると、当センターの肺外結核割合は高いといえる。本検討では、塗抹、培養、PCR検査のいずれかで菌が検出された確定診断症例を対象としたが、このほかに、菌の証明はできなかったものの胸水細胞分画と胸水アデノシンアミナーゼ値により結核性胸膜炎と診断された9例、リンパ節生検の病理組織所見から結核性リンパ節炎と診断された5例があり、臨床的な肺外結核診断例は細菌学的確定診断例よりもさらに多いと考えられた。

今後、結核診断率のさらなる向上を目指すためには、繰り返しの培養検査の励行、気管支鏡にて病変部より直接採取した検体を用いて検査を実施すること、インターフェロンγ遊離試験などの補助検査を併用することなどへの取組みを啓蒙することが必要であろう。

NTM感染症については、近年、基礎疾患のない中高年女性患者が増加しているといわれている¹¹⁾。本検討では、NTM感染症における基礎疾患のない女性の割合は約13%(7/52例)と高くはなかったが、今後も症例数の推移を注視していく必要がある。

今回、当センターにおける過去10年間の抗酸菌検出状況を分析し、当センター医療圏の抗酸菌感染症の現状が明らかとなった。今後も当センターにおける調査を継続することは、医療圏における抗酸菌感染症の動向を把握する上で重要である。加えて、山口県全体の状況を明らかにするためには、県内の他施設において同様の検討がなされることが望まれる。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 平成26年結核登録者情報調査年報集計結果(概要). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou03/14.html> (参照2015-10-30)

- 2) 森本耕三. 非結核性抗酸菌症の日本と世界における疫学の現状. 第87回総会シンポジウム「増加するMAC症の制御を目指して」. 結核 2013 ; 88 : 356-359.
- 3) 大菅 淳, 大島利夫, 山本由香梨, 野宮沙織ら. 東海大学医学部付属病院における抗酸菌検出状況. 臨床と微生物 2014 ; 41 : 193-199.
- 4) 園田明子, 小原知美, 大竹暁子, 今枝義博. 当院における抗酸菌検出状況について. 医学検査 2014 ; 63 : 779-785.
- 5) 佐藤滋樹. 非結核性抗酸菌症の地域差. 第85回総会ミニシンポジウム「非結核性抗酸菌症－何がどこまで判明したか」. 結核 2011 ; 86 : 114-116.
- 6) 吉田志緒美, 斎藤 肇, 鈴木克洋. *Mycobacterium kansasii*の疫学と分子疫学的研究の現状－(その1) 疫学について－. 結核 2011 ; 86 : 515-521.
- 7) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報2010(4) 高齢者結核. 結核 2012 ; 87 : 585-589.
- 8) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 吉山 崇ら. 肺*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張型, 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.
- 9) Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, et al. Sensitivity and specificity of Cobas TaqMan MTB real-time polymerase chain reaction for culture-proven *Mycobacterium tuberculosis*: meta-analysis of 26999 specimens from 17 Studies. *Sci Rep.* 2015 ; 5 : 18113.
- 10) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報2010(1) 結核発生動向速報. 結核 2012 ; 87 : 481-485.
- 11) 鈴木克洋. 非結核性抗酸菌診療の最前線. 日内会誌 2011 ; 100 : 1058-1066.

A Study on the Detection of Mycobacteria and Clinical Backgrounds of Patients with Mycobacterial Infection from 2005 to 2015, at the Yamaguchi Grand Medical Center

Mariko TAMURA, Yoshinobu NOGUCHI,
Yuri NAKAMURA, Fumiko TANAKA,
Tomoko FUJIWARA, Satomi MUROYA and
Toru TAKAHASHI

Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi
Grand Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi
747-8511, Japan

SUMMARY

To evaluate the long-term trend in mycobacterial infections in our hospital, we examined the detection of acid-fast bacilli, age distribution, sex differences, and clinical backgrounds of patients from whom 1,965 specimens were tested for acid-fast bacilli during a 10-year period between April 2005 and March 2015. The positive rate of acid-fast bacilli tests was 9%. Of the isolates, 28.2% were *Mycobacterium tuberculosis* (TB), and 71.8% were nontuberculosis mycobacteria (NTM); of the NTM, 93% were *Mycobacterium avium* complex. Most patients with tuberculosis were elderly men, and those with NTM infection were elderly women. We compared laboratory test results for TB in 30 patients with tuberculosis, and 13 patients had smear-negative, polymerase chain reaction-negative, but culture-positive specimens. These findings suggest that an unignorable number of patients with tuberculosis only had positive results on culture in our hospital, and we should renew our understanding of the importance of culture tests.

It is worthwhile continuing our research to determine the trend of mycobacterial infection in our hospital. In addition, similar research in other hospitals in Yamaguchi prefecture is necessary to clarify the trend in the Yamaguchi Prefecture in the future.

