

結核菌に似て非なるミコバクテリウムの一株 (着色性) を長期に わたり喀出する肺結核と診断治療せられつつある 一患者とその喀出菌について

上月 景光・中村 彰・近藤 栄宏
小山田 耕次郎・中村 加代子*

大阪阿武山赤十字病院 (院長 矢野精太郎)
* 京都大学結核研究所細菌血清学部 (教授 植田三郎)
* 関西医科大学第三内科 (教授 平川公行)

受付 昭和 35 年 6 月 20 日

緒 言

近年米国においていわゆる *Atypical acid-fast bacteria* あるいは *Yellow bacillus* 等の名称のもとに、主として結核類似の肺疾患患者の喀痰、その他の病原材料から結核菌とは種々の性質において異なるミコバクテリウムがしばしば分離され、当該疾患の原因菌に擬せられている^{1)~13)}。わが国においてもまた 染谷・林^{14) 15)}をはじめ多数の報告^{16)~20)}がみられ、漸次臨床学上また細菌学上興味をもって検討せられつつある。

われわれは 6 年前に臨床学上肺結核と診断せられ、昭和 32 年 5 月以来われわれの手許で引き続き治療を受けつつある患者の喀痰中から、人型結核菌とは性状の異なる一株のミコバクテリウムを継続して分離することができた。以下当該患者の臨床所見の概要および分離したミコバクテリウム (以下「ミ」と略す) の細菌学的性状を検討し、現在喧しく議論せられつつあるいわゆる *Atypical acid-fast bacteria* (以下 A.A.B. と略す) を顧慮しつつ、この分離菌について、また同時にこの菌が患者の現症とはたしてどのような関係をもつかを多少とも穿鑿しようと試みた。

I 臨床所見

患者は 25 才の女子

〔家族歴〕 母：肺結核の診断を受けたことがあるが現在健康。姉：昭和 26 年 8 月阿武山赤十字病院に入院。肺結核の診断のもとに昭和 28 年 3 月に左胸廓成形術を受け、昭和 29 年 10 月略治退院した。現在健康であるが一時喀痰中結核菌塗抹陽性であった。そのさいの菌の性状は今日明らかにすることができない。おそらくは当時定型的な結核菌と診断せられたものと考えられる。妹：昭和 33 年 9 月集団検診によつて右肺野に異常陰影を発見され、現在阿武山赤十字病院に入院加療中。発病初期一度喀痰中に結核菌が培養陽性であったが諸種の

性状からみて定型的な結核菌と診断せられた。

〔既往歴〕 昭和 17 年はじめて「ツ」反応が陽性であることを確認せられた。同年右滲出性肋膜炎に罹患し 1 年間休養した。昭和 25 年フリクテンに罹患した。昭和 27 年 4 月肺門淋巴腺腫脹と診断せられたが、特別加療の必要は認められなかった。

〔現病歴〕 昭和 28 年 2 月ころから頑固な風邪気味が続き、全身倦怠感および微熱が去らず、5 月には咯血や血痰を認めるようになったので某病院にて受診、肺結核の診断を受けた。そのさいの胸部 X 線所見は右肺上野に非硬化小空洞を含む滲出性病巣 (学研分類 A_2Ka_1) を証明したが、喀痰中には抗酸性の菌を塗抹で証明できなかった。その後ただちに同病院で外来治療を始めたが、微熱等の自覚症状が去らず同年 7 月同病院に入院した。以来化学療法 (SM 約 100 g, PAS 約 600 g, INH 約 20 g, IHMS 約 50 g) を受け胸部 X 線所見はやや好転したが、依然として $37.5^\circ C$ を上下する微熱が去らず、当時喀痰中には抗酸性の菌は塗抹染色では陰性であったが、培養では陽性を示すことが往々あつたという。昭和 32 年 5 月われわれの阿武山赤十字病院に転入院した。

〔入院時所見〕 身長および体格中等、栄養わずかに衰え、顔面やや蒼白、体温 $37.2^\circ C$ 、脈搏 78、整調、緊張良好、眼瞼結膜軽度貧血を示す。舌、咽頭異常なく、頸部淋巴腺も触れない。胸部は外観上変形なく、聴診上右背上部に小水泡性羅音を聴取する。心界、心音ほぼ正常、腹部は平坦で腹壁は柔軟、とくに圧痛点を認めない。肝、脾、腎等触知しない。四肢は異常なく、腱反射も正常である。

〔入院時臨床検査成績〕 (1) 胸部 X 線所見：右肺上野の異常陰影は 4 年前の発病時に比し好転、線維乾酪型となつたが断層写真では背面から 6 cm の所に依然として空洞を証明する (C_2Kx_1)。 (2) 喀痰中抗酸性の菌：塗抹陽性 (ガフキー III 号)。 (3) 排出菌の耐性検査：直接法

表1 耐性検査 (入院時 昭和32年5月)

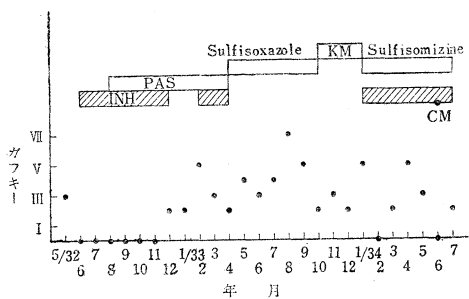
薬 剤	濃 度			
	0 γ	1 γ	10 γ	100 γ
S M	(#)	(#)	(#)	(-)
P A S	(#)	(#)	(+)	(-)
I N H	(+)	(+)	(+)	(-)

注：(■) 培地全面に発育 集落の大部分が融合するもの。
 (≡) 培地全面に発育し集落の融合しないもの。
 (≡) (≡) と (+) の中間の発育を示すもの。
 (+) 100 γ以下の集落を認めるもの。

による耐性検査の成績は表1のごとくである。(4)赤沈値：1時間 12 mm, 2時間 22 mm。(5)肺活量：1,500 cc。(6)気管支鏡検査：上記陰影とは反対側の左主気管支の浮腫および左気管支から分泌物の排泄を認めるほか異常所見はない。(7)「ツ」反応：陽性 (16×20 mm)。(8)血液検査：赤血球数 494 万, 白血球細胞種類には異常はない。(9)尿その他：蛋白, 糖その他異常所見を証明せず。便の潜血反応も陰性。(10)E.C.G. 所見：上室性期外収縮を認めるほか器質的变化はない。

〔入院後の臨床経過〕 当院入院後も依然微熱が続き時に血痰を認めることもあったが咳嗽, 喀痰はともに常に少量であった。入院後の排菌状態, 治療の経過は図1に示すごとくである。入院初期数カ月間 塗抹陰性が続

図1 排菌と治療剤との関係



いたのは検査を月1回しか行なわなかつたためかとも思われるが, 培養では後述するような特異の菌集落を常に証明した。その後相当頻りに菌の検索を行なつたところ, ガフキー II~V 号程度の排菌を認めることが多かつた。治療薬は図1のごとく種々投与したが, 薬剤を変更した都度, その当初はしばらく塗抹陰性となり効果があつたかのようにみえても, やはり再び次第に排菌をみるようになった。昭和34年6月初旬にたまたま他の目的でクロロマイセチン 2g を数日間服用させたのちには, 約1カ月間排菌が陰転し興味をもつたが, 投与おおよそ1カ半月後にいたり再びガフキーII号程度の排菌をみるようになった。試みに喀痰検査(塗抹鏡検)を1日数回喀出ごとに行なつたところ, 起床時の第1回喀出の喀痰中には必ず抗酸性の菌を認めたが, 他の数回の痰からは

証明できなかつた。胸部 X 線所見は入院後約2カ年を経過した現在, なお転入院時とほとんど変化なく依然透亮像がみられる。気管支鏡検査は前後3回行なつたが常に右気管支には異常なく, 左気管支にのみ軽度の病変を認めた。しかしながら左右気管支別採痰の結果は塗抹, 培養ともに菌は陰性であつた。気管支造影では左下葉上区に軽度の気管支拡張を認めたが, 右肺には所見がなかつた。上記のごとく気管支の所見は必ずしも胸部所見と一致しなかつた。

II 分離菌の細菌学的性状

〔分離培養法〕 喀痰を4%苛性ソーダ液にて処理したのち, 遠心沈渣を3%小川培養基に37°Cで培養した。培養の都度ほとんど斜面全面を被う着色「ミ」集落を生じたのみで, 人型結核菌の集落と思われるものは毎回認めなかつた。分離培養の当初は2週間前後で常に特有の着色集落を生じ, 継代培養では1~2週間で発育した。

〔生物学的性状〕 分離菌株(以下富田株とよぶ)は抗酸性の桿菌で, かいて人型結核菌よりはやや短い。小川培養基上での分離当初の集落性状は鈍黄色, 小円型, 半球状, S型, 湿潤, Skotochromogenic であつた。Löwenstein-Jensen medium および卵培養基(上坂, 友田)に継代するとR型になる傾向を示した。Kirchner, Dubos, Sauton, グリセリンブイオン等の液体培養基では橙黄色の比較的厚い皺襞のある菌膜を形成した。栄養源の乏しい Söhngen medium にさえもよく発育した。グリセリン嗜好性をブイオンおよび卵培養基(上坂, 友田)で調べたところ0~15%で発育したが, 中でも12.5, 15%等の多量のグリセリン含有培養基では非常によく発育した。H₂Rv ではせいぜい5%含有程度が発育しうる限界であつた。カタラーゼ強陽性。抗煮沸性はKf 10~15(3週培養)。中性紅反応およびコード形成は弱陽性。Desbordes 反応陰性。Wilson 反応陽性。化学療法剤に対する耐性は転入院時には表1のごとくであつたが, 入院約10カ月後の耐性は表2に示

表2 耐性検査 (昭和33年6月)

薬 剤	濃 度					
	0 γ	0.1 γ	1.0 γ	10 γ	50 γ	100 γ
S M	(■)		(■)	(■)		(+)
P A S	(■)		(■)	(■)		(■)
I N H	(■)	(■)	(■)	(■)	(■)	

注：表1と同様。

すようにすべての抗結核剤に高度の耐性を示すようになった。

〔免疫学的性状〕 富田株を4%グリセリンブイオン

表 3 旧ツベルクリンと富田株ツベルクリンの交叉皮内反応

富田株 10 mg i.p. 海狸 (48 時間値)								
ツ	旧「ツ」×10				富田株「ツ」×10			
	1	2	3	4	1	2	3	4
2 W	0	0	0	0	10×8	7×5	5×5	5×3
	0	0	0	0	25×15	20×12	18×17	23×15
3 "	0	0	0	0	3×3	5×5	5×3	0
	0	0	0	0	7×5	11×11	10×8	15×10
5 "	0	0	0	0	0	3×2	8×7	0
	0	0	0	0	12×10	7×5	13×12	10×9
7 "	0	0	0	0	0	0	7×5	0
	0	0	0	0	5×5	7×5	21×20	8×5

富田株 1 mg s.c. 海狸 (48 時間値)

ツ	旧「ツ」×10		旧「ツ」×100		富田株「ツ」×10		富田株「ツ」×100	
	1	2	1	2	1	2	1	2
2 W	0	0	0	0	5×6	5×4	0	0
	5×4	4×3	0	0	22×15	19×15	5×6	3×4
3 W	0	0	0	0	8×7	5×3	0	0
	5×3	0	0	0	21×17	17×13	8×7	0

注：数字の上段は腫脹，硬結，下段は発赤。

に 37°C で培養し，8 週後の培養濾液を旧「ツ」の調整法と同様に濃縮し，カルボールを添加して富田株「ツ」様物質を調整した。その 10, 100 倍稀釈液を用い，表 3 に示すごとく富田株 10 mg 腹腔内接種および 1 mg 皮下接種海狸について，旧「ツ」との交叉皮内反応を試みたところ，これらの海狸は富田株「ツ」様物質に対してのみ強く反応し，交叉皮内反応を示さなかった。

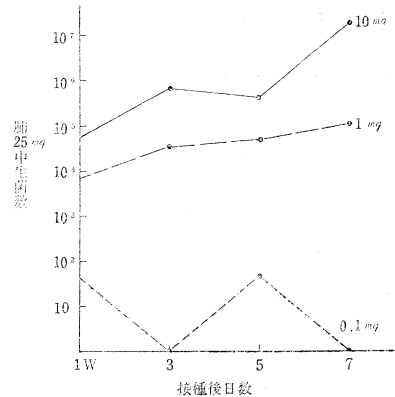
実験動物に対する病原性

(1) マウス腹腔内接種

〔実験方法〕 体重 20 g 前後の H 系マウス 45 匹を，15 匹宛 3 群に分けその各群の腹腔内に富田株の 4% グリセリン 3 週培養のものの湿菌量 10, 1, 0.1 mg を接種した。各群は接種 1, 3, 5, 7 週後にそれぞれ 3 匹宛を剖検し臓器の肉眼的所見，顕微鏡的菌所見を検し，また同時に肺については定量培養によつてその中の菌の消長を追究した。〔実験成績〕 10 mg 腹腔内接種群では全経過中肺には肉眼的変化を認めず，肝には粟粒大膿瘍が数コ宛生じ横隔膜，胃，腸と癒着したが，7 週後にはこれらの所見はほとんど消失した。脾は全面灰白色の薄膜に被われ胃，腸と癒着した。7 週後には薄膜は消失したが癒着はなお認められた。腎は 1 週後に数コの粟粒大膿瘍を生じたが，3 週以後にはすべて消失した。腹膜面，横隔膜下，腸間膜にもまた多くの膿瘍を生じた。淋巴腺の著明な腫大は認めなかった。塗抹染色では全経過を通じ肺，肝，脾，腎に抗酸性の菌体を証明した。肺の

定量培養は表 4 のごとくであつて，日数の経過とともに増殖の傾向を示した。1 mg 腹腔内接種群では，肉眼的に肺，脾，腎には変化なく，肝には粟粒大の膿瘍が数コ生じたのみで，淋巴腺にも著変はなかつた。顕微鏡的には肺では全経過中，肝，脾，腎では主として 1~3 週で抗酸性の菌体を証明した。肺の定量培養は日数の経過に従つてわずかながら増殖傾向を示した。0.1 mg 腹腔

表 4 富田株 10, 1, 0.1 mg マウス腹腔内接種



内接種群では肉眼的に 1, 3, 5 週後に肝では少数の粟粒大の膿瘍をみたが，肺，脾，腎，淋巴腺には変化はなかつた。顕微鏡的には全経過中肝に抗酸性の菌体を証明したのみで，他の臓器では 1 週以後漸次減少消失した。定量培養では肺内での増殖傾向はみられなかった。

(2) 海狸の皮下および腹腔内接種

〔実験方法〕 体重 450~500 g の健康海狸 4 匹に湿菌量 0.1 mg をおのおの皮下接種して 4, 7 週後に 2 匹宛剖検し，臓器の肉眼的病変および臓器内の菌を調べた。また海狸 8 匹に湿菌量 10 mg をおのおの腹腔内に接種して 3, 5, 7, 15 週後に 2 匹宛剖検し，肉眼的所見および顕微鏡的菌所見を検討し，さらに肺については定量培養を行ない菌の肺内での消長を追究した。〔実験成績〕 0.1 mg 皮下接種群では 4 週後に接種局皮下に小指頭大の膿瘍をみたほかには各臓器および淋巴腺にも著明な変化はなく，各臓器の塗抹染色でも抗酸性の菌体はみられなかった。10 mg 腹腔内接種群では 15 週後に肝に結節様病巣を生じたが，その他の臓器には変化なく，淋巴腺もまた軽度の腫脹にとどまつた。各臓器の塗抹染色でも 3 週後に肝，脾で少数の抗酸性の菌体を証明したにとどまつた。肺の定量培養は 3 週後に相当の菌数を示したが，その後減少した。病理組織学的所見としては接種 5 週後に，肝，脾には血管周囲細胞浸潤があり，7 週後にはさらに浸潤は増強した。肺では血管周囲細胞浸潤ないしは胞隔炎の形で病巣がみられたが，いわゆる大単核球という概念に包含される大形の原形質の好酸性細胞によつて占められ，通常結核病巣にみられる定型的な

類上皮細胞はみられなかった。15 週後には肝に米粒大黄色の結節がみられたが、結核菌のいわゆる特異性被膜に相当する部には結合織はほとんどみられず、鍍銀によつても格子線維の増生はみられなかった。外周の非特異性被膜は非常に薄いのが特徴的であつた。ラ氏型巨細胞もまたみられなかった。

(3) 家兎腹腔内接種

体重 2.1~2.6 kg の健康白色家兎 4 匹の腹腔内に湿菌量 10 mg を接種し、4, 7 週後に 2 匹宛を剖検した。4 匹ともに体重の軽度の減少のみみられただけで、肉眼的に各臓器にはとくに変化はみられず、また各臓器ともに塗抹染色で菌は全く陰性であつた。

(4) ハムスター腹腔内接種

体重 100~120 g のハムスター 4 匹の腹腔内に湿菌量 10 mg を接種し、4, 7 週後に 2 匹宛を剖検した。肝、脾が胃、腸、大網等に軽度癒着したのをみただけには変化を認めなかった。リンパ腺にもまた著変はなかった。各臓器には塗抹染色で全く菌を見出さなかつた。

総括ならびに考察

結核菌に似て非なる「 Δ 」が人体内に運び込まれて、種々の程度の病変を生じうることはすでに古くから指摘せられているが、近時 Buhler & Pollak^{1) 3)}, Pollak & Buhler²⁾, Tarshis & Frisch⁴⁾, Timpe & Runyon⁵⁾ らの報告によつて再びこの問題がいわゆる A. A. B. として取りあげられるにいたつて、広く注意をひくにいたつた。わが国においてもまたすでに多数の報告^{14)~20)} をみる。これらの報告を通覧すれば、いわゆる A. A. B. の特徴とみなされる性状は下記のごとく概括できるであろう。たとえば集落の色調については Photochromogenic なものが多い。中性紅反応はわずかながら陽性を示すものが多い。また Cordformation は大体弱陽性のものが多い。カタラーゼは強陽性のものが多い。化学療法剤、中でも PAS に高度の耐性を示すものが多い。多くはマウス、ハムスターに病原性を示すが海狸、家兎には大多数のものが非病原性である。

今回上記において検出した着色性の「 Δ 」は当該患者の喀痰からかなり長い年月にわたつて（2年4ヵ月）継続して証明できた菌であつて、しかも上記に概括したいわゆる A. A. B. に該当する性状を示す点からみて、広い見地からみればこの患者もまた近時喧しくいわれるいわゆる A. A. B. のカテゴリーに入る菌の感染の一例ともみうるであろう。上記のごとくいわゆる A. A. B. の特徴とせられる性状は必ずしもどの分離菌にもみられるものではないようである。たとえば集落の色調についていえば必ずしも Photochromogenic なものばかりではなく、non-photochromic なものも往々見出だされている。中性紅反応も陰性のものがあり、また Cordfor-

mation 陰性のものも報告される等その性状はかなり区々である。その中には雑菌性「 Δ 」に酷似したものもあるように思われるが、この点についてはすでに上坂・中村²¹⁾ が雑菌性「 Δ 」の性状をいわゆる A. A. B. の特徴として挙げられる諸性状と比較検討した結果、前者の中にはいわゆる A. A. B. と酷似した性状を示す菌が少なからず含まれることを確かめた。植田²²⁾ もまたこの点に関して一定の見解を発表した。それらの観察および考察からみれば、いわゆる A. A. B. として記載せられておる菌が、はたして独立した一種の新しい病原菌であるかどうかについては疑問をもつ。したがつて上記患者から分離した菌についても同じようなことがいえるのであつて、この例が独立した一種の新しい病原性「 Δ 」の感染であるかどうかは疑わしい。

ここで再び本症例を検討するに、まだ左肺上葉の病巣を切除することによつて、上記において検出した菌と病巣との直接の関係を確かめる機会に恵まれないが、胸部 X線所見と気管支所見との不一致等の点からみれば、右肺上葉以外にあるいは軽微な病変があつてそこからの排菌かとも推察せられる。排菌量の減少を示す時期があつても、必ずしも臨床症状の改善がそれに伴わないこと等を考えあわせてもまた、右肺上葉の病巣と上記排出菌との直接の關係に疑問もたれる。すなわち本症例においてはかなり長い年月定型的な結核菌の排泄がないにしても臨床肺の結核性病変が最初に存在したことはまず疑いが無いであろう。それが化学療法その他によつて一応静止、軽快した経過中に上記のごとき「 Δ 」の一株が吸引せられ、たまたま気管支ないし肺組織の多少とも解剖学的異常ないしは機能障害のある部位に定着して、継続して多少とも増殖が許されたのではないかと推断せられる。

結 論

肺結核の診断のもとにやや長い年月治療されている一女子患者の喀痰中から、結核菌とは似て非なる「 Δ 」の一株が継続して（2年4ヵ月間）証明せられた。当該患者の臨床経過および分離菌の細菌学的性状の検討を行なつた。その結果からみると、このような結核菌以外の「 Δ 」による感染症があることを是認せしめはするが、ここに証明した菌が近時議論の多いいわゆる A. A. B. のごとく独立した一種の新しい病原菌として患者の現在症に關係しているかどうかは疑わしい、むしろ一株の雑菌性「 Δ 」の侵入によるものと考えたい。

稿を終るに臨み、御指導ならびに御校閲を賜つた植田三郎教授に深甚の謝意を表します。なおあわせて終始御指導および御助言を賜つた上坂一郎助教授ならびに水谷講師の御好意を感謝いたします。また終始御鞭撻

を頂いた矢野院長に深謝いたします。

本論文の要旨は昭和 33 年 12 月第 18 回結核病学会
近畿地方会において発表した。

文 献

- 1) Buhler, V.B. & Pollak, A. : Am. J. Clin. Path., 23 : 363, 1953.
- 2) Pollak, A. & Buhler, V.B. : Am. Rev. Tuberc., 71 : 74, 1955.
- 3) L.E. Wood et al. : *ibid.*, 73 : 917, 1956.
- 4) Tarshis, M.S. & Frisch, A.W. : *ibid.*, 65 : 278, 289, 302, 1952.
- 5) Timpe, A. & Runyon, E.H. : J. Lab. Clin. Med., 44 : 202, 1954.
- 6) Runyon, E.H. : Am. Rev. Tuberc., 72 : 866, 1955.
- 7) G. Middlebrook et al. : *ibid.*, 72 : 693, 1955.
- 8) L.A. Weed et al. : Proc. Staff Meetings Mayo Clinic, 31 : 238, 1956.
- 9) L.A. Weed et al. : *ibid.*, 31 : 246, 1956.
- 10) L.A. Weed et al. : *ibid.*, 31 : 259, 1956.
- 11) E. Wolinsky et al. : Am. Rev. Tuberc., 75 : 181, 1957.
- 12) H.E. Crow et al. : *ibid.*, 75 : 199, 1957.
- 13) H.C. Engbaek et al. : Acta tuberc. scand., 34 : 145, 1957.
- 14) 染谷・林 : 日本細菌学雑誌, 76 : 605, 昭27.
- 15) Someya, S. & Hayashi, O. : Jap. Jour. Med. Sci. & Biol., 7 : 395, 1954.
- 16) 占部薫 他 : 医学と生物学, 42 : 33, 昭32.
- 17) 占部薫 他 : 医学と生物学, 44 : 196, 昭32.
- 18) 河合恭幸 : 結核, 33 : 288, 昭33.
- 19) 田坂・高橋 他 : 日本臨牀結核, 17 : 272, 昭33.
- 20) 宮本・岩崎 他 : 結核, 34 : 498, 昭34.
- 21) 上坂・中村 : 第 31 回細菌学会, 昭33.
- 22) 植田三郎 : 日本臨牀結核, 18 : 6, 昭34.