

非 定 型 抗 酸 菌 に 関 す る 研 究

第4報 既往の結核菌歴のはつきりしている

非定型抗酸菌症（森株）の一例

——患者の臨床経過と分離された抗酸菌の性状——

小 川 辰 次

北 里 研 究 所

片 桐 鎮 夫・足 立 達・西 村 セ ッ 子

北里研究所付属病院

受付 昭和 41 年 9 月 5 日

STUDIES ON ATYPICAL MYCOBACTERIA*

IV. A Case of Pulmonary Disease Due to Unclassified Mycobacteria,
with Definite Previous History Positive for *M. tuberculosis* :
Clinical and Bacteriological ObservationsTatsuji OGAWA, Shizuo KATAGIRI, Itaru ADACHI
and Setsuko NISHIMURA

(Received for publication September 5, 1966)

This paper relates a case of pulmonary infection whose sputum first had been positive for human tubercle bacilli and then, about three and half years after the negative conversion, became positive for only so-called unclassified mycobacteria.

S. Mori, a 68 years old man, was admitted to the hospital on Jan. 17, 1961. The admission chest roentgenogram revealed a small cavity and infiltrations in the right upper lobe (type rII₂) and scattered fibrotic lesions concomitant with high-grade emphysema in the lower fields of both lungs. True tubercle bacilli were detected from his sputum repeatedly. Two years' stay in hospital with the use of SM, INH, PAS, and kanamycin brought about clinical improvement and complete disappearance of the bacilli from his sputum. The patient was discharged on Oct. 15, 1962 and thereafter followed in the out-patient clinic for about two years, during which time he received a combined therapy of INH and PAS continuously.

His sputum in Jun. 1964, however, was found to harbor the acid-fast organisms which were identified as nonphotochromogens as described later. An accelerated erythrocyte sedimentation rate was noted and roentgenographic examinations suggested a relapse with a reopening of the cavity in the right upper lobe. Thus, the patient was readmitted to the hospital on Oct. 6, 1964. Since that time, despite of a continuous antituberculous chemotherapy, no change has been achieved in his X-ray findings and general conditions. He is still under treatment in the hospital. Table 1 sums up his hospital courses.

Comparison was made on the individual cultures isolated during the hospital stays, with reference to growth characteristics, niacin test and drug susceptibility (Table 2 and Table 3).

It is shown that the organisms isolated during the first period of stay are the human tu-

* From the Kitasato Institute and the Kitasato Institute Hospital, Shiba Shirokane Sanko-Cho, Minato-ku, Tokyo, Japan.

bercle bacilli but all the others which have been discharged for two years till now belong to nonphotochromogens of unclassified mycobacteria (Group III, Runyon).

The case is of interest in that it was clearly demonstrated that a pulmonary disease due to unclassified mycobacteria occurred on the basis of the pulmonary tuberculosis previously established.

This case was reported in part at the joint Kanto-area meeting of the Japanese Society for Tuberculosis and the Japan Society of Chest Diseases, held in April, 1966.

1. 緒 論

われわれのように主として肺結核症をみている場合には、長期の化学療法等により、喀痰中の結核菌が消失し、しかも空洞や古い病巣等の残っている患者たちに非定型抗酸菌症をみることが多い。しかし同じ患者で、最初の肺結核症の場合に検出された菌が、はつきり結核菌であり、その後に検出された菌が非定型抗酸菌であることを確かめたものは非常に少ない。われわれは同一患者について、結核菌と非定型抗酸菌をひき続き証明した一例を経験したのでご報告申し上げ、皆さんのご批判を仰ぎたい。なおこの菌株のマウス、モルモットに接種した成績は次回に報告したい。

2. 臨床経過

患者 〇〇氏 〇 68才、無職

家族歴：特別のことはない。

既往歴：ツベルクリン反応陽転の時期ははつきりしない。22才に湿性肋膜炎、33才に肺炎をやつた。57才に胃潰瘍を手術した。

現病歴：昭和35年10月中旬、風邪をひき、微熱があり、咳嗽、喀痰を訴えた。同年12月、突然咯血した

ので36年1月17日に付属病院に入院した。

i. 初回入院の経過 (36.1.17 ~ 37.10.15, 約1年9カ月の入院)

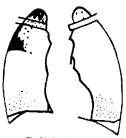
経過は表1に、その概略を示した。

入院時の胸部X線写真は表1にみるように、右上葉に病巣を認め、断層撮影ではS₂に小さな空洞を認める。結核病学会の分類ではⅡ₂である。なお両肺下野に小斑点様の陰影と高度の肺気腫があり常に小水泡音が聞える。喀痰中の結核菌の検査は塗抹陽性である。培養によつて多数の集落を認めた。これは後述するように結核菌である。また気管支造影では、右肺に拡張と狭窄を認め、呼吸機能検査では高度の拘束性障害を認めた。それで肺結核症+肺気腫の診断で、SM, KM, INH, PAS等の化学療法剤の種々の組合せによる3者併用を受けた。その結果病状は次第によくなり、喀痰中の結核菌も次第に減少して、同年7月以降は塗抹、培養ともに陰性を示すようになり、病巣は吸収し、上肺葉が萎縮し、拡張を残す程度となり、赤沈も入院当初の92mmが6mmとなつたので、昭和37年10月15日、すなわち入院約1年9カ月でひとまず退院した。

ii. 退院後の経過 (37.10.16 ~ 39.9.31, 約2年間)

退院後は外来で、PAS, INHを投与して経過を観察し

Table 1. Outlines of Roentgenographic and Bacteriologic Aspects during the Hospital Stays

In Hospital		1 st Stay												2 nd Stay																																			
Year		1961												1962												1964	1965												1966										
Month		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6																		
X-ray		↓ Admitted  1/6/1961												 7/10/1962 ↓ Discharged												↓ Readmitted  9/19/1964												 6/11/1966											
Chemo-therapy		S M												K M												K M												C S E H											
		I N												H												I N H												T H											
		I A												S												P A S												S F											
A.F.B. in Sputum		G III G IV G G G II																																															

た。39年5月ころまで、胸部X線写真はひき続き安定し、喀痰中の結核菌の検査も常に培養陰性で、赤沈も10mm程度であつて、経過は概して良好であつたが、39年6月ころより喀痰の培養により再び抗酸菌（これは後述するように非定型抗酸菌である）が検出されるようになり、X線写真では空洞が大きくなり、赤沈も40mmと増加してきたので再入院した。

iii. 再入院の経過（39.10.6～41.6.30、6月現在、なおひき続き入院中である）

再入院時の経過は表1に示した。再入院時のX線写真は右S₂に中等度大の空洞があり、両肺の下葉に初回入院時と同様に小斑点状陰影と高度の肺気腫像がみられる。気管支鏡検査ではほとんど異常を認めないが気管支造影の検査では、気管支拡張と、呼吸機能検査では高度の拘束性障害を認めたことは初回入院時と同様である。喀痰には塗抹では抗酸菌をみないが、培養では無数の集落を認めた。この抗酸菌については後で詳しく述べるが、非定型抗酸菌であつて、結核菌は1度も検出されていない。それでKM, INH, PAS, CS, TH, SF, EB等の化学療法剤の種々の組合せによる3者併用を行なつた。その結果、喀痰中の抗酸菌は、一時減少し、培養陰性を示すまでもなつたが、しかしこのような化学療法剤の投与にもかかわらず、昭和40年7月ころより抗酸菌は増加して、ときに塗抹陽性となり、培養では無数の集落を認めるようになった。またX線写真も再入院時と大差なく、全然好転していない。患者は昭和41年6月現在、ひき続き入院加療中である。

3. 検出された抗酸菌の諸性状

i. 初回入院時

抗酸菌の検出されたのは、表1でみるように入院当初の5カ月であつて、最初は塗抹でも陽性であり、これを4% NaOH内容の喀痰液として、処理直後に3% 小川培地に接種すると、無数の集落をみたが、入院4カ月目では、塗抹陽性であつても培養では、2コ集落を、5カ月目も塗抹陽性であつたが培養では3コ集落となり、漸次減少し、6カ月目には塗抹でも培養でも陰性を示すようになった。その後は昭和37年1月と5月に塗抹陽性であつたほかは、毎月の検査では常に塗抹、培養とも陰性を示した。分離できた集落は表2に示すようにR型であり、チールネルゼン法で染色してみると、定型

Table 2. Growth Characteristics and Niacin Test of Acid-Fast Bacilli Isolated during the First and Second Hospital Stays

1st stay				2nd stay			
Date of isolation	Growth & colony form*		Niacin test**	Date of isolation	Growth & colony form*		Niacin test**
1/14/1961	+++	b R	++	10/ 7/1964	+++	b S	—
2/21/1961	+++	b R	+++	12/ 7/1964	+++	b S	—
3/21/1961	+++	b R	+	1/ 8/1965	+++	b S	—
4/17/1961	+++	b R	+	2/ 8/1965	+++	a S	—
5/23/1961	+++	b R	+	4/12/1965	+++	a S	—
				6/14/1965	+++	a S	—
				7/12/1965	+++	a S	—
				10/11/1965	+++	b S	—
				11/ 8/1965	+++	a S	—
				12/13/1965	+++	a S	—
				1/19/1966	+++	a S	—
				2/14/1966	+++	a S	—
				3/14/1966	+++	a S	—
				4/11/1966	+++	a S	—
				5/16/1966	+++	a S	—
				6/13/1966	+++	a S	—

Note: 1) * Symbols: +++ indicates innumerable colonies of the subculture tested; a and b, eugonic and dysgonic growth, respectively; R and S, the R and S forms.

2) ** Niacin test on the same slant: +++~, strongly to weakly positive; —, negative.

的な桿菌であり、1% 小川培地に継代しても、やはりいづれもR型であつた。

これらの菌のナイアシンテストは表2でみるように、5株ともいづれも陽性であつた。これらの菌のINH, SM, PASに対する耐性を、1% 小川培地で作つた耐性検査培地に、間接法により10⁻³mgを接種して、3週後に判定してみると、表3でみるように入院当初は、3剤に対して感性であり、その後もINH, PASに対しては感性であつたが、SMに対しては2カ月目より10mcgに軽度の耐性を示した。

以上の成績から初回入院時に検出された抗酸菌は、いづれも結核菌であることが推定される。

ii. 再入院時

再入院時の抗酸菌の検出状態は表1のようで、最初は塗抹陰性であつたが、4% NaOH内容のものを処理直後に3% 小川培地に接種した培養では、無数の集落を認めた。その後次第に集落が減少し、昭和40年2月の検査では、塗抹、培養ともに陰性となり、3月では4コ、4月では2コ、5月では陰性といったことで、かなりの希望がもたれたが、同年6月より再び増加して32コとなり、7月には96コ、8月以降はさらに増加して無数となり、それ以後現在の41年6月までの16月間は多少の差こそあれ、無数の集落を持続して今日にいたつてゐる。この抗酸菌は分離培養では2～3週で発育するが、集落は灰白色の粘稠性のS型であり、チールネルゼン法で

Table 3. Sensitivity Test of Acid-Fast Organisms Isolated During the First and Second Hospital Stays

Drug	Conc. in Ogawa med. (mcg/ml)	Cultures isolated during																	
		1st stay					2nd stay												
							1961					1964	1965						
		1	2	3	4	5	10	2	3	4	6	7	10	11	12	2	3	5	
INH	5	—	—	—	—	—	††	+ ₂					—	+ ₄	+ ₅	—	—	—	
	1	—	—	—	—	—	‡‡	††					+ ₆	‡‡	‡‡	+	††	††	
	0.1	—	—	—	—	—	‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
S M	200	—	—	—	—	—	‡‡	‡‡					††	‡‡	‡‡	††	††	‡‡	
	20	—	+ ₁₀	+ ₇	+ ₂₀	+ ₁₀	‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
PAS	10	—	—	—	—	—	‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	††	+ ₁₁₁	—	
	1	—	—	—	—	—	‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	††	††	
K M	1,000						—	—	††	+ ₂	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
	100						‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
T H	50						‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
	25						‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
	12.5						‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	
C S	50						—	—					—	—	—	—	—	—	
	25						—	+ ₁₃					—	—	—	—	††	+ ₁₃	
	12.5						+ ₈	††					+ ₆₆	‡‡	‡‡	††	‡‡	+ ₁₂₅	
V M	100						‡‡	‡‡											
	10						‡‡	‡‡											
PZA	5,000							‡‡											‡‡
	1,000							‡‡											‡‡
	100							‡‡											‡‡
S F	50						—	††					+ ₉	—	††	+ ₁₈	††		
	25						—	††					††	††	††	‡‡	‡‡		
	12.5						‡‡	‡‡					‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡		
E B	10																		‡‡
	5																		‡‡
	2.5																		‡‡
	1																		‡‡
None	Control	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡	‡‡		

Note. Reading of growth at 3 weeks: +, innumerable to countable colonies (figures under + indicate the actual number); —, negative.

染色してみると、抗酸性は普通で、菌の形態は結核菌よりは短い短桿菌である。これらの点は初回入院時に検出された結核菌とかなり性状が違っている。次に表2で示すように昭和39年10月より41年6月までに16回、ベンジジン法によつてナイアシンテストを実施しているが常に陰性を示している。耐性検査の成績は表3に示したが、入院当初に分離された抗酸菌が、未使用のTH、VMに対して耐性を示し、初回入院時使用したINH、SM、PAS、KMに対しても、いずれも最高の混入濃度にまで発育する高い耐性を示した。またPZAも未使用

であつたが、その後の耐性検査では耐性を示していた。感性であつたのはCSとSFだけであつた。なおこの菌の耐性の消長をみると、INHでは低下を、KMとSFでは上昇を認めたが、その他の抗結核剤に対しては今日まで不変である。またKMでは100mcg完全耐性を示したところより、喀痰中の抗酸菌が増加している。SFの耐性の上昇は40年2月より認めたが、SFの使用は40年10月以降であるから、あるいは入院当初の感性は技術的の誤差だつたのかも知れない。

以上のように使用した、使用しないといったこととは

無関係に CS, SF を除いた種々の抗結核剤に対して耐性を示したことも、初回入院時に検出された結核菌のそれとは全く異なるところである。

以上の所見から再入院時に検出された抗酸菌は、非定型抗酸菌で、種々の検査の結果 Runyon の分類の光非発色性菌に一致することが分かった。

4. 総括および考察

非定型抗酸菌症については、従来までたくさん報告されているけれども、同じ患者で結核菌と非定型抗酸菌がひき続きはつきり証明されたものは、重松¹⁾の1例にしかすぎないものようである。しかし重松らの例は詳細な記載はない。われわれの例は初回入院時に喀痰より検出された抗酸菌は、はつきりした結核菌であつて、検出された5株とも、ナイアシンテストが陽性であつた。結核菌消失後、3年4カ月目に再入院したときに喀痰より検出された抗酸菌は、結核菌とは全く異なつた Runyon の光非発色性菌に属する非定型抗酸菌であることが分かった。1年半の間種々の化学療法を実施しているけれども喀痰の培養では、最近の1年間は常に無数の集落を示している。一時培養陰性となつたのは、KM の効果かもしれない。KM の高度の耐性獲得とともに菌が再び排出され、集落が無数となつたことは、この事実を暗示しているように思われる。

この患者は68才の老人であり、そのうえ肺気腫、肺線維症の合併があつたので、予後がよくなかつたのかもしれないが、あるいは非定型抗酸菌症の予後の一面を示しているのかもしれない。

われわれの例は非定型抗酸菌症は、喀痰中の結核菌の消失した肺結核症の土台の上に起こることがあることを、はつきり示したことで興味がある。われわれは結核の治療にあたつては、このような事実のあることに思い

をいたし、結核菌が消失すればといったことだけで安心することなく、残存した肺病巣に対しても一工夫ありたいものであるし、残存病巣がさけられない場合には、非定型抗酸菌症、その他の続発症の起こりうる可能性のあることに十分気を配る必要があろう。なおこいらいで、結核症の化学療法のあり方を再検討する必要があるのではないだろうか。

5. 結 論

患者喀痰中の結核菌消失の約3年半後に非定型抗酸菌を長期にわたつて排出した一例を報告する。患者は■■■■氏、68才、♂である。初回入院時は、X線写真は、 rH_2 で小さな空洞と肺線維症を認めた。また高度の肺気腫を合併していた。喀痰中には定型的な結核菌を証明した。入院2年間の化学療法により結核菌は消失し、軽快して退院した。

退院2年後に喀痰中に再び抗酸菌を認め、空洞が大きくなつたので再入院した。この菌は光非発色性菌に一致する抗酸菌であつた。入院、1年半以上の化学療法にかかわらず、非定型抗酸菌は依然として常に無数に証明され、X線写真も一般症状も不変である。患者はなお入院加療中である。この例は肺結核症の基礎疾患のうえに、非定型抗酸菌症が成立したことを、はつきり示したことで興味がある。

(この例は昭和41年4月、日本結核病学会、胸部疾患学会合同の関東地方会において発表した。)

文 献

- 1) 重松逸造・志毛た子・田中四郎・飯田成美・松本勇・松谷功：文部省科学研究費「結核類似疾患の疫学と臨床」研究委員会報告、1966。