

本邦における非定型抗酸菌症の臨床的研究

第1報 非定型抗酸菌症の診断基準について

須 藤 憲 三

名古屋大学医学部第一内科教室 (指導 日比野進教授)

受付 昭和 40 年 12 月 23 日

CLINICAL STUDIES ON DISEASE CAUSED BY UNCLASSIFIED MYCOBACTERIA IN JAPAN*

Part I: Diagnostic Criteria for Disease Caused by Unclassified Mycobacteria

Kenzo SUDO

(Received for publication December 23, 1965)

In order to establish the diagnostic criteria for the disease caused by unclassified mycobacteria, detailed clinical and bacteriological investigations were made on 189 patients discharging unclassified mycobacteria in Japan. Analysis was made on the following factors: frequency of bacilli discharge; number of colonies; isolation and identification of bacilli from resected lung; relation between bacilli discharge and clinical course; skin reaction with tuberculin prepared from unclassified mycobacteria, and discharge of the human type bacilli.

Based on the analysis made on the factors mentioned above, the diagnostic criteria for this disease were established as follows:

Major Criteria

- I) Repeated discharge (more than 4 times) of unclassified mycobacteria in a large amount (more than 100 colonies) and presence of clinical symptoms which might be caused by these bacilli.
- II) Isolation of unclassified mycobacteria from lesions and the histopathological changes due possibly to these bacilli.

Minor Criteria

- 1) Discharge of unclassified mycobacteria on several occasions (more than 4 times) or in a large amount (more than 100 colonies)
- 2) Discharge of unclassified mycobacteria coincides with the course of the disease.
- 3) Isolation of unclassified mycobacteria from certain organ or tissue, but no histopathological changes due possibly to the bacilli.
- 4) Stronger positive skin reaction to tuberculin prepared from unclassified mycobacteria than that from human type tuberculin.

When one of the two Major Criteria or three of the four Minor Criteria are existing, such cases may be diagnosed as the disease caused by unclassified mycobacteria.

* From 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

I. 緒 言

Buhler & Pollak¹⁾ (1953), Timpe & Runyon²⁾ (1954) あるいは染谷³⁾ (1952) らによつて非定型抗酸菌 (以下非定型菌と省略) による疾患が報告されて以来、欧米あるいは日本において同様な症例が相次いで報告されており、この疾患は近時広く注目を集めてきている。

しかし、非定型菌の定義について各学者により意見の一致せざる点もあり、かつ現在この菌による疾患の感染発病の経緯も十分明らかでない。また健康者や結核患者などからしばしば非定型菌が分離される⁴⁾⁵⁾ こと、非定型菌症と人型菌結核症 (以下結核症と省略) のX線像臨床像⁶⁾、病理組織像等⁷⁾⁸⁾ がきわめて類似していることなどから、実際臨床の場において本症の診断に困難を感じる場合が少なくなく、また従来本症の診断基準が報告者によつて異なり、また本症患者と単なる非定型菌排菌者との区別も明確でない恨みがあった。

われわれは307例の非定型菌排菌者の状況を調査分析しそれに基づいて臨床的見地から新たに診断基準の設定を試みた。

II. 観察対象および調査方法

1) 1960, 1961 の2年にわたり全国 2,093 の医療施設に非定型菌排菌例の有無につきアンケート調査を行なつた。893 施設より回答が寄せられ、307 例の詳細な病歴とその排菌株を入手できた。これら菌株は Runyon の分類⁹⁾ に従つて Photochromogens (以下 Ph と略)、Scotochromogens (以下 Sc と略)、Nonphotochromogens (以下 Np と略)、Rapid growers (以下 Rg と略) の4群に分類した。

2) 当該307例中喀痰から4回以上排菌の認められた34例全部と喀痰あるいは胃液から1~3回排菌せる263例中より無作意に抽出した145例 (このうち113例は喀痰から、31例は胃液から、1例は喀痰と胃液の両方から

菌が分離された)、さらに切除肺からのみ菌が分離された2例、胸水からの2例、髄液からの3例、膿瘍よりの1例、尿よりの2例、合計189例について患者所在地に赴き主治医の協力を得て当該菌排菌者の臨床的所見に関する綿密な調査を行なつた。

3) これら189例について非定型菌排菌回数、コロニー数、病巣より同一菌証明の有無、非定型菌排出時期と病態の動きとの関係、人型結核菌排菌の有無、ツ反応などを調査し、その間の関係を検討した。

4) 現地調査189例中実施可能であつた78例に対して排菌と同一グループの非定型菌精製ツベルクリン π ¹⁰⁾ を使用してツ反応を行なつた (対照としては等力価の $H_{37}Rv-\pi$ を同時に接種した)。実施方法としては左右前腕のツ反応未実施部位に $1.5\gamma/0.1ml$ ずつ皮内接種1.48時間後に判定するもので、発赤径で $10 \times 10mm$ 以上反応したものは陽性とみなし、また対照より発赤径で25%以上大きいとき $H_{37}Rv-\pi < \text{非定型菌}-\pi$ 、その逆を $H_{37}Rv-\pi > \text{非定型菌}-\pi$ 、その中間を $H_{37}Rv-\pi \approx \text{非定型菌}-\pi$ とした¹¹⁾。これら各グループの π は P_{16} 株¹⁾ (Ph)、石井株⁹⁾ (Sc)、および蒲生株¹²⁾ (Np) から調製された (武谷による) ものである。「非定型抗酸菌感染の疫学的研究」班より分与された)

III. 観察成績

1) 現地調査対象189例の性別は男127例、女62例、年齢は20才以下8例、21~40才105例、41才以上76例である。また菌グループ別ではPh1例、Sc153例、Np33例、Rg2例であつた。

2) 喀痰あるいは胃液より非定型菌を分離した179例について排菌回数別に観察すると (表1)、排菌時期と病態の動きが関連するものは1回排菌例106例中8例 (7.6%)、2回排菌例29例中3例 (10.3%)、3回排菌例10例中2例 (20%)、4回排菌例4例中3例、5回排菌例4例中2例、6~7回排菌例7例中6例、8回以上排菌

Table 1. Relation between Frequency of Unclassified Mycobacteria (U.M.) Discharge in Sputum or Gastric Lavage and Other Factors

Frequency of U.M. discharge in sputum	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Maximum number of colonies on culture			Tubercle bacilli		Type of U.M.				Tuberculin reaction		
		not coincidentally	Coincidentally	1	2~99	100~	+	-	Ph	Sc	Np	Rg	$H_{37}Rv > U.M.$	$H_{37}Rv \approx U.M.$	$H_{37}Rv < U.M.$
1	106	98	8	64	41	1	70	36	0	104	1	1	38	2	3
2	29	26	3	13	15	1	15	14	0	24	5	0	9	0	0
3	10	8	2	1	5	4	5	5	0	6	4	0	3	0	0
4	4	1	3	0	0	4	1	3	0	0	4	0	0	0	1
5	4	2	2	0	2	2	2	2	0	2	2	0	0	1	0
6~7	7	1	6	0	1	6	2	5	0	4	3	0	1	2	1
8~	19	3	16	0	2	17	3	16	0	4	14	1	2	1	6

Notes : U.M. : Unclassified mycobacteria
Np : Nonphotochromogens

Ph : Photochromogens
Rg : Rapid growers

Sc : Scotochromogens

例19例中16例(84.2%)であり、4回以上排菌例において有意の差(P<0.01)をもつて病態の動きと関連するものが多い。

なお病態の動きと排菌が関連するとは疾患の当初に排菌があり、病状好転に従つて排菌が止まるとか、病症悪化時に排菌があるとかを意味する。排菌コロニー数については排菌3回までは100コロニー以下が大部分で1~3回排菌の141例中100コロニーをこすものは7例(5.0%)にすぎないが4回以上排菌例になると34例中29例(85.3%)が100コロニー以上の大量排菌をしている。人型結核菌排菌の有無については1~3回排菌例には人型結核菌を排菌したことがある症例が多数含まれているが、4回以上排菌例になると人型菌を排菌したものが少なくなる傾向がある。菌グループについては3回以下排菌例中にはScが多く4回以上排菌例になるとNpが多くなる。

ツ反応については3回以下排菌例では55例中50例(91.0%)がH₃₇Rv-π>非定型菌-πであるが4回以上になるとH₃₇Rv-π>非定型菌-πのものは20.0%で53.3%はH₃₇Rv-π<非定型菌-πであつた。

また4回以上排菌例中には病巣より同一菌が証明された症例全5例が含まれている。

すなわち排菌4回以上と3回以下では病態の動きと排菌時期との関連性、排菌コロニー数、人型結核菌排菌の有無、菌グループ、ツ反応、病巣より同一菌の証明という各項目につき有意の差(P<0.01)がある。

3) 排菌コロニー数別でこれらの症例を観察すると表2に示すように99コロニー以下の症例では排菌が病態

の動きと関連するものが少なく、排菌回数も1~3回のもが多く人型結核菌を排菌したことのあるものが多いが、100コロニー以上の大量排菌例になると35例中28例(80%)が病態の動きと関連し、29例(82.8%)が4回以上の頻回排菌をしており、人型結核菌を排菌したことのあるものは7例(20.0%)のみで、その他に菌グループはNpが多く、ツ反応ではH₃₇Rv-π<非定型菌-πのものが16例中8例(50.0%)あり、各項目において100コロニー以上の症例と1~99コロニーの症例との間に統計学的に有意差(P<0.01)が認められた。なお100コロニー以上の排菌例中には病巣より同一菌が証明された全5例が含まれている。

4) 切除肺から同一菌を証明したという条件に注目すると表3のように喀痰あるいは胃液からのみ菌の分離された174例中には排菌が病態の動きと関連しないもの、排菌回数3回以内のものあるいはコロニー数が99以下のものが多数含まれており、人型結核菌を排菌したのも多いが、喀痰と切除肺の両方から菌の分離された5例は全例排菌が病態の動きと関連し、排菌回数は4回以上、コロニー数は100以上、結核菌は認められたことなく両者の間に明らかに差(P<0.05)がある。その他ツ反応については前者においてH₃₇Rv-π<非定型菌-πのものが66例中9例(13.6%)であるが後者では4例中2例がH₃₇Rv-π<非定型菌-πである。

5) ツ反応成績別に観察すると表4のごとくH₃₇Rv-π≠非定型菌-πであつた59例においては排菌が病態の動きと関連するもの10例(16.9%)、4回以上排菌例は7例(11.9%)、100コロニー以上排菌例は8例(13.6

Table 2. Relation between Number of Colonies and Other Factor

Maximum no. of colonies	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Frequency of U.M. discharge		Tubercle bacilli		Type of U.M.				Tuberculin reaction		
		Not coincidentally	coincidentally	1~3	4~	+	-	Ph	Sc	Np	Rg	H ₃₇ Rv> U.M.	H ₃₇ Rv≡ U.M.	H ₃₇ Rv< U.M.
1	78	74	4	78	0	50	28	0	77	1	0	32	1	2
2~10	43	39	4	41	2	25	18	0	36	6	1	14	1	1
11~50	15	12	3	12	3	9	6	0	13	2	0	2	0	0
51~99	8	7	1	8	0	7	1	0	8	0	0	1	0	0
100~	35	7	28	6	29	7	28	0	10	24	1	4	4	8

Notes: Same to Table 1.

Table 3. Relation between Specimens Used for Isolation of U.M. and Other Factors

Specimens used for isolation	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Frequency of U.M. discharge		No. of colonies		Tubercle bacilli		Type of U.M.				Tuberculin reaction		
		Not coincidentally	Coincidentally	1~3	4~	1~99	100~	+	-	Ph	Sc	Np	Rg	H ₃₇ Rv> U.M.	H ₃₇ Rv≡ U.M.	H ₃₇ Rv< U.M.
Sputum or gastric lavage	174	139	35	145	29	144	30	98	76	0	142	30	2	52	5	9
Resected lung and sputum	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	2	3	0	1	1	2

Notes: Same to Table 1.

Table 4. Relation between Results of Tuberculin Reaction and Other Factors

Tuberculin reaction	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Frequency of U.M. discharge		No. of colonies		Specimens used for isolation		Tubercle bacilli		Type of U.M.			
		Not coincidentally	Coincidentally	1~3	4~	1~99	100~	Sputum or gastric-lavage	Resected lung and sputum	+	-	Ph	Sc	Np	Rg
H ₃₇ Rv-π>U.M.-π	53	47	6	50	3	49	4	52	1	27	26	0	48	5	0
H ₃₇ Rv-π=U.M.-π	6	2	4	2	4	2	4	5	1	3	3	0	3	3	0
H ₃₇ Rv-π<U.M.-π	11	3	8	3	8	3	8	9	2	2	9	0	5	6	0

Notes : Same to Table 1.

Table 5. Relation between Coincidence of U.M. Discharge with Clinical Progress and Other Factors

Discharge of U.M. and clinical progress	No. of cases	Frequency of U.M. discharge		No. of colonies				Tubercle bacilli		Type of U.M.				Tuberculin reaction		
		1~3	4~	1	2~10	11~99	100~	+	-	Ph	Sc	Np	Rg	H ₃₇ Rv>U.M.	H ₃₇ Rv=U.M.	H ₃₇ Rv<U.M.
Not coincidentally	139	132	7	74	39	19	7	95	44	0	127	11	1	47	2	3
Coincidentally	40	13	27	4	4	4	28	3	37	0	17	22	1	6	4	8

Notes : Same to Table 1.

Table 6. Relation between Type of U.M. and Other Factors

Type of U.M.	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Frequency of U.M. discharge		Maximum number of colonies		Tubercle bacilli		Tuberculin reaction		
		Not coincidentally	Coincidentally	1~3	4~	1~99	100~	+	-	H ₃₇ Rv>U.M.	H ₃₇ Rv=U.M.	H ₃₇ Rv<U.M.
Ph	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sc	144	128	17	134	10	134	10	88	56	48	3	5
Np	33	11	22	10	23	9	24	9	24	5	3	6
Rg	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Notes : Same to Table 1.

Table 7. Relation between Frequency of U.M. Discharge and Other Factors among Cases Discharging Scotochromogen Type Bacilli

Frequency of U.M. discharge	No. of cases	Discharge of U.M. and clinical progress		Maximum number of colonies			Tubercle bacilli		Tuberculin reaction		
		Not coincidentally	Coincidentally	1	2~99	100~	+	-	H ₃₇ Rv>U.M.	H ₃₇ Rv=U.M.	H ₃₇ Rv<U.M.
1	104	96	8	63	39	1	68	36	38	2	3
2	24	23	1	11	10	1	14	10	7	0	0
3	6	5	1	1	3	2	3	3	3	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	2	1	1	0	2	0	1	1	0	0	0
6~	8	2	6	0	2	6	2	6	0	1	2

Notes : Same to Table 1.

%)であり、30例(50.8%)に人型結核菌の排菌があつた。一方 H₃₇Rv-π<非定型菌-πの11例では8例(72.7%)の排菌が病態の動きと関連し、8例(72.7%)が排菌4回以上かつコロニー数100コ以上であり、人型結核菌を排菌したことがあるものは2例(18.2%)にすぎず、H₃₇Rv-π=非定型菌-πの59例との間に菌グループ別を除く各項目について有意差(P<0.05)が認められた。

6) 病態の動きとの関連性を中心にして整理してみると表5のごとく排菌回数4回以上の症例は病態の動きと関連しない139例中に7例(5.0%)、関連する40例中に27例(67.5%)あり、100コロニー以上の排菌例は関連しないものに7例(5.0%)、関連するものに28例(70%)含まれている。また人型結核菌排出のあつた症例は関連しないものに68.3%、関連するものに7.5%、ソ反応が H₃₇Rv-π<非定型菌-πであつた症例は関連

しないものに 5.8%, 関連するものに 44.5% あり各項目の差は統計学的に有意 ($P < 0.05$) であった。

7) 菌グループ別には表6のごとく Ph, Rg 排菌例がはなはだ少なく大部分は Sc と Np 排菌例である。Sc 排菌例においては Np におけるよりも 4 回以上排菌例, 100 コロニー以上排菌例, 排菌が病態の動きと関連する症例, あるいは人型結核菌を排菌したことの無い症例の占める割合が低い。しかしながら Sc 排菌例において排菌回数別について検討すると (表7), 病態の動きとの関連性, 排菌コロニー数, 人型結核菌排菌の有無, ツ反応等の各項目につき 1~3 回排菌と 4 回以上排菌の両群の間に差がある。また以下同様に Sc 排菌例でも Np 排菌例でも 4 回以上と 3 回以下排菌例, 100 コロニー以上と以下排菌例, 病態の動きと関連する群としない群の間にそれぞれ差が認められた。

IV. 非定型抗酸菌症の診断基準の設定

非定型菌症の臨床像, 病理組織像には結核症と区別しにくい多くの点が存在する。非定型菌が分離されても, この菌がいわゆる健康者や結核患者からしばしば分離されること, またこの菌の Virulence が一般に弱く, したがって感染や発病を起こす危険率が低いということを考慮すれば単に排菌があつたということのみにより, この菌による疾患が成立していると考えすることは困難であり, Jenkins¹³⁾, Corpe¹⁴⁾などは診断の重要な条件として頻回大量排菌をあげている。

しかし実際の臨床においては排菌回数やコロニー数についてみてもどの程度の排菌を該疾患 Screening のための一応の目安とするかが問題である。

そこで各排菌例について排菌回数, コロニー数, 病巣より同一菌証明の有無, 排菌時期と病態の動きとの関係, 人型結核菌排菌の有無, ツ反応など診断の参考になる諸因子を検討した結果, 排菌 4 回以上と排菌コロニー数 100 コロニー以上の症例中には非定型菌症の成立を考えうる症例が多いことが判明した。

また非定型菌症を考慮するとき排菌量の問題のみでなく, 排菌時期が病態の動きと密接に関連しているか否かも重視しなければならない。

非定型菌が病巣より証明されたり, あるいは自然界の抗酸菌が混入する機会の少ないと思われる髄液, 胸水, 腹水等より分離されれば非定型菌症診断の有力な根拠となるが, さらにその菌に関連する病理組織学的変化が伴って証明されればより確かとなる。

非定型菌ツ反応は本菌による感染を発見する有力な手段であるが, 感染しても菌の Virulence が低いため発病するものが少ないことは当然である。また人型結核菌を含めて各種の抗酸菌の間には共通抗原が存在することが認め¹⁵⁾られており, さらに人型結核菌と非定型菌の重

感染の場合には反応が複雑となり, その鑑別が困難となる¹⁶⁾。わが国においては結核の侵淫度が高いことを考慮すればツ反応のみで診断の決め手にするのはできない。

Jenkins¹³⁾は本症診断基準の一つに菌グループを取り上げ, Ph かあるいは Np の場合臨床的意義が高いとしている。わが国においては Ph, Rg 排菌例が少ないため, われわれの検討は Sc と Np 排菌例を主な対象として行なわれたものであるが, Sc においても 4 回以上の頻回排菌, 100 コロニー以上の大量排菌および病態の動きとの関連性が重要であるという原則が成立することを認めた。

われわれは上述した各項目の成績を分析総合して次のとき非定型抗酸菌症診断基準を設定した。

1. Major Criteria

1) 非定型菌を頻回大量に排出し, その菌と密接に関連すると考えられる病巣または症状が認められる症例。

2) 非定型菌を病巣より証明しその菌に由来すると思われる病理組織変化が存在する症例。

2. Minor Criteria

1) 非定型菌を頻回, あるいは大量に排出する。

2) 非定型菌の排出が病態の動きと関連する。

3) 非定型菌を病巣より証明するが病理組織学的裏づけの不十分な場合。

4) 非定型菌ツベルクリンによるツ反応が陽性 (発赤で 10×10 mm 以上), かつ人型結核菌ツ反応より大 (25% 以上) である場合。

Major Criteria は 1), 2) のいずれを満足しても非定型菌症とする。Minor Criteria は 3 項目を満足すれば非定型菌症とする。

この基準では頻回とは 4 回以上, 大量とは 100 コロニー以上とする。

注意 1. この診断基準において頻回大量を 4 回, 100 コロニー以上としたのはすでに述べた理由による。したがって当然 4 回, 100 コロニーという数字は決定的な意義をもつものではない。

またこの診断基準を満足する症例以外に軽症型あるいは不全型が存在する¹⁷⁾と考えられるので注意を要する。

2. 人型結核菌の排菌のある例に非定型菌の排菌がある場合をいかに取り扱うかということは临床上重要な問題であり, 人型結核菌が現在までに一度でも陽性になった症例は非定型菌症から除外すべきであると考えている人¹⁸⁾もある。実際問題として人型結核菌が一度でも排菌されたことがあれば, その症例の病変や症状は人型結核菌とまず結びつけて考えるべきであり, 毒力の弱い非定型菌の影響がどの程度病巣, または症状と関連しているかを判定することは困難となる。したがって実際には臨床合併症という症例はきわめてまれとなるのである。

3. Np 排菌例については Sc 排菌例に比して頻回大

量排菌例が多く注意を要する。

V. 総 括

従来の非定型抗酸菌症診断基準は必ずしも明確ではないのでわが国における非定型菌排出者の臨床的観察から本症診断基準の設定を試みた。

わが国全国にわたる非定型菌排出者 189 例の現地調査を行ない、各症例について排菌回数、コロニー数、排出時期と病態の動きとの関係、病巣より同一菌証明の有無、人型結核菌排菌の有無、非定型菌の反応、菌グループ等非定型菌症診断に関与する諸因子を検討した結果、これら諸因子は相互に関連し合っていることが認められ、これらを分析総合して非定型菌症診断基準を設定した。

終りにご協力をいただいた全国の各医療施設の諸先生に深謝します。またご懇切なるご指導を賜わった恩師日比野進教授に衷心より謝意を表します。

本論文の要旨は第 37～39 回日本結核病学会総会で発表した。

文 献

- 1) Buhler, V. B. et Pollak, A : Am. J. Clin. Path., 23 : 363, 1953.
- 2) Timpe, A. et Runyon, E. H. : J. Lab. Clin. Med., 44 : 202, 1954.
- 3) 染谷四郎 他 : 日本細菌学雑誌, 7 : 605, 1952.
- 4) Edwards, L. B. et Palmer, C. E. : Am. Rev. Resp. Dis., 80 : 747, 1959.
- 5) 野沢儀一 : 新潟医学会雑誌, 67 : 1953.
- 6) Christianson, L. C. et Dewlett, H. J. : Am. J. Med., 29 : 980, 1960.
- 7) Corpe, R. F. et Stergus, I. : Am. Rev. Resp. Dis., 87 : 289, 1963.
- 8) 青木正和 他 : 結核, 39 : 172, 1964.
- 9) Runyon, E. H. : Med. Clin. of N. Amer., 43 : 273, 1959.
- 10) Takeya, K. et Mifuchi, I. : Enzymologia, 16 : 366, 1954.
- 11) 青木国雄 他 : 胸疾, 7 : 536, 1963.
- 12) 松村寿夫 他 : 臨床と研究, 37 : 1705, 1959.
- 13) Jenkins, D. E. : Bull. Inter. Union against Tbc., 29 : 295, 1959.
- 14) Corpe, R. F., Runyon, E. H. et Lester, W. : Am. Rev. Resp. Dis., 87 : 459, 1963.
- 15) 戸田忠雄 他 : 医学と生物学, 35 : 212, 1955.
- 16) Smith, D. T. et Johnson, W. W. : Am. Rev. Resp. Dis., 90 : 899, 1964.
- 17) 山本正彦 他 : 胸疾, 7 : 546, 1963.