

## 外来患者における非定型抗酸菌の検出と非定型抗酸菌症の治験

山 口 智 道

結核予防会第一健康相談所

豊 原 希 一

結核予防会結核研究所

受付 昭和42年5月4日

### STUDIES ON DISCHARGE OF ATYPICAL MYCOBACTERIA FROM AMBULATORY PATIENTS AND TREATMENT OF PULMONARY DISEASE CAUSED BY ATYPICAL MYCOBACTERIA (SO-CALLED ATYPICAL MYCOBACTERIOSIS)\*

Tomomichi YAMAGUCHI and Mareichi TOYOHARA

(Received for publication May 4, 1967)

As shown in Table 1, cultivation of 7,098 sputa, 30,087 laryngeal swabs and 17 gastric lavages were carried out in the 3 and a half years' period, from January 1963 to June 1966, at the Daiichi Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association. Among them, 116 strains of atypical mycobacteria (0.31%) were detected. From sputa, 78 strains of atypical mycobacteria (1.1%) were found. The number of patients was 61, among whom 53 cases discharged atypical mycobacteria only one time, 4 cases two times, and each of the remaining cases discharged three times, four times, thirteen times, and thirty-five times, respectively.

On the three patients who discharged atypical mycobacteria more than four times, the bacteriological and clinical studies were made.

#### 1. Bacteriological study.

The strain Wakamatsu, the strain Chikira and the strain Manoi A were non-photochromogens, and another strain Manoi B was scotochromogen. The biological characters of each strain are shown in Tables 2, 3, 4 and 5.

#### 2. Clinical study.

Case 1: Wakamatsu, 33 years, male. The clinical course is shown in Fig. 1. The intradermal reactions by four kinds of tuberculin prepared from four different strains of mycobacteria were tried. In this case, the intradermal reaction by H<sub>37</sub>Rv  $\pi$  was the strongest. As seen in Fig. 1, the discharge of atypical acidfast bacilli was reduced remarkably by the use of EB.

Case 2: Chikira, 49 years, male. The clinical course is shown in Fig. 2. The intradermal reactions by four kinds of tuberculin  $\pi$  were tried in the same way as in the first case. In this case, the intradermal reaction by Gamo  $\pi$ , non-photochromogen, was the strongest.

Though the therapeutic effect was not proved by the combined use of SM, INH and PAS, the discharge of atypical mycobacteria was reduced by the combined use of EB, CS and INH.

Case 3: Manoi, 35 years, male. The clinical course is shown in Fig. 3. This patient discharged atypical mycobacteria four times. At the third time, he discharged scotochromogenic mycobacteria, and at the fourth time the mixed population of non-photochromogen and scoto-

\* From the Daiichi Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kanda Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan.

chromogen was found.

By the combined use of EB, INH and CS, the discharge of bacilli converted to negative. As seen in the result of sensitivity test, every strain was resistant to EB, but it is interesting that EB was effective clinically in spite of reduced sensitivity in vitro. Though it is impossible to deny the effect of the drugs combined with EB, it may be thought that EB is useful for atypical mycobacteriosis, as the redischage of bacilli was seen when the given dosis of EB was reduced.

肺結核外来患者の喀痰または喉頭粘液の培養のさいにみられる非定型抗酸菌の検出率について検討し、また非定型抗酸菌症と思われる 3 例に Ethambutol (以下 EB) を使用し知見を得たので報告する。なおここでいう非定型抗酸菌とは結核菌に似て非なる抗酸菌であり、その中には抗酸性雑菌も含まれている可能性もある。

1. 方 法

1) 分離方法：喀痰および喉頭粘液は 4% NaOH で処理したのち、3% 小川培地に培養した。胃液は 20% NaOH で処理した後、同様に 3% 小川培地に培養した。なお、胸水、尿の培養については今回の調査から除いた。

2) 同定検査：結核菌の集落とは考えられない抗酸菌集落を 30 コ以上 3 回以上検出された 3 例につき分離菌の生物学的性状をナイアシンテストをはじめとし種々なる面から検討し同定を起こなつた。

3) 症例の観察：非定型抗酸菌を大量、頻回に排出した 3 例の臨床経過を追うとともに EB を含む化学療法を施行し、その臨床効果を観察した。3 例のうち 2 例 (■, ■) は non-photochromogen, 他の 1 例 (■井) は 4 回 排 菌 中 2 回 non-photochromogen, 1 回は scotochromogen, 1 回は non-photochromogen と Sco-tochromogen が混在していた。

2. 成 績

1) 非定型抗酸菌の検出率 (表 1)

昭和 38 年 1 月から昭和 41 年 6 月までの 3 年半の間に行なつた喀痰培養は 7,098 件、喉頭粘液培養は 30,087 件、胃液培養は 17 件であつた。非定型抗酸菌の検出率は表 1 のごとく総数 116 株 0.31% であつた。しかし非定型抗酸菌の検出率は検体の種類によつて大きな差があり、喀痰では 7,098 件中 78 株 1.1%, 喉頭粘液では 30,087 件中 38 株 0.12%, 胃液では 17 件中非定型抗酸菌は分離されなかつた。年度

別にも差があり喀痰では 0.54% ないし 1.73%, 喉頭粘液では 0.05% ないし 0.17% であつた。

116 株の非定型抗酸菌を排出した患者数は全部で 61 例であり各患者ごとの排菌回数をみると 53 例は 1 回のみ、

Table 1. Prevalence ratio of Atypical Mycobacteria from Various Specimens among the Ambulatory Patients

		Sputum	Laryngeal swab.	Gastric lavage	Total
1963	A	1,869	7,894	9	9,862
	B	10	4	0	14
	%	0.54	0.05	0	0.14
1964	A	2,081	8,688	7	10,776
	B	36	12	0	48
	%	1.73	0.14	0	0.45
1965	A	1,988	8,965	1	10,954
	B	18	15	0	33
	%	0.91	0.17	0	0.30
1966 (Jan. ~ June)	A	1,160	4,450	0	5,610
	B	14	7	0	21
	%	1.21	0.16	0	0.37
Total	A	7,098	30,087	17	37,202
	B	78	38	0	116
	%	1.1	0.12	0	0.31

A : Number of cultured materials

B : Number of strains of atypical mycobacteria

Table 2. Biological Characters of Each Strain (1)

Strain	Characters of colonies	Speed of growth (37°C) (1% Ogawa's media)	Range of temperature of growth			Growth on common agar media
			22°C	37°C	45°C	
■	S form : yellow-pale non-photochromogen	7 days (-)	+	■	■	Slightly grown
■	S form : yellow-pale non-photochromogen	5 days (+)	■	■	■	Slightly grown
■ A	S form : yellow-pale non-photochromogen	7 days (-)	-	■	■	-
■ B	S form : orange scotochromogen	7 days (-)	-	■	■	-

4例は2回で3回, 4回, 13回, 35回  
 排菌しているものが各1例であつた。  
 このうち4回以上排菌したものを今回  
 の研究対象とした。

2) 細菌学的観察

非定型抗酸菌症と考えられる3例の  
 うち2例(●, ●)からくり返  
 し分離された菌株はそれぞれ同一菌,  
 他の1例(●井)から分離された菌株は non-photo-  
 chromogen と scotochromogen の2種類の菌からなつ  
 ていたので, これらをそれぞれ●株, ●株, ●  
 ●A株(non-photochromogen), ●●B株(scotochro-  
 mogen) とよび各菌株の細菌学的諸性状につき観察し  
 た。細菌学的諸性状を表2, 3, 4, 5に示す。紫外線  
 による抗酸性の減弱は室橋の方法<sup>1)</sup>, 硝酸塩還元酵素反応  
 および Amidase 反応は Boenicke の方法<sup>2)</sup>によつた。  
 non-photochromogen の一般的性質として 45°C では発  
 育しないといわれるが, ここに分離した菌株はすべて  
 45°C によく発育した。しかしその他の性状からみると  
 ●株, ●●A株は M. avium に類似した菌といえよ  
 う。また●●株は菌接種後5日で培地上に集落を認  
 め, 発育はかなり速く抗酸性雑菌に近い性状をもつもの  
 といえよう。

以上の所見から, これらの菌株は非定型抗酸菌のパ  
 ターンに一致する。

3. 非定型抗酸菌症と思われる症例の臨床経過

症例 1. ● 83才, 会社員

家族歴, 既往歴ともに特記すべきことはない。ツ反応  
 は昭和16年陽転。

現病歴: 昭和36年10月会社の健康診断で右上肺野  
 に空洞を発見し, ただちに某療養所に入所し, SM・PAS・  
 INH の3者併用療法を受けた。検痰の結果, 36年11  
 月, 12月, 37年2月, 3月培養陽性であつたが, 4月  
 以降は毎月陰性化し, 空洞も消失し, 37年10月退院し  
 た。入院時の耐性検査の成績は SM 1r 完全耐性, PAS  
 10r 不完全, INH 1r 不完全耐性であつた。退院後も  
 INH・PAS を続けていたが, 勤務の都合で38年6月よ  
 り当所に転医した。

初診時所見: 体格栄養中等度, 平熱, 脈搏正常, 胸部

Table 3. Biological Characters of Each Strain (2)

Strain	Niacin	Neutral red reaction	Cord formation	k. f. (Preis)	Change of acidfastness by ultraviolet irradiation
●	—	—	Weak	5	Decreased
●	—	—	Weak	3	Decreased
●●A	—	—	Weak	2	Decreased
●●B	—	—	Weak	2	Decreased

Table 4. Enzyme Reaction of Each Strain

Strain	●	●	A	B	
Catalase	+++	+++	+++	+++	
Peroxidase	+	+	++	+	
Nitrate reductase	+	+	±	—	
Amidase reaction (Boenicke)	Acetamide	—	—	—	
	Benzamide	—	—	—	
	Urea	—	—	—	—
	Isonicotinamide	—	—	—	—
	Nicotinamide	+++	++	++	—
	Pyrazinamide	+++	±	±	—
	Salicylamide	—	—	—	—
	Allantoine	—	±	—	—
	Succinamide	—	—	—	—
Malonamide	—	—	—	—	

打聴診異常所見なく, 赤沈1時間4, 2時間15mm, 喉  
 頭粘液培養陰性。

右肺上野に線状の硬化性陰影があり, 気管支造影で B<sub>3</sub>  
 の軽度の拡張を認める。

経過: 昭和38年6月より当所で INH 0.4g, シノ  
 ミン 2g 毎日の投与を開始した。自覚症状もなく, 検痰  
 も毎月培養陰性であつたが, 昭和39年3月鮮紅色の少  
 量の咯血があり, 咯痰培養で 20 コロニーの非定型抗酸  
 菌が分離された。このとき胸部レ線検査では変化はみら  
 れなかつたが, その後毎月の検痰で図1のように非定型  
 抗酸菌が毎月多数分離された。

各種抗酸性菌による皮内反応は H<sub>37</sub>Rv π が  $\frac{11 \times 11}{25 \times 25}$   
 で最も強く, non-photochromogen の蒲生株 π が  $\frac{7 \times 7}{18 \times 18}$ , photochromogen の P-16 π が  $\frac{5 \times 5}{13 \times 13}$ , sco-  
 tochromogen の三池 π が  $\frac{4 \times 4}{11 \times 11}$  であつた。

昭和40年7月より EB 1g, INH 0.4g 毎日の投与  
 としたところ, 8月47コロニーと20コロニー, 9月3

Table 5. Sensitivity in Vitro for Antituberculous Drugs of Each Strain

Strain	Control conc.	INH			SM		PAS		1314TH		CS		EB			KM	
		0.1	1	5	10	100	1	10	25	50	20	40	2.5	5	10	10	100
●	+++	+++	+	0	+++	+++	+++	+++	++	147	+++	0	+++	+++	++	+++	0
●	+++	+++	62	23	+++	+++	+++	+++	+++	75	0	0	+++	+++	+++	+++	0
●●A	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	0	+++	+++	++	+++	0
●●B	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	0	+++	++	0	+++	0

Media: 1% Ogawa's media, Inoculum size: 10<sup>-3</sup>mg, Conc.: mcg/ml

コロニーと陰性，10月1コロニーと次第に菌数が減少しはじめた。しかし血痰が毎日続くようになったので，11月からEBを1日0.5gとしたところ，11月2コロニーと13コロニー，12月60コロニーと菌数が増加したので，昭和41年1月より再びEB1g投与とした。菌数は1月21コロニーと陰性，2月陰性と1コロニー，3月陰性，4月陰性と4コロニー，5月1コロニーと著明に減少した。

なおEBによる副作用を考慮して，眼底，視力，視野，肝機能等について調べたが異常はなかつた。

症例2. 49才，会社員  
家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：昭和29年6月集団検診で，右肺上野に空洞を伴う浸潤を発見され，某療養所に入所した。SM・PASを6か月間，ついでINH・PASの投与を受け，昭和30年6月右上葉の区域切除を受け，昭和31年7月まで化学療法を継続した。検痰は入院時の昭和29年8月集菌陽性であつたが，培養はしなかつた。以後は塗抹，培養とも陰性であつた。その後は毎年1回検診を受け，右肺の術後の癒着と左肺に硬化性陰影のあるほかは異常なく，普通に勤務していた。

現病歴：昭和39年10月の検診のとき左第1肋間に軽度であるが悪化の疑いがあつたので，化学療法をすすめられた。

初診時所見：体格栄養中等度，平熱，脈搏正常，胸部聴診上右背上部呼吸音粗。赤沈1時間10，2時間21mm。

胸部レ線所見は左肺に第2，第3肋間に硬化性陰影のほか，左第1肋間に軽度の浸潤が認められる。右肺は切除術による肋膜癒着と，肺尖部の肋膜下に過膨張によると思われる嚢胞様，または気管支拡張様の陰影があり，気管支造影で造影剤が流入するのを認めた。

各種抗酸菌による皮内反応は non-photochromogen の菌生πによる反応が最も強く  $\frac{12 \times 10}{24 \times 16}$  で，ついで  $H_{37}Rv \pi \frac{4 \times 4}{13 \times 12}$ ，三池π  $\frac{0}{10 \times 8}$ ，P-16π  $\frac{0}{8 \times 6}$  の順であつた。

経過：昭和39年12月よりINH0.4g単独投与を開始した。39年11月の喉頭粘液培養で非定型抗酸菌

Fig. 1. Case 1. 33 years ♂ ( )

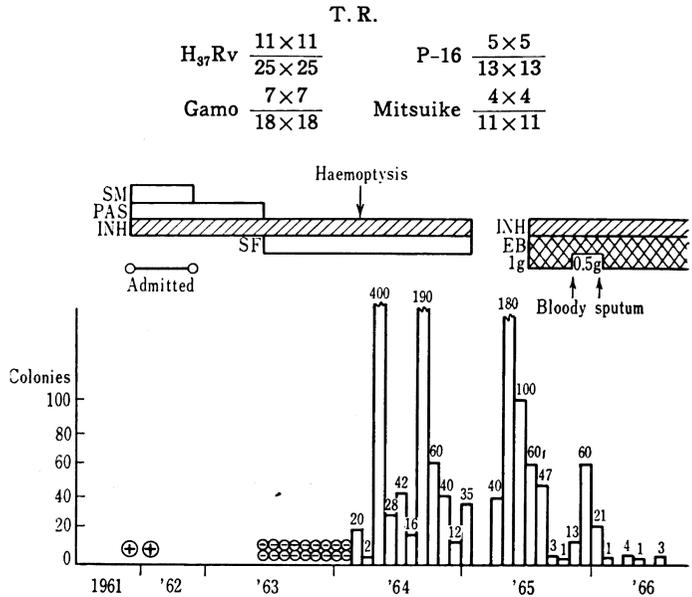
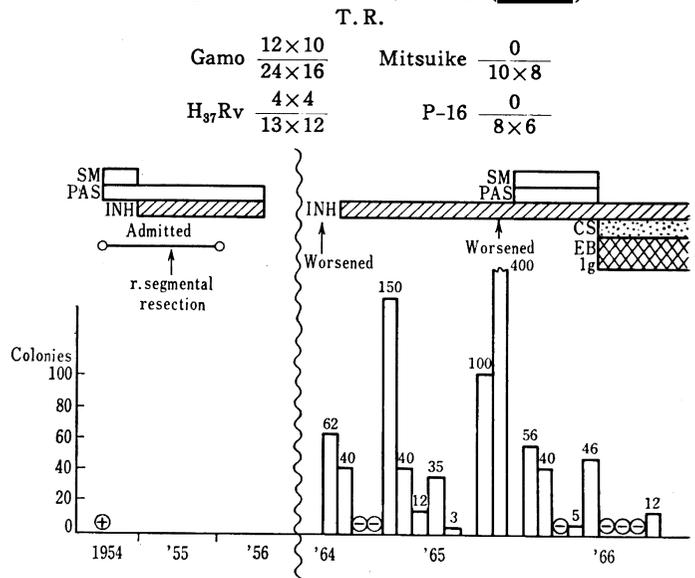


Fig. 2. Case 2. 49 years ♂ ( )



62コロニーを分離し，以後毎月の検査で図2のように非定型抗酸菌がほとんど毎月多数分離された。40年10月の胸部検査で左肺に明らかな悪化が起こつたので，SM1gずつ週2回，PAS10g毎日，INH0.4g毎日の3者併用療法を5か月間続けたが，レ線所見，非定型抗酸菌の排出とも効果がなかつた。

昭和41年4月末よりEB1日1g，CS0.5g，INH0.4gを毎日投与したところ，5月，6月，7月と排菌なく，8月12コロニー，9月3コロニー，10月，11月陰性と明らかに菌の減少を認め，レ線所見も軽度ながら改善された。なおEBによる副作用と思われるものはな

く、眼底、視野、視力とも正常、肝機能、腎機能にも異常はなかつた。

症例 3. 35 才、会社員  
家族歴：弟が肺結核に罹患し、化学療法を受けた。

既往歴：ツ反応陽転時期は不明。昭和 28 年 2 月右肺浸潤と診断されたに入院、同年 4 月に右上葉切除を受け、2 月から 5 月まで SM・PAS を使用した。昭和 29 年 5 月退院後は普通の生活をしていて異常はなかつた。

現病歴：昭和 40 年 12 月初旬咯血し、その後血痰がしばしば出るようになったので、41 年 1 月 25 日当所を訪れた。

初診時所見：体格栄養中等度、平熱、胸部聴診上右背上部呼吸音粗、ラ音聴取せず、胸部レ線所見は右第 1 肋骨先端より上方は均等影におおわれ、その中に空洞様の透亮像を認めた。41 年 1 月 3 回の連続検痰で、200 コロニー、100 コロニー、30 コロニーのいずれも非定型抗酸菌を分離した。(図 3)

止血剤を使用したか、血痰が続くので、41 年 2 月某病院に入院し、SM・PAS・INH の 3 者併用療法を受けたが、家庭の事情により 6 月 5 日退院した。入院中は 3 月に培養陽性であったが、この菌の性状については不明である。

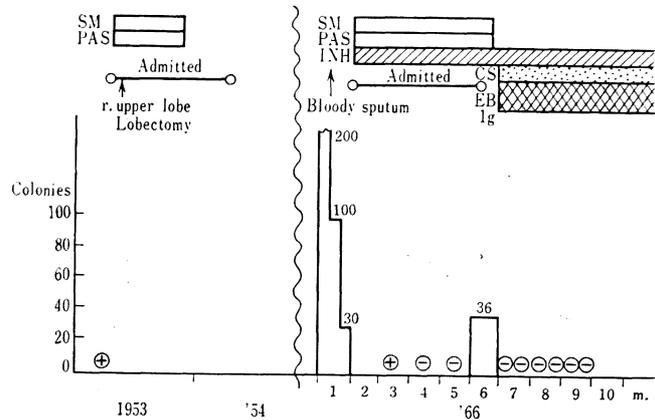
再診時所見：入院前後とも胸部理学的所見、レ線所見に変化は全くみられなかつた。気管支造影で右 B<sub>6</sub> が上方に引張られ、上方の空洞様透亮影の中に造影剤が流入するのが認められた。退院後の 6 月 23 日にも 36 コロニーの非定型抗酸菌を分離した。

経過：昭和 41 年 7 月より EB 1 日 1 g, INH 0.3 g, CS 0.5 g を毎日投与したところ、毎月 2 回の検痰で毎回菌が陰性化した。血痰も次第に減少した。眼底、視力、視野等にも変化を認めなかつた。しかし胸部レ線所見では改善はみられていない。

#### 4. 考 察

非定型抗酸菌症の疫学は結核とはなはだしく異なっている。すなわち結核症では菌の侵入により大部分のものが感染を起し、そのうちからある程度に排菌者がでるが、非定型抗酸菌では菌を検出しても必ずしも非定型抗酸菌症とはいえず、発病にいたらずに菌を排出するものも多い。結核患者または健康者からの非定型抗酸菌の分離頻度は報告者によつてかなり差がみられているが、青木ら<sup>9)</sup>は、わが国の文献にみられる陽性率をまとめ、結核患者では 0.5~2.8%, 平均 1.86% で、入院患者より外来患者に陽性率が高いことを報告している。しかしわ

Fig. 3. Case 3. 35 years ♂ ( )



れわれの調査した第一健康相談所の外来結核患者では、非定型抗酸菌の検出率は 0.31% と低かつた。これは氏家<sup>4)</sup>の 2.83%, 青木らの 1.8% とはもちろん、岡田<sup>5)</sup>の健康者における 0.7% よりも低い。

結核患者の外来治療においては、軽症でほとんど自覚症状がなく、働きながら治療を受けるものが大部分であり、毎月検痰を励行しようとするれば、勢いかなりの回数を喉頭粘液に頼らざるをえなくなる。われわれのところでも咯痰培養が 7,098 件に対し、喉頭粘液の培養が 30,087 件と約 4.2 倍に達している。しかも非定型抗酸菌の検出率は咯痰の 1.1% に対し、喉頭粘液の 0.12% と両者の間に約 10 倍の開きがみられた。したがって当所外来患者における非定型抗酸菌の検出率の低いのはもつぱら喉頭粘液培養のためであり、咯痰のみでは文献にみられる報告とはほぼ同様の検出率であつた。

症例 1 の ( ) は、最初病巣を発見し入院したときに SM・PAS・INH の 3 者に感受性の低下があり、しかも後にわれわれの所で行なつた耐性検査の成績とはほぼ同程度の低下であり、最初から非定型抗酸菌による感染である疑いが濃い。しかしツ反応は non-photochromogen の蒲生  $\pi$  より H<sub>37</sub>Rv  $\pi$  によるほうが強かつたのは興味ある点である。

症例 2 の ( )、症例 3 の ( ) はいずれも以前に肺切除術を受けており、術前に菌が排出されたことがある。このときの菌の性状は確かめられなかつたが、両例とも術後透亮影を生じ、気管支造影で造影剤の流入するのが認められている。これらはいずれも局所抵抗力の衰えたために非定型抗酸菌が再び増殖を始めたか、あるいは新たに感染を起したものと考えられる。

EB の非定型抗酸菌に対する試験管内実験について Karlson<sup>6)</sup>は non-photochromogen や scotochromogen に対しては菌株によつて発育阻止濃度により差があつたと述べている。伊藤<sup>7)</sup>は scotochromogen の石井株および同渡辺株は 10 mcg/ml でも阻止されなかつたとい

つている。合田<sup>9)</sup>らによれば、非定型抗酸菌 23 株ならびに自然界系抗酸菌 10 株に対する EB の試験管内抗菌作用は PAS, TH, CS, Tb<sub>1</sub> よりはるかに強力であり、マウスの実験的非定型抗酸菌症に対して、試験管内で発育阻止濃度が 5 mcg/ml であった場合、動物実験でも相当な効果を認めている<sup>9)</sup>。

馬場<sup>10)</sup>は非定型抗酸菌症 3 例に EB 単独または他剤との併用を試み、3 例ともに治療効果を認めたが、10 mcg 完全耐性例では排菌に対し一時的な効果に終わり、10 mcg 不完全耐性、1 mcg 不完全耐性例では陰性化した。結核予防会研究委員会<sup>11)</sup>においても 3 例中 2 例に菌陰性化し、EB の効果を認めている。

われわれの例では、          株、          株、          の non-photochromogen は 10 mcg 不完全耐性、          の scotochromogen は 5 mcg 不完全耐性であった。          は 1 mcg 不完全耐性である INH との併用を行なったのが、EB 1 g を 0.5 g にすると菌量がふえ、1 g にすると再び菌量が減少したことからみて、EB の効果があつたことは確実である。          、          はともに EB 治療 1 カ月目より菌陰性化した。CS に感受性であるので、ただちに EB の効果とはいいがたいが、EB, CS, INH の併用によつて効果が認められた。

山本、日比野<sup>12)</sup>は全国より 102 例の非定型抗酸菌症を集めたが、菌の陰性化あるいは X 線所見の改善は必ずしも、その症例の薬剤感受性とは関係なかつたことを報告している。しかし阪本<sup>9)</sup>は EB と KM の単独使用ではわずかの効果しか認めなかつたのに併用投与により著明な効果を認めている。したがつて感受性の低下しているものでも、2, 3 剤の併用によりかなりの効果を期待できると考えられるので、そのさい EB は有力な薬剤となろう。

## 5. む す び

昭和 38 年 1 月より 41 年 6 月までの結核予防会第一健

康相談所の外来結核患者の喀痰および喉頭粘液培養より分離された非定型抗酸菌は、それぞれ 1.1%, 0.12% であつた。

当所において発見した非定型抗酸菌症 3 例より分離された非定型抗酸菌の性状を検査し EB を含む薬剤による治験例を報告した。

本研究に種々ご指導を賜つた第一健康相談所本堂所長、ご校閲を賜つた結核研究所岩崎所長に深謝します。また細菌学的諸検査のうへで種々ご助言を受けた予研結核部室橋部長、国立療養所中部病院東村博士に謝意を表します。細菌学的検査を行なうにあたり、種々労をわずらわした高橋テル技師に感謝します。

なお本論文の要旨は第 70 回日本結核病学会関東地方学会で報告した。

## 文 献

- 1) 室橋豊穂・吉田幸之助：日本細菌学雑誌，20：76，1965.
- 2) Boenicke, R. : Bulletin de U. I. C. T., 32 : 13, 1962.
- 3) 青木正和・大里敏雄・工藤祐是：日本胸部臨床，25 : 814, 1966.
- 4) 氏家淳雄・木下喜親・根元儀一：結核，38 : 474, 1963.
- 5) 岡田博他：日本医事新報，—2074 : 13, 1964.
- 6) Karlson, A. G. : Am. Rev. Resp. Dis., 84 : 905, 1961.
- 7) 伊藤文雄他：日本胸部臨床，22 : 36, 1963.
- 8) 合田忠・阪本竜夫：結核，40 : 154, 1965.
- 9) 阪本竜夫・合田忠：結核，41 : 233, 1966.
- 10) 馬場真：結核，40 : 551, 1965.
- 11) 結核予防会研究委員会：日本胸部臨床，26 : 70, 1967.
- 12) 山本正彦：第 17 回医学会総会シンポジウム非定型抗酸菌症講演，1967.