

Mycobacterium intracellulare と *Mycobacterium fortuitum*
(subsp. *abscessus*) との混合感染を示した 1 例

東村道雄・水野松司・外山春雄・板坂安修
国立療養所中部病院(院長 勝沼六郎)

稲垣博一
名古屋大学医学部日比野内科教室(教授 日比野進)

受付 昭和 42 年 12 月 9 日

A CASE OF SIMULTANEOUS INFECTION OF *MYCOBACTERIUM*
INTRACELLULARE AND *MYCOBACTERIUM*
FORTUITUM (SUBSP. *ABSCESSUS*)*

Michio TSUKAMURA, Shoji MIZUNO, Haruo TOYAMA,
Yasunobu ITASAKA and Hirokazu INAGAKI

(Received for publication December 9, 1967)

A case of simultaneous infection with *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium fortuitum* (subsp. *abscessus*) is described. The patient is born in April 1927 in Aichi-Prefecture and is a married woman. She had cough and sputa in March 1966 and entered this hospital under diagnosis of pulmonary tuberculosis with a cavity in the left upper lobe. She was suspected of infection with atypical mycobacteria by growth of her bacilli on salicylate medium (Ogawa egg medium containing 0.5 mg/ml sodium salicylate (9)) and growth on all media containing antituberculous agents inspite of absence of previous treatment with antituberculous agents. By examination of the organism excreted to sputum, the organism was identified as *M. fortuitum* subsp. *abscessus*. After administration of antituberculous agents, which were considered to be ineffective according to drug resistance tests, the cavity of the left upper lobe was markedly decreased and appeared as if disappeared on a X-ray figure. In February 1967, she received resection of the left upper lobe. Result of cultivation of cavity wall and a part of lung with cavity showed growth of 36 colonies after 5 months. This organism was identified as *M. intracellulare*, but a variety showing very slow growth. It was suggested that this slow growth may be due to lack of ability to utilize many nitrogen compounds.

Course of excretion of acid-fast organism, chemotherapy applied, result of drug resistance tests, course of change of X-ray figure, tuberculin reaction, biologic and biochemical characters of the organisms isolated, and virulence for mice are shown in tables and figure.

The patient is excreting *M. fortuitum* even after the resection of the left upper lobe and is considered that the organism is infected at a site other than the cavity of the left upper lobe. From the cavity, only *M. intracellulare* was found.

It is noteworthy that even an organism belonging to a rapid grower shows very slow growth at primary isolation from sputum, but it shows rapid growth (growth at 3 days on egg media) at secondary cultures. The *M. intracellulare* isolated in this case showed very slow growth, a little slower than *M. tuberculosis*.

* From the National Sanatorium, Chubu Chest Hospital, Obu-cho, Chita-gun, Aichi-ken, Japan.

2種の非定型抗酸菌の感染例はきわめてまれで、わが国で3例の報告があるにすぎない^{1)~3)}。しかもこの3例とも Group III nonphotochromogens と Group II scotochromogens の感染例である。われわれは、Group III に属する *Mycobacterium intracellulare* (Battey organisms) と Group IV に属する *Mycobacterium fortuitum* subsp. *abscessus* の同時感染例を経験したので報告する。症例は、国立療養所中部病院に入院中の女子患者(吉田)で、さきに *M. fortuitum* 感染例として一度報告したが⁴⁾⁵⁾、その後肺切除を行なつたところ、空洞壁ホモジネートから *M. intracellulare* のみを証明した。*M. fortuitum* の排泄箇所は不明で、肺切除後も菌は排泄している。

検査方法

菌株の検査方法は既報⁶⁾によつた。また非定型抗酸菌 Group II および Group III の群内の菌の区別に有効な「glutamate をN源としたときの10種炭水化物利用パターン⁷⁾についても検討した。マウスに対する毒力検査も既報⁸⁾によつた。肺分離菌の発育は人型結核菌なみまたはそれ以上に遅かつたので、集落数の判定は、37°C 4週後に行なつた。

症 例

患者および入院時の所見

患者(■)は1927年4月愛知県生れ(40歳)の主婦で、同県知多郡上野町に生活していた。昭和41年3月、感冒様症状を呈し、喀痰が多いので受診したところ気管支拡張症といわれた。しかし、その後、微熱があり、桃色の痰を喀出したのでX線撮影を受け、左上葉に中等大の空洞が発見されたので、肺結核の診断名のもとに、手術をすすめられて国療中部病院に入院した。

昭和41年3月30日入院。身長148cm、体重54kg、胸囲95cm、平熱、血液、尿、糞に異常なし。ただ血沈は中等値61mmを示した。自覚的には少量の咳嗽、喀痰があつた。

翌3月31日の断層像で6cmの層に、左上葉に40×45mmの空洞があり、空洞壁の厚さは約5mmを示した(図1)。

入院時の喀痰検査では、Gaffky(-)、培養では4週(-)で、8週に100以上の集落を認めた。その数日後、すなわち4月6日培養の菌を用いて、間接法で耐性検査を行なつたところ、過去に抗結核剤の既往をもたないのに、ほとんどすべての抗結核剤に耐性であつた。これが主治医の注目するところとなつて研究室に精検の依頼があつた。同時に、耐性検査に組み入れてあるSS培地⁹⁾(sodium salicylate 500 mcg/mlを含む1%小川培地)に発育陽性の菌すなわち人型、牛型結核菌以外の抗酸菌

として検査室から研究室に通報があつた。しかし、この4月6日分離の菌は手違いのため棄却されて精検できなかつたので、8月から菌を新たに採取して研究室で精検することとした(分離培養に2カ月、間接法耐性検査に1カ月半を要し、菌の異常に気づいたのは7月半ばであつた)。

8月4日の喀痰はGaffky IV号であつたので、分離培養が期待されたが4週(-)で不思議に思われたが、8週にいたつて4コロニーの発育を認めた。この菌を精検した結果、*M. fortuitum* subsp. *runyonii* (subsp. *runyonii* は後に subsp. *abscessus* と呼称変更した) と同定された⁴⁾。

経 過

以後、排菌の推移、薬剤耐性検査結果、化学療法、X線像の推移は、表1、表2、表3、図1に示すとおりである。その後、分離された菌株の同定結果もすべて同じで、いずれも *M. fortuitum* subsp. *abscessus* と同定された。この菌の排泄を6回確認したので、本例を *M. fortuitum* subsp. *abscessus* (以下 *M. fortuitum* と呼ぶ) の感染例と考えた。

この間、化学療法は耐性検査の結果からすれば無効と思われる治療を行なつたにもかかわらず、空洞は縮小

Table 1. Course of Excretion of Acid-fast Organisms

Date	Smear (Gaf-fky No.)	No. of colonies in culture		Date	Smear (Gaf-fky No.)	No. of colonies in culture	
		4w	8w			4w	8w
31 III '66	—	0	+	4 XI '66	—	1	1*
1 IV '66	—	2	2	7 XI '66	—	0	0
2 IV '66	III	+	+	8 XI '66	—	0	0
6 IV '66	—	0	10	9 XI '66	—	0	0
13 V '66	—	0	0	28 XI '66	—	0	0
6 VI '66	—	0	0	29 XI '66	—	0	0
5 VII '66	—	0	0	30 XI '66	—	0	0
4 VIII '66	III	0	4*	6 XII '66	—	0	0
5 IX '66	—	0	1*	5 I '67	—	0	0
6 X '66	—	0	1*	6 II '67	—	0	0
21 X '66	—	0	0	3 III '67	—	0	0
24 X '66	—	0	0	9 III '67	—	0	0
25 X '66	—	0	0	10 III '67	—	0	0
26 X '66	—	0	0	6 IV	—	0	0
27 X '66	III	0	2*	1 V '67	—	0	0
28 X '66	—	0	0	6 V '67	—	0	1*
29 X '66	—	0	0	7 VII '67	—	0	2*
31 X '66	—	0	4*	4 VIII '67	—	0	0
1 XI '66	—	0	0	1 IX '67	—	0	0
2 XI '66	—	0	0	5 X '67	—	0	0

Number of colonies was observed at 4 weeks and 8 weeks.
*: Identified as *Mycobacterium fortuitum* subsp. *abscessus*.
+: More than 100 colonies.

Table 2. Drug Susceptibility of Acid-fast Organisms Occurring in Sputum of Patient (M. fortuitum subsp. abscessus)

Drug concentration	Growth				
	6 April 1966	4 August 1966	5 September 1966	6 October 1966	6 June 1967
Control (no drug)	++	+++	+++	+++	+++
SM 20 mcg/ml	+	+++	+++	+++	+++
PAS 1 mcg/ml	++	+++	+++	+++	+++
INH 0.1 mcg/ml	++	+++	+++	+++	+++
KM 100 mcg/ml	+	+++	+++	+++	+++
TH 25 mcg/ml	-	+++	+++	+++	+++
CS 40 mcg/ml	+	+++	+++	+++	+++
EB 2.5 mcg/ml	++	+++	+++	+++	+++

Drug resistance tests were performed by an indirect method, in which was used Ogawa egg medium (1% KH₂OH medium).

Date is the date on which the test organism was isolated. SM=dihydrostreptomycin sulfate, PAS=sodium p-aminosalicylate, INH=isoniazid, KM=kanamycin sulfate, TH=ethionamide, CS=cycloserine, EB=ethambutol

Table 3. Chemotherapy Applied

Period	Chemotherapy
April 1966~August 1966	SM·PAS·INH
Sept. 1966~Jan. 1967	KM·TH·CS
Feb. 1967~June 1967	KM·PAS·INH
July 1967~	SM·PAS·INH

SM: 2g weekly PAS: 8g daily INH: 0.3g daily
 KM: 4g weekly TH: 0.4g daily CS: 0.5g daily

し、10月には不定型の均等影となつて空洞像を認め難くなった。

そこで、10月から11月にかけて連続検痰を行なつたが、排菌は11月4日の1コロニーを最後として消失したかにみえた(表1)。

以上のように比較的良好的経過をとつたため手術の適否に迷いはあつたが、病原菌が抗結核剤耐性の M. fortuitum であること、なお左上葉に均等影を残すことを考慮し、左上葉切除を行なうことを決定した。

昭和42年2月の手術前の検査は、赤血球数434万、血色素ザリー 92%、白血球数5,600、BSP 2%、高田・荒反応4本、肺活量2,200ml、1秒率70%、1秒量1,500、最大換気率88%、予測最大換気量80ml、分時最大呼吸量70%であつた。昭和42年2月17日、左上葉切除を施行した。術後経過は良好で、残肺の再膨張も良好であつた。

空洞所見

左上葉 S₁₊₂ に、3×4cm の薄壁空洞があつた。空洞周囲には著明な病巣はなく、空洞壁は比較的浄化されているごとくであつた。病理所見では、通常の結核の所見と大差がなかつた。

空洞からの菌の培養

Fig. 1. Schematic Representation of X-ray Figures (Resection of the left upper lobe was undertaken on the 17th February 1967)

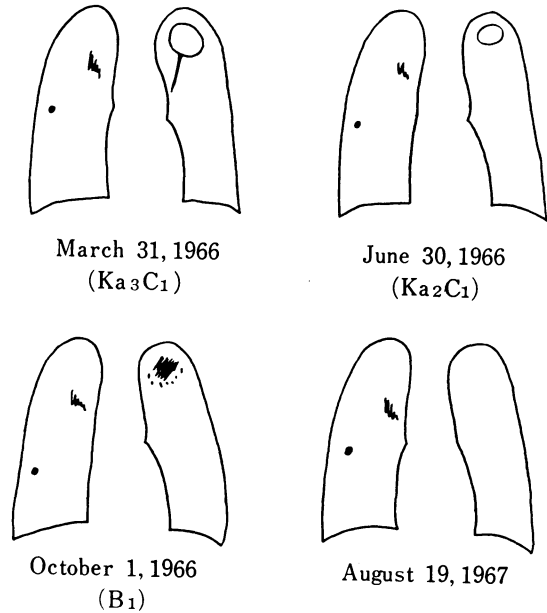


Table 4. Tuberculin Reaction

Tuberculin	Date		
	December 10, 1966	June 17, 1967	October 29, 1967
500×Yoshida*	0/8×8		
2000×Old tuberculin**	0/20×20		
H ₃ , Rv-π			0/17×11
Gamoh (Battey)-π		0/15×15	0/23×20
Ishii (Group II)-π			0/16×15
P 16-π			0/15×10
Sato (Group IV)-π			22×20/ 22×20

Induration (diameter in mm)/Erythema(diameter in mm).

*: Yoshida strain (sputum isolate-No.1) was cultured in Sauton medium for 7 days and the culture filtrate was concentrated to a 1:10 volume by heating at 100°C. The concentrate was diluted with saline to 1:500 and used for injection.

** : Commercial product.

Tuberculin reaction was observed 48 hours after intradermal injection of 0.1 ml sample.

本例の肺空洞からの菌検出経過は特異であつた。まず、空洞壁を白金耳でかき、十数枚の塗抹標本を作つたが、抗酸菌を認めえなかつた。空洞からの菌の培養は次の2法によつた。

(1) 第1は、空洞を含む肺を無菌的に切つて、空洞を開き、空洞壁の10カ所から白金耳で20本の1%小川培地(1カ所あたり2本ずつ)に塗抹、培養した。

(2) 第2は、空洞壁を含む肺の一部を切りとつて、ホモゲナイザーにかけ、これに10倍量の1% NaOH液を加えて5分間かきませ、その0.02mlずつを渦巻白金耳で1%小川培地10本に塗抹培養した(2月17日)。

Table 5. (continue)

Character	Lung isolates					Sputum isolates							
	a	b	c	d	e	1	2	3	4	5	6	7	8
Niacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Growth on TCH medium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Growth on 0.05% salicylate med.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Growth on 0.1% salicylate medium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Utilization of carbon compounds in presence of glutamate nitrogen													
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fructose	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sucrose	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Acetate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Citrate	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Succinate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Malate	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyruvate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Malonate	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Fumarate	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

Strains a, b, c, d and e (strains 2664, 2665, 2666, 2667 and 2668) were isolated from resected lung (cavity), and strains 1 to 8 were isolated from sputum. Date of isolation was as follows: a to e, 17 February 1967, 1=4 August 1966, 2=5 September 1966, 3=6 September 1966, 4=27 October 1966, 5=31 October 1966, 6=4 November 1966, 7=7 July 1967, 8=7 August 1967.

以上の方法で、さきに喀痰中に証明した *M. fortuitum* を分離できることを期待し、毎週観察を続けたが、8週にいたつても集落発生を認めなかつた。したがつて、術前に排菌がとまつていたことと考えあわせ、術前に空洞がすでに無菌化していたものと解釈した。しかし、培地は捨てることなく、そのまま 37°C のフラン器に放置した。ところが、7月10日(培養開始から約5カ月後)にいたつて、たまたま培地を観察したところ、計30本の培地に36コ直径3mmの大集落が発育しているのを発見した。集落の大きさからして、おそらく、2カ月後まもなく集落が発生し始めたのではないかと思われた。

集落は第1の方法で、20/20(培地あたり1コ)、第2の方法で、16/10(培地あたり1.6コ)認められた。いずれも、クリーム色、湿潤、平滑で同一様相を呈した。この集落5コをおのおの菌株 a, b, c, d, e とし、同定の結果、後述のごとく *M. intracellulare* と判定した。

術後の経過

患者の臨床経過は順調であつたが、少量の咳嗽、喀痰は残存した。術後しばらくの間抗酸菌の排泄をみながつたが、昭和42年6月および7月に再び抗酸菌を排泄した。これを分離同定してみると、術前に喀痰中に排泄されていたのと同じ *M. fortuitum* であつた。

以上の経過から、この患者は喀痰中にしばしば *M. fortuitum* を排泄しているの、一応 *M. fortuitum* の感染があるものと考えられる。時を異にして分離された8株が、いずれも *M. fortuitum* subsp. *abscessus* と同

定された。この菌が気道のどこに感染しているかは明らかでない。はじめは、左上葉の空洞がその感染場所と考えられたが、空洞からは、この菌は証明されず、空洞切除後も排泄されるので、空洞がその感染個所でないことはほぼ確実である。

一方切除された空洞からは、*M. intracellulare* のみが証明され、他の抗酸菌は証明されなかつた。したがつて左上葉の空洞は、*M. intracellulare* の感染によつて生じたものと考えて誤りなからう。それではなぜ術前に *M. intracellulare* が証明できなかつたか。*M. intracellulare* は通常人型結核菌よりも発育が速い。しかし、本例の *M. intracellulare* は発育が遅く、人型結核菌よりやや遅い。一種の variety と考えられる。このように発育が遅いために(初代分離のさいに8週では集落発生を認めなかつた)、8週までで観察を中止する routine の分離培養では発見できなかつたものと思われる。

ツベルクリン反応

ツベルクリン反応の結果は表4に示した。左上葉切除後、かなり日数を経た昭和42年10月に各種πによる皮内反応(0.1ml 皮内注射、48時間後判定)を行ないえたが、その結果は、Group IV 佐藤πに対して最も強く反応している。他のπの中では、Group III 蒲生πに対して比較的反応が強かつた(表4)。

菌の同定

肺よりの分離株5株、喀痰よりの分離株8株の性状を表5に示す。

前者は、抗酸性の短桿状菌ないし球状菌で、菌の配列

はバラバラで cord 形成はない。性状からは, *M. intracellulare*¹⁰⁾ と同定されるが, 被検N化合物の大部分を利用しない点で, 変異株と思われる。発育が遅く, 1% 小川培地に発育するのに10~14日を要し, 単個菌よりの集落発生には4週を要する。

後者は抗酸性桿状菌で, 卵培地に3日で発育し, *M. fortuitum* subsp. *abscessus* と同定された。われわれは, 前に, この菌を *M. fortuitum* subsp. *runyonii* としたが, 最近のわれわれの研究で, Bojalil et al.¹¹⁾ の *M. runyonii* は, Moore & Frerichs¹²⁾ の *M. abscessus* と同一であるので, 発表の年代から *M. abscessus* に優先権があることは明らかなので, 上記のごとく, *M. fortuitum* subsp. *abscessus* と改めた。最近武谷ら¹³⁾ は *M. runyonii* を *M. fortuitum* とは独立の species とすることを提唱しているが, もし武谷らの提唱を受け入れる場合も, *M. abscessus* とすべきである。

マウスに対する毒力

吉田株(肺由来)の毒力は, 肺, 脾の生菌数を指標としてみると, *M. tuberculosis* ないし *M. avium* に匹敵する。東村など⁶⁾ の表現法によると「grade+4」に相当した。一方, 吉田株(喀痰由来)は, 他の *M. fortuitum* subsp. *abscessus* なみで弱く, 「grade+1」に相当した(表6)。

考 察

本報では, *M. intracellulare* による左上葉空洞形成と *M. fortuitum* subsp. *abscessus* による気道感染(喀痰内排菌)を示した吉田例を報告した。元来, *M. fortuitum* の感染自体比較のまれで, 文献では, Cruz¹⁴⁾ の報告以来, Wells et al.¹⁵⁾, Kushner et al.¹⁶⁾, Hartwig et al.¹⁷⁾, Dross et al.¹⁸⁾ の報告があるにすぎない。わが国では, rapid growers の感染例として, 占部・河井¹⁹⁾ の山本株, 今野など²⁰⁾ の佐藤株がある。これら2株は, 武谷などによれば *M. runyonii*¹³⁾, われわれによれば, *M. fortuitum* subsp. *abscessus*⁴⁾ と同定されている。上述のごとく, *M. fortuitum* の感染例自体がまれなので, *M. intracellulare* との同時感染例は, 本例が最初と思われる。

特記すべきことは, 菌の初代分離の経過で, *M. fortuitum* は rapid grower に属し, いつたん分離された菌株は, 卵培地に3日で発育するにもかかわらず, 初代分離のさいには発育が遅く, しばしば4週培養で(一)で, 8週ではじめて証明できる場合が多かつたことであ

Table 6. Virulence for Mice

Strain	Organ	Number of viable organisms found in whole organ*			
		Time after inoculation			
		1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Yoshida-sputum-No. 1	Lungs	—	5.5×10 ²	n. d.	n. d.
	Spleen	—	6.4×10 ²	n. d.	n. d.
Yoshida-lung-a	Lungs	4.5×10 ²	3.0×10 ⁴	4.5×10 ⁵	3.8×10 ⁶
	Spleen	7.6×10 ⁴	8.9×10 ⁸	1.8×10 ⁶	1.3×10 ⁷

Yoshida-sputum-No. 1 is *M. fortuitum* subsp. *abscessus* (size of inoculation: 1.9×10⁷ viable units).

Yoshida-lung-a is *M. intracellulare* (size of inoculation: 4.3×10⁷ viable units).

The test organisms were inoculated intravenously to mice of the CF1 strain (20 to 22 g) and each three mice were sacrificed weekly.

The number of viable organisms in whole organ was counted as an average in three mice.

n. d. : Not detectable.

る。また, 塗抹で陽性であるにもかかわらず, 培養は困難な場合があつた。これは, おそらく菌のアルカリ処理に対する抵抗が弱いためではないかと想像される。

同様な傾向は, *M. intracellulare* でもみられた。本例の菌は, とくに発育の遅い変異株と思われるが, 初代分離のさいには, 継代の場合よりもはるかに長期間の培養が必要であつた。このような事実は, 本例の場合にも起こつたごとく, 菌の検出が看過される可能性が多いことを示している。この点, 実際に菌検索にあたる場合, 大いに注意を要するものと思われる。

総 括

喀痰中に *Mycobacterium fortuitum* subsp. *abscessus* を排泄し, 切除した左肺上葉空洞から *Mycobacterium intracellulare* を証明した1例を記載した。本例は, *M. fortuitum* subsp. *abscessus* と *M. intracellulare* の同時感染例と考えられ, 希有な症例と思われる。

本例の菌分離過程は特異で, rapid grower といえども喀痰からの初代分離にさいしては発育が遅いこと, また *M. intracellulare* でも菌株によつては, 人型結核菌以上に発育が遅い例があることを示す点で意義深いと思われた。

文 献

- 1) 中村善紀: 日本医事新報, No. 1959:7, 昭 36.
- 2) 萩原忠文・林裕人・岩永隆行・松本外四雄・肥後理・岡安大仁: 結核, 42:398, 昭 42 (会報).
- 3) 山本正彦・多賀誠・中村宏雄・稲垣博一: 日本胸部疾患学会報告, 昭 42.
- 4) 東村道雄・東村純雄・板坂安修: 結核, 42:213, 昭 42.
- 5) 板坂安修・栗田四郎・横内寿八郎・東村道雄: 医療 (掲載予定).
- 6) 東村道雄・東村純雄・水野松司・外山春雄: 結核, 41:395, 昭 41.
- 7) Tsukamura, M. & Tsukamura, S.: Amer. Rev.

- Resp. Dis., 96 : 512, 1967.
- 8) Tsukamura, M., Toyama, H. & Tsukamura, S.: Jap. J. Tuberc., 13 : 49, 1966.
 - 9) 束村道雄・水野松司・稲垣博一：結核, 43 : 53, 昭 43.
 - 10) Runyon, E. H.: Amer. Rev. Resp. Dis., 95 : 861, 1967.
 - 11) Bojalil, L. F., Cerbón, J. & Trujillo, A.: J. Gen. Microbiol., 28 : 333, 1962.
 - 12) Moore, M. & Frerichs, J. B.: J. Invest. Derm., 20 : 133, 1953.
 - 13) Takeya, K., Nakayama, Y. & Nakayama, H.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96 : 532, 1967.
 - 14) Cruz, J. C.: Acta med., Rio de Janeiro, 1 : 297, 1938.
 - 15) Wells, A. Q., Aguis, E. & Smith, N.: Amer. Rev. Tuberc., 72 : 53, 1955.
 - 16) Kushner, D. S., McMillan, S. & Senderi, M.: Amer. Rev. Tuberc., 76 : 108, 1957.
 - 17) Hartwig, E. C., Cacciatore, R. & Dunbar, F. P.: Amer. Rev. Resp. Dis., 85 : 84, 1962.
 - 18) Dross, I. C., Abbatiello, A. A., Jenny, F. S., & Cohen, A. C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 89 : 923, 1964.
 - 19) 占部薫・河合恭幸：医学と生物学, 44 : 196, 昭 32.
 - 20) 今野淳・大泉耕太郎・岡捨己：日本胸部臨床, 23 : 663, 昭 39.