

症 例 報 告

敗血症様症状を呈した患者の流血中より Runyon II 群抗酸菌
を頻回に証明しえた1症例について

秋 山 実 利・玉 木 和 江

広島大学医学部第2内科学教室

田 坂 博 信・斎 藤 肇

広島大学医学部細菌学教室

高 科 成 良

佐伯病院内科

受付 昭和48年4月21日

RUNYON GROUP II MYCOBACTERIA FREQUENTLY DEMONSTRATED
IN CIRCULATING BLOOD OF A PATIENT WITH
SEPTICEMIA-LIKE SYMPTOMS*

—Case Report—

Mitoshi AKIYAMA, Kazue TAMAKI, Hiromichi TASAKA,
Hajime SAITO, and Seiryō TAKASHINA

(Received for publication April 21, 1973)

We recently experienced an interesting case having persistent fever of unknown origin, and acid-fast bacilli of Runyon Group II were frequently demonstrated in circulating blood. A clinical and bacteriological study was made.

The patient is a 31-year-old housewife. She developed a high fever accompanied by shaking chills. Gram-positive bacilli were demonstrated once in the circulating venous blood, but following administration of antibiotics bacteria could not be detected and fever subsided. Thereafter fever recurred, and despite various therapies fever persisted. At the time of admission, acid-fast bacilli of Runyon Group II were isolated from the venous blood and furthermore the patient had a high fever, of 39°C~40°C and complained of general malaise, and diarrhea and cough during high fever, but sputum, chest pain and skin eruption could not be observed. Swelling of the cervical, inguinal, and axillary lymph nodes were noted together with enlargement of the liver and spleen. Pigmentation having a diameter of about 10~15 cm was noted on the left leg and it was accompanied by induration, erythema, and pain. Clinical and bacteriological examinations suggested malignant lymphoma and septicemia due to acid-fast bacilli. After February 1972 in addition to anti-tuberculosis therapy given heretofore, treatment for malignant lymphoma was commenced, and acid-fast bacilli detected over a period of 10 months from the venous blood could no

* From the Departments of Internal Medicine and Bacteriology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Hiroshima Pref. 734 Japan.

longer be isolated and the patient's condition improved.

During the 12-month period from 28 May 1971 to 26 April 1972 bacteriological tests were performed 37 times, and only scotochromogenic acid-fast bacilli could be isolated on 25 occasions. Being all retarded in growth, they were considered as belonging to Runyon Group II strain. Study made of the strains isolated from 28 May 1971 to 7 September 1971 indicated that their characteristics were consistent with those of *M. scrofulaceum* and *M. gordonae*. More interesting was the fact that the strains detected on 2, 3, 5, and 21 July 1971 and 11 August 1971 were composed of two types, *M. scrofulaceum* and *M. gordonae*. Intradermal response to various types of acid-fast bacilli tuberculin test was negative. Agglutination reaction with the patient's serum using an isolated bacterium of *M. gordonae* was 512 fold. The value is higher than that of serum of a healthy individual, suggesting that this strain might have some pathogenic significance.

In this patient having malignant lymphoma as an underlying disease, septicemia-like symptoms developed during the course of the disease probably due to *M. scrofulaceum* and *M. gordonae*.

緒 言

結核菌以外の抗酸菌がときにヒトに対して病原性を発揮することは古くから知られていたが、Buhler, Pollak¹⁾, Timpe, Runyon²⁾らのこの種の抗酸菌によるヒトの肺結核様疾患が報告されて以来、米国をはじめとして世界各国でこれと類似の肺疾患が枚挙に暇のないほど数多く報告されるに及んで、その疫学的、臨床的、細菌学的方面の既貌はかなり明らかなものとなってきた。しかし本菌の毒力は弱く、ヒトからヒトへの明らかな感染例のみられないことよりして、この菌によるヒトへの感染より発病への進展には宿主側の要因が大きく影響するであろうことは想像に難くないがその本態についてはまだ詳らかでない。

最近われわれは不明の発熱を持続し、流血中から頻回にわたって Runyon II 群抗酸菌を分離しえた興味ある 1 症例を経験しその臨床的ならびに細菌学的検討を行ったので以下報告する。

I. 症 例

患者：31 歳の主婦

主訴：高熱

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：6 歳にツベルクリン反応陽転。7 歳に肺炎に罹患。13 歳に虫垂炎の、また 27 歳に 2 回の人工流産の手術を受けたことがある。

現病歴：昭和 44 年 7 月 (29 歳) 左下腿の昆虫による刺傷様部に硬結、紅斑、疼痛を生じ、左鼠径部リンパ節は腫脹し、38°C の発熱をみた。解熱、鎮痛剤の投与によつて平熱になったが左下腿部の腫脹は消退しなかつた。8 月下旬 40°C 前後の高熱を生じ筋炎の診断、治療

を受けたが、この発熱は約 3 週間続き全身に発疹を生じた。その後某病院にて静脈血よりグラム陽性球菌を 1 度だけ分離しえ、敗血症として抗生物質の投与を受け解熱したが、その中止によつて発熱がみられた。昭和 45 年 11 月ころより再び発熱し、左下腿の同一部に発病時にみられたと同様の症状が現れ、血栓性静脈炎として治療を受けた。その後病状は一進一退し悪化時には高熱、下痢、左下腿部に発赤、疼痛を生じ、昭和 46 年 5 月 25 日当科に入院した。

入院時理学的所見：栄養体格中等度。全身痙攣なし。血圧 110~60 mmHg。脈搏 120/分、整。体温 40°C、皮膚は発汗多く湿潤。四肢、顔面に発疹があり、頸部、鼠径部に小指頭大~拇指頭大の軽度の圧痛を伴い、皮膚との癒着のない平滑なリンパ節を触知した。両側咽頭扁桃は腫大し、臉結膜はやや貧血様であつた。心、肺には打聴診上異常なく、腹部は平坦、軟で肝脾は 1 横指触知しえた。肝には軽度の圧痛があり辺縁は軟、平滑。四肢には浮腫はなく左下腿末端に境界不鮮明で圧痛のある色素斑 (10×15 cm) を認めた。

入院時諸検査成績 (表 1 参照)：軽度の貧血と白血球増多とくに好中球の左方転移。骨髓所見はほぼ正常。赤沈値は著明に亢進。血清鉄は上昇。血清学的、免疫学的検査では CRP (9+)、DNCB 反応陰性の他は異常なし。肺機能検査成績では 1 秒率と肺拡散能力が低下。胸部レ線像 (写真 1, 2) では両側肺門部のリンパ節腫大。I¹³¹ MAA 肺シンチグラムはほぼ正常、Ga⁶⁷ 肺シンチグラムで頸部、肺門部リンパ節への取込みがみられた。しかし喀痰の細菌学的検査、細胞診では異常なし。肝機能検査では GOT が軽度上昇。便、尿、髄液、腎機能検査では特に異常なし。5 月 28 日の血液培養で scotochromogenic な抗酸菌を分離。

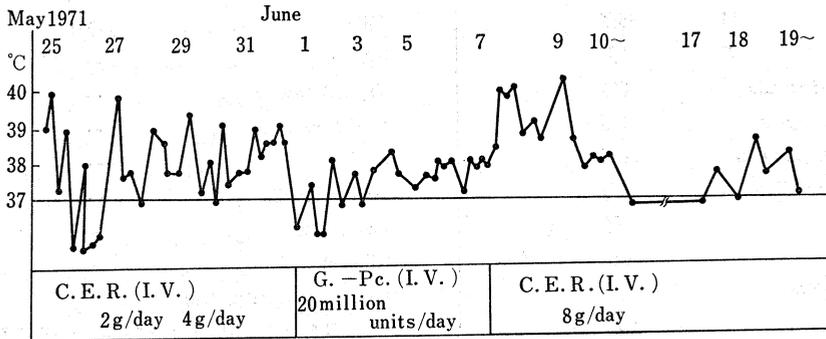
入院後経過 (表 2 参照)：悪寒戦慄を伴つた発熱を持

Table 1. Various Test Results on Admission

Peripheral blood		Blood sedimentation rate	66 mm/1 hr
RBC counts	350×10 ⁴	Serum iron	218 mcg%
WBC "	21,400	Bleeding time	2'30"
Hb	9.9 g/dl	Cold hemagglutination test	32
Ht	30%	Paul-Bunnell test	112
Reticulocyte	10%	Coomb's test direct	—
Classification of leucocyte		indirect	—
Neutrophils I	7%	Serologic test for Syphilis	—
II	32%	ASLO	50 u
III	35%	CRP	9 +
IV	5%	RA test	—
Eosinophils	6%	Thyroid test	—
Monocytes	1%	DNCB reaction	—
Lymphocytes	24%	ANF	—
Basophils	1%	α ₁ -fetoglobulin	—
Myelograph	%	Au-antigen	—
Mb 1.	0.4	LE test	—
Neutrophils		Pulmonary function test	
Pro.	4.4	VC 2.46 l, VC/PVC 67.0%, FEV ₁ /FVC	
Mel.	13.4	81.8%, TLC 3.17 l, RV/TLC 27.9%,	
Meta.	18.2	DLCO/PDL 66.6%	
St.	18.0	Cytology of sputum: normal	
Sg.	19.2	Bacterial culture of sputum: negative	
Eosinophils		Lumbar puncture:	
Pro.	1.6	Water-like clear liquor	
Meta.	—	Initial pressure	110 mmH ₂ O
St.	0.4	Queckenstedt's test normal	
Sg.	3.6	Sugar	58 mg/dl
Basophils	0.4	Protein	73 mg/dl
Mitosis	0.4	CL ⁻	119 mEq/L
	Total 80.0%	Urinalysis	normal
Monocytes	2.0	Stool	
Lymphocytes	4.8	Occult blood	negative
Plasma cells	0.8	Parasite	"
Reticulum cells	0.4	Liver function test	
	Total 8.0%	Total protein	6.8 g/dl
Macr.		A/G ratio	0.92
B	—	Total bilirubin	0.7 mg/dl
P	0.2	ZnTT	9 u
O	—	Total cholesterol	300 mg/dl
Norm.		Alkaline-phosphatase	13 u
B	0.8	GOT	21 u
P	10.4	GPT	65 u
O	0.4	LDH	434 u
	Total 8.0%	Cholinesterase	0.84

Amylase	11 u	Renal function test	
I.C.G.	R=6.41	BUN	13 mg/dl
Protein demarcation		Creatinin	1.5 mg/dl
Alb	51.1%	Uric acid	7.6 mg/dl
α_1 -glb	6.8%	P.S.P. test	total 50%
α_2 -glb	13.6%	Fishberg's dilution test	normal
β -glb	7.7%	Fishberg's concentration test	normal
γ -glb	20.8%	Urea clearance	Cs 31.3 ml/min
		Creatinin clearance	36.8 ml/min

Table 2. Fever Curve and Treatment after Admission



続し、乾性咳嗽、嘔気、咽頭痛、左下腿部色素斑部の疼痛、熱感著明で、これらは種々の抗生物質の投与によっても改善は期待できなかつた。後腹膜リンパ管造影（写真3）によつて悪性リンパ腫の疑いがもたれたが、頸部、鼠径部リンパ節の生検ではこの確信が得られなかつた。入院後血液中から繰返して scotochromogenic な抗酸菌が分離されたため、INH, Kanamycin, Rifampicin の3者併用療法を続けたが流血中の菌の消失はみられず、発熱を繰返した。昭和46年11月に至り心外膜炎（写真4）を併発したが、Kanamycin を増量するとともに副腎皮質ホルモンの投与を約1カ月間あわせ行つたところ軽快した。翌1月末から約2カ月にわたつて抗結核療法を行うかたわら Predonin および Vincristin の抗癌剤を投与したところ、流血中より抗酸菌は証明されなくなり、発熱もみられなくなつた。

II. 細菌学的検査

1. 流血中よりの菌の分離培養とその成績

1) 一般細菌：数回にわたつて有熱時正中静脈より無菌的に採血し、その5ml ずつをカルチャーボトル1号および2号に入れ、37°C で培養し、24時間ごとに10日~14日間にわたつて鏡検したが、成績はすべて陰性であつた。

2) 抗酸菌：有熱時正中静脈より無菌的に採血した後5ml の血液をあらかじめ滅菌した3.8% クエン酸ソーダ0.5ml を入れた滅菌試験管内に入れて凝固を防いだ後、3,000 rpm, 15分間遠沈し、得られた赤血球泥に滅菌蒸留水10ml を加えて溶血させ、再度3,000 rpm, 15

分間遠沈し、その沈渣に5倍量の5% 硫酸水を加えて十分攪拌し、5分間放置後その0.1ml を3% 小川培地へ移植し37°C, 8週間培養した。なお採血に当たつては該部をヨードチンキ-ジアミトール硫酸ソーダで十分消毒し、雑菌の迷入しないように細心の注意を払つたことはもちろんである。

その結果、表3に示すように、46年5月28日入院当初の検査で5コの抗酸菌集落が分離され、その後6月25日より翌年4月26日に至る約10カ月の間に行われた計37回の検査中25回において1~50コのいずれもS型、scotochromogenic な抗酸菌集落の発生がみられた。なお数回にわたる喀痰、胃十二指腸液、尿、髄液、骨髓およびリンパ節生検材料よりの抗酸菌の分離は陰性に終つた。

そこで、46年5月より同年8月26日、および9月7日の検査において各培地上に発育した孤立集落の各1コ一ただし7月2日, 3日, 5日, 21日および8月11日におけるものでは各2コ計19菌株（野路1号株一同19号株）を1% 小川培地上に継代して以下の検討を行つた。

2. 分離菌の性状（表4参照）

供試16菌株はいずれも微濁菌液の1白金量の接種によつて1% 小川培地上37°C で2~3週後に初発し、ナイアシン・テスト³⁾ 陰性、10μg INH および5μg Ethambutol に感受性であつた点ではなんら選ぶところはなかつた。ところで、野路4号株、同6号株、同8号株、

Table 3. Isolation of Acid-Fast Bacilli from the Patient's Blood.

	Number of colonies	Noji strain
May 28, 1971	5	1
June 25, 1971	1	2
July 2, 1971	5	3, 4
3,	2	5, 6
5,	4	7, 8
21,	20	9, 10
22,	2	11
26,	10	12
Aug. 10, 1971	1	13
11,	4	14, 15
18,	1	16
19,	10	17
26,	10	18
Sep. 6, 1971	4	
7,	18	19
8,	—	
Oct. 22, 1971	—	
23,	1	
25,	—	
Nov. 9, 1971	3	
24,	5	
25,	17	
26,	2	
Dec. 14, 1971	6	
15,	3	
20,	2	
21,	—	
Jan. 14, 1972	—	
27,	—	
28,	50	
Feb. 21, 1972	6	
22,	—	
24,	—	
Mar. 10, 1971	—	
11,	—	
Apr. 24, 1972	—	
26,	—	

同10号株, 同11号株, 同12号株および同15号株の7菌株では39°Cで発育可能, Tween 80 水解⁴⁾および硝酸塩還元作用⁵⁾陰性, 0.03%ピロニン耐性, 10 μg 1314 TH および 10 μg Cycloserine に感受性であつたのに対して, 他の12菌株(野路1号株-3号株, 同5号株, 同7号株, 同9号株, 同13号株, 同14号株, 同16号株-19号株)では10 μg 1314 TH に対する感受性が

区々であつた他はこれとは全く逆の諸性状を示した。II群抗酸菌菌種の *M. scrofulaceum*⁶⁾ と *M. gordonae*⁷⁾ との鑑別点としてあげられている諸性状のうち有用と思われる39°Cでの発育能および Tween 80 水解能⁹⁾ならびに0.03%ピロニン感受性¹⁰⁾よりすれば前者7菌株は *M. scrofulaceum* と, また後者12菌株は *M. gordonae* と同定して大過ないものと思われる。

なお5月28日の分離菌についての抗結核剤に対する感受性試験では Streptomycin 10 mcg, PAS 10 mcg, および INH 5 mcg に耐性, Kanamycin 10 mcg に感受性であつた。

III. 患者のツベルクリン反応

12月22日に行つたヒト型菌 H₃₇Rv 株, *M. kansasii* P 16 株, *M. intracellulare* 菌生株, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 佐藤株よりの各ツベルクリンπ¹¹⁾による皮内反応では発赤, 腫脹のいずれも全くみられず, また *M. scrofulaceum* 石井株-π に対してもわずかに1×2 mm の大きさの発赤がみられたにすぎなかつた。

IV. 患者血清の凝集素価

Saito¹²⁾の方法に準じて11月8日に採取した血清と分離菌野路19号株(*M. gordonae*)との間の凝集反応を行つたところ, その凝集素価は512倍であつた。

総括的結語

敗血症症状を呈した31歳の主婦の流血中より Runyon II群抗酸菌を長期にわたり繰返して分離しえた1症例を経験したので以下若干の考察を加えてみたい。

ヒトの流血中よりの結核菌以外の抗酸菌の分離に関しては園部¹³⁾, 山内¹⁴⁾, 大角¹⁵⁾, 大徳¹⁶⁾らの報告がみられるが, これらのいずれにおいても分離菌の宿主に対する病原的意義づけについての追究は全くなされてないようである。この種の菌のあるものは自然界に広く分布しているためにこれよりたまたま迷入したものもあろうことは想像に難くないところである。外界と直接交通するものでないところの流血中より採取や培養操作にあつて厳重な無菌の条件が守られかつその際用いられる前処置液, 蒸留水なども滅菌されたものを用いてもなお分離されるとなればただ1度の分離でも病原的意義があると考へねばなるまい。

ところで, 私たちは敗血症症状を呈した患者の流血より如上の点に十分な意を払つて, 一般細菌ならびに抗酸菌の分離を試みたところ, 5月28日より翌年4月26日に至る約12カ月の間に行われた計37回の検査中25回において scotochromogenic な抗酸菌のみを分離しえたが, これらはいずれも遅育性であつたことより Runyon II群所属菌株と考えられた。この菌群にはヒトに対する起病性の明らかな *M. scrofulaceum* と雑菌性と考えられている *M. gordonae* の2菌種のあることが知られているが, この両菌種の鑑別には Tween 80 分解能が最

Table 4. Biological and Biochemical Characteristics

Characters	Nojistrain																		
	4	6	8	10	11	12	15	1	2	3	5	7	9	13	14	16	17	18	19
Growth at 39°C	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Resistance to 0.03% pyronine	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 mcg I N H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50 mcg E B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 mcg 1314 TH	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
10 mcg C S	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Niacin test	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 80 hydrolysis	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nitrate reduction	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Identification	<i>M. scrofulaceum</i>							<i>M. gordonae</i>											

も信憑性があり、39°Cにおける発育能やフォスファターゼ活性なども有用な方法と考えられており⁹⁾、また著者の1人 Saito ら¹⁰⁾は0.03%ピロニン感受性もまた参考となることを報告している。今回のわれわれの症例よりの分離菌がこれらのいずれの菌種に所属するものであるかを5月28日より9月7日までに分離しえた計19菌株について検討したところ、7月2日より8月11日までの41日間に分離しえた7菌株ではいずれも Tween 80 分解陰性、39°Cで発育可能およびピロニン耐性で、これらの諸性状は *M. scrofulaceum* に符合するものであった。これに対して5月28日より9月7日までの103日間に分離しえた12菌株では上述の7菌株とは全く逆の諸性状を示し、*M. gordonae* のそれらと符合するものであった。興味あることには7月2日、7月3日、7月5日、7月21日および8月11日にはたまたま各2コの集落をひろって検討したものであるが、これらは *M. scrofulaceum* と *M. gordonae* の2種よりなつていことを明らかにしえた点である。非定型抗酸菌症の1補助診断法としてのツベルクリン反応¹⁷⁾を本症例の患者について各種ツベルクリンπを用いて行つたがこれらのいずれに対しても陰性であった。先に著者の1人齋藤¹⁸⁾は顔面ならびに頸部のリンパ節炎より *M. intracellulare* を繰返し、また *M. scrofulaceum* を1度分離しえた1症例の患者血清の凝集素価が前者に対しては1,024倍、後者に対しては256倍でいわゆる健康者の前者に対する<4~16倍、後者に対する<4倍に比べて著しく高かつたと述べている。今回の私たちの症例では分離2菌種のうち *M. gordonae* のみを供試した検討しか行っていないが、これに対しては512倍という凝集素価を示した。このことは少なくともこの菌種がなんらかの病原的意義をもつていたと考える根拠の1つを与えるのではなからうか。

上述の成績よりすれば分離集落数こそさして多くはなかつたが、長期にわたつて2種の菌が別々にあるいは同時に繰返して分離されたことは、これらの菌が外界よりたまたま迷入したとは考えがたく、原発巣こそ明らかにしえなかつたが分離2菌種が患者の敗血症症状を引き起した原因菌と考えるのが妥当ではないかと思われる。このことは *M. scrofulaceum* のみならず雑菌性と考えられている *M. gordonae* でもまれながらヒトに病原性を発揮する場合もあるようであり、この点については今後十分に検討されるべき問題であろう。

いわゆる非定型抗酸菌症の発病にはこの菌の弱毒なるがゆえに全身性あるいは局所性抵抗性の減弱などの個体の要因が重要視されているが、本症例では悪性リンパ腫の基礎疾患があつてその経過中に発病したものと思われる。この患者は上述したごとく DNCB 反応陰性であつたのみならず、ツベルクリン反応が6歳時陽転していたにもかかわらず入院時のそれは陰性であつた点よりして個体の免疫能の低下がうかがわれ、これが本症発病の誘因をなしたものと思われる。

本論文の要旨の一部は昭和47年4月第47回日本結核病学会総会(広島)で報告した。

稿を終るに臨みご指導とご校閲を賜つた広島大学第2内科学教室西本幸男教授に深謝します。

主要文献

- 1) Buhler, V. B. and Pollak, A.: Amer. J. Clin. Path., 23: 363, 1953.
- 2) Timpe, A. and Runyon, E. H.: J. Lab. Clin. Med. 44: 202, 1954.
- 3) 今野淳・長山英男・岡捨己: 日胸, 20: 867, 1961.
- 4) Wayne, L. G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 579, 1962.

- 5) Virtanen, S.: Acta Tuberc. Scandinav., Suppl. 48: 1, 1960.
- 6) Prissick, F. H. and Masson, A. M.: Canad. M. A. J., 75: 798, 1956.
- 7) Wayne, L. G.: Int. J. Syst. Bacteriol., 20: 149, 1970.
- 8) Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 102: 643, 1970.
- 9) Wayne, L. G. et al.: J. Gen. Microbiol., 66: 255, 1971.
- 10) Saito, H. and Ohshima, J.: Hiroshima J. M. Sci. (in press).
- 11) Takeya, K., Zinnaka, Y., Yamaura, K., and Toda, T.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81: 674, 1960.
- 12) Saito, H. and Kubica, G. P.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 47, 1968.
- 13) 園部: 金沢医大結核研究所年報, 1: 21, 1943. (大徳智行, 原著広島医学, 6: 1669, 1958 による)
- 14) 山内開蔵: 久留米医誌, 8: 4, 1946.
- 15) 大角丈夫: 結核, 25: 467, 1950.
- 16) 大徳智行: 原著広島医学, 6: 1669, 1958.
- 17) 日比野進・須藤憲三: 日本医誌会雑誌, 48: 271, 1962.
- 18) 斎藤肇・田坂博信・望月輝三・北野允基・小笹正三郎・矢村卓三・小田咲子: 結核, 47: 29, 1972.

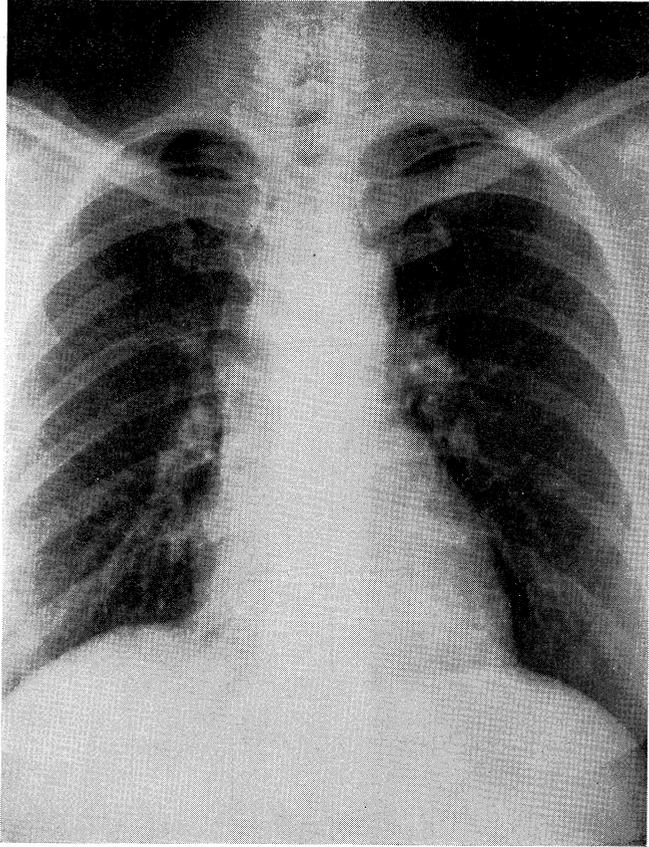


Fig. 1. Chest radiograph on admission.

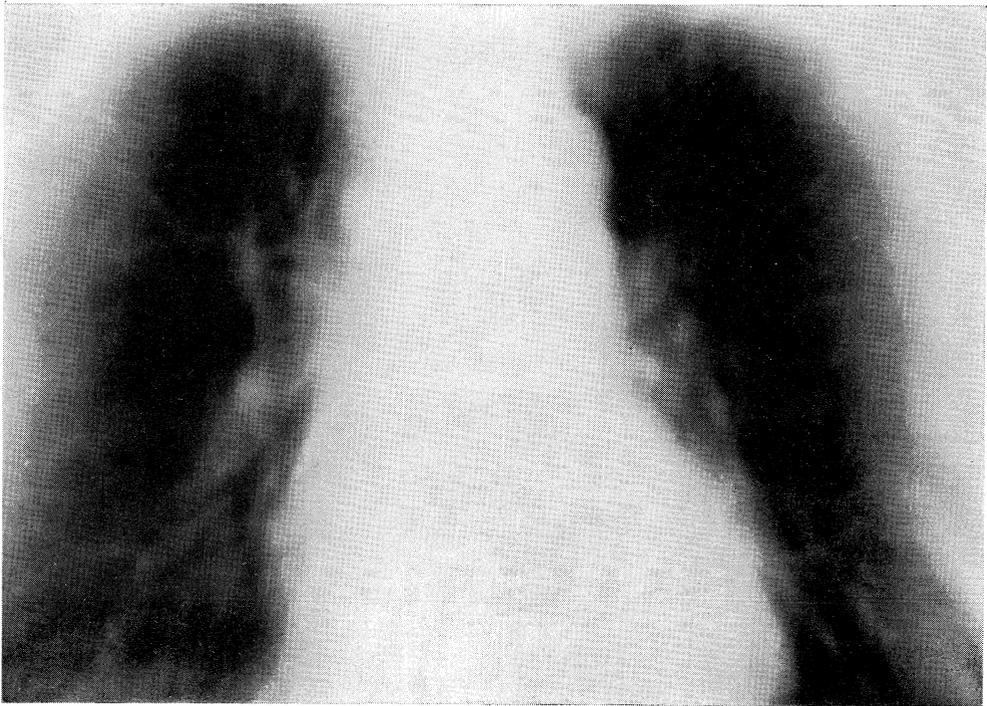


Fig. 2. Tomographic cuts of both hill on admission.

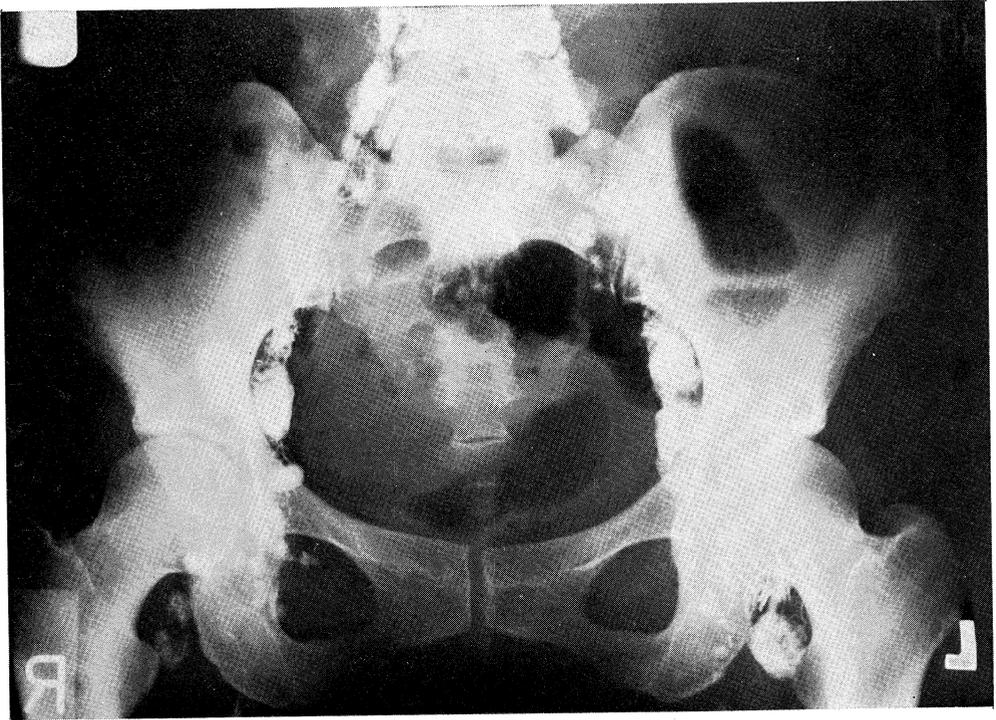


Fig. 3. Retroperitoneal lymphoangiogram after admission.

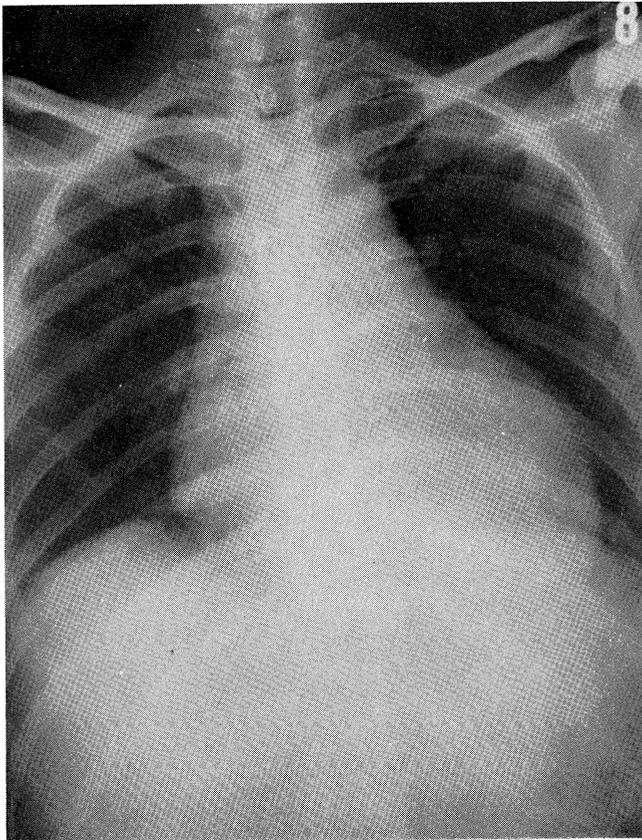


Fig. 4. Chest radiograph in Nov. 1971.