

原 著

## 呼吸器における非定型抗酸菌の寄生と感染

——頻回微量排菌の臨床的意義——

束 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 50 年 10 月 29 日

PARASITISM AND INFECTION WITH 'ATYPICAL' MYCOBACTERIA  
IN THE RESPIRATORY ORGAN

Michio TSUKAMURA\*

(Received for publication October 29, 1975)

Two patients, 57 year-old male and 72 year-old female, who were hospitalized as general lung fibrosis, excreted *Mycobacterium nonchromogenicum* and *Mycobacterium intracellulare*, respectively, 7 and 8 times during the periods of 3 years and 3 years and a half by monthly sputum examinations. The amounts of excretions were one to 10 colonies on each isolation. The patients finally showed fibro-caseous process in their lungs. The state before manifestation of the disease may be called as 'parasitism', as excretions of the organisms occurred without manifestation of the disease. Continuous excretions of 'atypical' mycobacteria are believed to be important as a preceding sign of manifestation of lung disease due to 'atypical' mycobacteria, even though their amounts were small. The present author (Tsukamura, M.: Kekkaku 49: 327~333, 1974) reported previously the importance of frequent excretions of *M. intracellulare* occurring not only as large amounts but also as small amounts for the diagnosis of lung disease due to this organism. The second case in the present study supports this previous observation,

The patients had shown obstructive ventilatory insufficiency. Decrease of clearance capacity in respiratory way seems to become a favorable condition for manifestation of the disease, as it provides a chance for multiplication of 'atypical' mycobacteria in a locus.

The present author also stated previously (Tsukamura, M.: Kekkaku 50: 17~30, 1975) that the characteristics of primary lung infection due to *M. intracellulare* tended to caseate which soon lead to cavity formation and lacking fibrotic process, but it has been shown from the observations in the present study that patients who have had general lung fibrosis before infection do not show significant cavity formation but fibrocaseous process. The fact may concern with immunologic state of the patients with lung fibrosis.

## 緒 言

呼吸器を場とする非定型抗酸菌(結核菌以外の抗酸菌)と宿主の関係には、次の段階があると想像される。(1)

感染。ここにいう感染とは狭義の感染であつて、発病と同義とする。すなわち、持続的排菌があつて、かつ、それに対応する病変と症状がみられる場合。(2) 一過性感染。感染が起こつても短期間に自然治癒する場合。この

\* From the National Sanatorium Chubu Chest Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

場合は、排菌とそれに対応する病変および症状が存在するが、排菌が速やかに消滅するため、病変が非定型抗酸菌によるものか、または肺結核が存在して偶然に非定型抗酸菌が排出されたのか、いずれとも断定しがたい場合が多い。したがって、その存在の可能性は考えられるが、現在証明されていない。(3) 寄生。気道内で非定型抗酸菌が持続的に増殖し、これに伴って喀痰への排菌がみられるが、X線像で病変を認めえない場合。(4) 迷入。非定型抗酸菌が外界から気道内に侵入し、それが喀痰内に排泄される場合。以上の4段階が考えられるが、これらの段階の区別は、実際には必ずしも明確にできない。

非定型抗酸菌症の診断基準については、周知のごとく、日比野・山本の基準<sup>1)2)</sup>がある。これは、確実な感染症をみつける目的で設定されたものである。日比野・山本の時代には、非定型抗酸菌の分類学がまだ確立されていなかったために、菌種別の考慮はなされていない。わが国における非定型抗酸菌症の90%までが *M. intracellulare* によるものであることが、国療共同研究班<sup>3)4)</sup>によつて明らかにされた今日、わが国で最も重要な非定型抗酸菌症は *M. intracellulare* によるものであることはいうまでもない。東村<sup>5)</sup>は毎月検痰で *M. intracellulare* を年に1回、2回、3回、4回以上排菌した各群について追跡観察を行い、年1~2回の排菌は通常発病につながるが、「年3回以上で100集落以上の排菌があった場合」または年「6回以上排菌があった場合は集落数にかかわらず」感染症(発病)とみなすべき症例であつたと報告した。しかし、年1~2回の排菌を示す患者の背景因子をしらべると、ほとんど全部が有空洞例、気管支拡張症例、肺線維症例、胸部手術例であることから、年1~2回の排菌例もたんに迷入ではなく、基盤に気道浄化作用の阻害があると思われる症例に出現することがわかつた<sup>6)</sup>。すなわち、単発例といえども、たんに迷入菌がそのまま排泄されるのではなく、気道である期間滞留し、ある程度増殖が起こつた症例に排菌が証明されると考えられた。換言すれば、気道浄化作用が正常な人では、迷入した菌は速やかに排除されて、培養では証明されにくいと考えられた。

以上のごとく、非定型抗酸菌と宿主の関係については、明瞭に感染症と思われる場合を除いて、一過性感染、寄生、迷入の間の明確な区別はつけがたい。

青木など<sup>7)</sup>は、菌種には言及していないが、年3回以上の排菌は統計的に「異常な排菌」とみなされるといふ。ここにいう「異常」必ずしも感染または発病ではないから、年3回以上の排菌で、日比野・山本の基準<sup>1)2)</sup>にも東村の基準<sup>5)</sup>にも達しない症例の意味はいかに解釈すべきかという問題がこのころ。実際には、毎月検痰で年3~5回の微量排菌がある場合がこれに相当する。

本報では、著者の観察例から、これに該当する2症例を示して、このような排菌のもつ意義を考察したい。

## 方 法

### 喀痰中の抗酸菌の分離

朝痰1コをとつて、これに等量の4% NaOH液を加え、室温で15分振盪して喀痰を液化した後、渦巻白金耳(0.02 ml 接種)で1白金耳量を1%小川培地(17×170 mm 試験管に8 ml 分注し、95°C 加熱して斜面に固める)に接種し、穴あきゴム栓を施して37°C に8週まで培養した。渦巻白金耳接種はピペット接種(0.1 ml)と同じ成績を与える<sup>8)9)</sup>。

### 非定型抗酸菌の screening と同定

分離した抗酸菌(Ziehl-Neelsen 染色をして鏡検し抗酸性を確かめる)をまずPNB培地(*p*-nitrobenzoic acid を500 µg/ml の割合に含む1%小川培地)<sup>10)</sup>に接種し、37°C 3週培養して、PNB培地発育陽性の菌株を screen する。この菌株を前報<sup>9)</sup>によつて同定した。

### 耐性検査

被検株を次の抗結核剤を含む1%小川培地に1白金耳ずつ接種し、対照(1%小川培地)と同程度に発育したとき、その抗結核剤に耐性と判定した。判定は、37°C 4週後に行つた。Streptomycin (SM)(20 µg/ml); isoniazid (INH)(0.1 µg/ml); *p*-aminosalicylate (PAS)(1 µg/ml); kanamycin (KM)(100 µg/ml); capreomycin (CPM)(100 µg/ml); ethionamide (TH)(40 µg/ml); ethambutol (EB)(5 µg/ml); rifampicin (RFP)(50 µg/ml); PNB(500 µg/ml)。

## 症 例

症例 1. ■■■ 明治41年3月生。織物工。入院時57歳男。身長154 cm。体重44 kg。

昭和40年11月、老人ホームに入るつもりで健康診断をうけたところ、X線撮影の結果、肺結核といわれ、同年11月9日、中部病院に入院した。

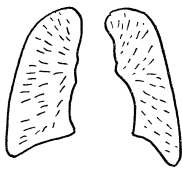
入院時の主訴は咳嗽と少量の喀痰。入院時のX線像で、全肺野に線維化像を認め、気管支造影で両肺下葉に気管支拡張像が認められた。赤沈1時間値27 mm。他に特記すべき所見はなかつた。

入院後、SM・INH・SF(SM 1日1g, 1週2g; INH 1日0.3g, 毎日; sulfodimethoxine 1日1g, 毎日), SM・INH・PAS(PAS 1日8g, 毎日; SM・INHは上に同じ), KM・INH・SF(KMは1日2g 週4g), INH・PAS, INH・SF, INH 単独の治療を7年間にわたつてうけた。症状はあまり変らなかつた。

昭和45年12月(入院後5年)、痰からはじめて1集落の抗酸菌が分離され、*M. nonchromogenicum* と同定された。以後、昭和46年8月から昭和48年7月(48年11

Fig. 1. Case 1. █████, 57 Years-old Male at the Time of Hospitalization

Case 1. █████



9 November 1965



9 October 1973

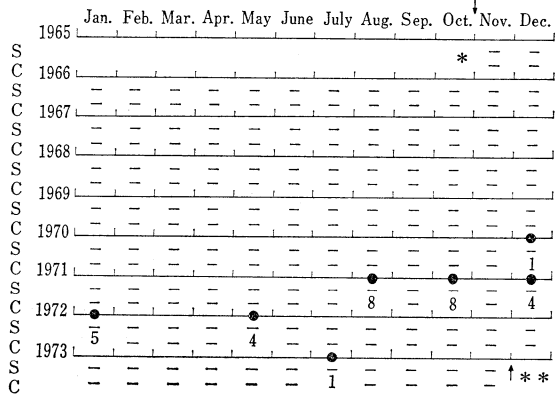
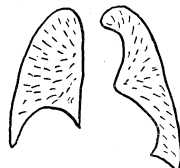
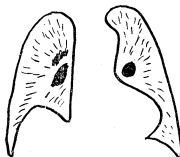


Fig. 2. Case 2. █████, 72 Years-old Female at the Time of Hospitalization

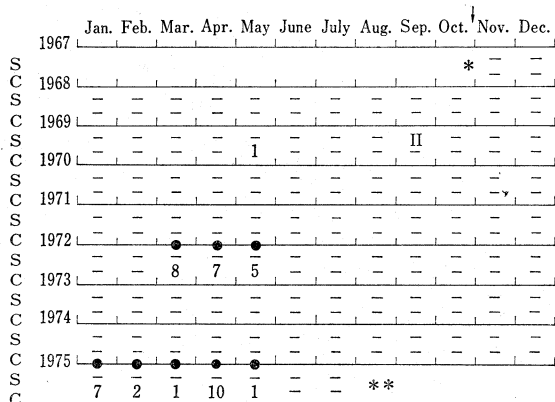
Case 2. █████



28 October 1967



10 September 1975



月死亡)までの間に、1~8集落の *M. nonchromogenicum* が6回(合計7回)分離された。この菌の耐性検査を行つたところ、いずれも TH および EB 感性で他の抗結核剤にはすべて耐性であつた。

昭和47年から上記の耐性検査の結果を考慮して KM・INH・TH (TH は1日0.4g 毎日) および EB・INH (EB は1日0.75g 毎日) の投与をそれぞれ6ヵ月および12ヵ月行つたが症状の好転はなかつた。

特記すべき所見として、昭和46年 (*M. nonchromogenicum* が排菌しはじめた年) に糖尿病の合併が診断さ

れた。50g の糖負荷で、負荷前 114mg/dl、負荷1時間後 289 mg/dl、負荷2時間後 210 mg/dl、負荷3時間後 184 mg/dl の血糖値を示した。また拘束性および閉塞性の換気障害が認められ、昭和46~47年の測定値は、%肺活量 54~76%、1秒率 43~54%であつた。また、赤沈は排菌がはじまつた頃から促進し、1時間値 50~80mm となり、48年には 80~90mm となつた。

昭和48年7月のX線像で両側上野に線維乾酪型の病変が出現した。昭和48年10月から呼吸困難が著明となり、顔面および全身の浮腫およびチアノーゼを認め、昭

和48年11月10日肺性心により死亡した。入院後の毎月検痰および昭和46年の2カ月間の連日検痰でも *M. tuberculosis* は1回も排菌されなかつた。

**症例 2.** 明治28年8月生。無職。入院時72歳女。身長134 cm。体重29.5 kg。

昭和41年2月、感冒症状となり、咳嗽が多く受診したところ、X線撮影の結果、肺結核といわれ、抗結核剤の投与をうけた。昭和42年11月8日、中部病院に入院した。

入院時の主訴は、咳嗽および少量の喀痰と胸痛。赤沈1時間値104 mm。入院時のX線像では全肺野の線維化像がみられたが、判然とした病巣は認められなかつた。

入院後、INH・SF (INH 1日0.3 g, 毎日; sulfodimethoxine 1日0.5 g, 毎日) の投与を連続してうけたが、咳嗽喀痰の著明な減少はなかつた。毎月の検痰で排菌は認められなかつたが、昭和44年5月、1集落の抗酸菌が分離できたが、この菌は継代不能であつたので同定されなかつた。このあと、6カ月間 KM・INH・SF が投与された。

入院後約4年半経過して、47年3月、4月、5月に8, 7, 5集落と3回の排菌があつた(5月には、この他に7日連続で1集落の排菌が捕えられた)。これらは、いずれも *M. intracellulare* (血清型 Watson) と同定された。その後、2年半の間、排菌はなかつたが、昭和50年1月から微量排菌(1~10集落)が5月まで認められた。これらの菌は、いずれも *M. intracellulare* であつた。そして、全菌株が被検抗結核剤のすべてに耐性であつた。

X線像は、昭和42年11月から50年6月まで、肺全野の肺線維症像の他、特記すべき病変を認めなかつたが、50年1月から5月に及ぶ毎月の微量排菌の後、50年9月のX線像で右肺中野に線維乾酪型病巣の出現を認めた。また、左肺門部のリンパ腺の腫大像も出現した。

また、この患者も拘束性および閉塞性換気障害があつた。47年5月には%肺活量89%、1秒率42%で閉塞性換気障害のみであつたが、50年5月~9月では、%肺活量76~69%、1秒率65~45%となつた。

## 考 察

上記2例は、閉塞性換気障害を伴う肺線維症の患者に、*M. nonchromogenicum* または *M. intracellulare* の微量排菌が続き、遂には、線維乾酪型病変を生じた例である。排菌量は1~10集落にとどまり、排菌回数は、第1例では8年間観察して7回、第2例は8年の間に8回である。

しかし、排菌様式を詳しくみれば、これらの排菌は集中的に起こっていることがわかる。第1例では、46年8月から47年5月の10カ月間に5回起こっている。また第2例でも、47年の3回の排菌は毎月連続しており、50

年の排菌は5カ月間連続している。

これらの排菌は、いずれも微量であるので、日比野・山本の基準<sup>12)</sup>では感染症の範囲に入らない。東村<sup>5)</sup>は *M. intracellulare* 感染症の患者の排菌様式を観察し、明らかに感染症の場合でも比較的微量の排菌が続く場合があり、10カ月の毎月検痰で6回以上陽性ならば、排菌量が100集落到達しなくても感染症とと考えてよいとした。本報の2例は、東村<sup>5)</sup>が前に設定した「10回中6回」という基準には1回足りないが、臨床経過を勘案すれば、X線像で病変が明らかになつた段階で、感染症としてよいと思われる。

本報の症例は、1例は *M. intracellulare*、1例は *M. nonchromogenicum* によるものであるが、10回の毎月検痰で5回排菌陽性ならば、たとえ微量排菌であつても発病につながるものであるといえよう。非定型抗酸菌症の排菌量は、当然、病型と密接に関係し、空洞型の場合には100集落以上に達する場合が多いが、線維乾酪型でX線像で空洞を欠く場合は、微量排菌にとどまるものと思われる。

この症例の排菌は、本当は「潜在性感染症」によるとみなすべきであると思われる。しかし、X線像で病変が認められない段階で感染症とするのも、臨床の実際とは離れている。この点、人から人へと感染する結核菌の場合と、その起源が外界にあると推定される非定型抗酸菌<sup>11)</sup>の場合とで、排菌の意義のとり方が異なるのもやむをえないと思われる。筆者は本例のような排菌を「寄生」と呼ぶこととしたい。そして、寄生は往々にして感染症の前状態であると解したい。

「寄生」の定義は、(1)微生物の生体内侵入、(2)組織内増殖があるが、(3)生体の反応が著明でないことにありとすれば、本症例の場合はこれに当てはまるものと思われる。しかし、本症例の場合は、遂にはX線像に著明な病変を惹起するにいたつたので、この時点で感染症が成立したとみてよいであろう。

次に、本症例のごとき非定型抗酸菌の寄生が起こる要因を考えてみると、おそらく、閉塞性換気障害の存在が重要な意味をもつと思われる。実際、本報に示した2例とも著明な肺線維症のX線像を示し、閉塞性換気障害が存在していた。非定型抗酸菌症を起こす菌の起源は外界にあると思われるゆえ<sup>11)</sup>、外界から気道に迷入した菌が、気道浄化作用の障害のために気道内に停滞し、ここで増殖するにいたれば、寄生の状態を生じ、更に生体の病的反応が起これば感染症が成立するにいたるとと思われる。勿論、この寄生と感染とは臨床的な分け方であつて便宜的なものである。

前に、筆者<sup>12)13)</sup>は、*M. intracellulare* 肺感染症の病像およびX線像を、一次感染型と二次感染型に分けた。一次感染型のX線像の特徴は、(1)空洞形成に進行する

著明な乾酪化傾向、(2)線維化傾向の欠如であるとした<sup>13)</sup>。

本報に示した2症例は、肺結核の既往がなく、一次感染型とみなすべき症例であるが、病変のX線像は線維乾酪型で、空洞がない。これは、元々、基盤に肺線維症があつたために、宿主の免疫反応も通常の場合と異なり、また肺線維症のために形態的な病変も修飾されたものと解される。肺線維症のために肺がすでに線維化されており、乾酪化も起こりにくかつたものと考えて説明できる。また、免疫反応も肺線維症を起こす状態では異常である可能性を考慮することができる。

### 結 論

肺線維症で入院した57歳男と72歳女が、8年の入院期間の間に、それぞれ7回および8回、*M. nonchromogenicum* および *M. intracellulare* を排菌した。排菌量は1~10集落であつた。排菌は集中的に起こり、2例とも毎月検痰で、10カ月の間に5回排菌し、その後まもなく、線維乾酪型の病変を生じた。

頻回の微量排菌があつて、しかも発病しない状態(病変を認めない場合)は、非定型抗酸菌の場合、「寄生」の状態とみなされるが、この状態は次の発病に移行する前段階と考えるべきものと思われる。したがつて、実際には、感染として取扱われるべきものと思われる。

肺線維症を基盤として発病した本報の2症例では、一般の一次感染型病像と異なり、空洞形成がなく、線維乾

酪化病変のみが出現した。

本報に示した症例の中の1例は、*M. nonchromogenicum* によるものと考えられる。この菌は通常、非病原性と考えられているが、時には病原性を発揮しうるものと思われる。

### 文 献

- 1) 日比野進: 日本医事新報, No. 2086 : 29, 1964.
- 2) Yamamoto, M., Ogura, Y., Sudo, K. and Hibino, S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96 : 773, 1967.
- 3) Co-operative study Group of the Japanese National Sanatoria on Atypical Mycobacteria: Tubercle, 51 : 270, 1970.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 48 : 203, 1973.
- 5) 東村道雄: 結核, 49 : 327, 1974.
- 6) Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 108 : 679, 1973.
- 7) 青木正和・大里敏雄・工藤祐是: 日本胸部臨床, 25 : 814, 1966.
- 8) 東村道雄: 結核, 35 : 397, 1960.
- 9) 東村道雄: 医学と生物学, 91 : 179, 1975.
- 10) Tsukamura, M. and Tsukamura, S.: Tubercle, 45 : 64, 1964.
- 11) Tsukamura, M., Mizuno, S., Murata, H., Nemoto, H. and Yugi, H.: Japan. J. Microbiol., 18 : 271, 1974.
- 12) 東村道雄: 日本胸部臨床, 32 : 23, 1973.
- 13) 東村道雄: 結核, 50 : 17, 1975.