

原 著

短期間で軽快した *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症について

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 50 年 11 月 17 日

INFECTION OF THE LUNG DUE TO *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* IMPROVED IN A SHORT PERIOD

Michio TSUKAMURA*

(Received for publication November 17, 1975)

Previously, the present author (Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 108:679, 1973) observed that not a few patients who were hospitalized as tuberculosis showed the excretion of *M. intracellulare* in the first month of hospitalization, without excretion of tubercle bacilli, and the excretion of *M. intracellulare* soon disappeared. These patients showed infiltrative-caseous lesions with cavities at the time of hospitalization. The lesions were improved within several months. It was suggested that the patients might have had 'abortive' infection due to *M. intracellulare*, but no decisive evidence of infection was obtained at that time. After these experiences, newly hospitalized patients were tested by daily examinations of sputa for seven days soon after the hospitalization. It was observed that one patient showed 7 times and another 5 times positive cultures of *M. intracellulare* in these 7 days-examinations. These evidences fulfilled the criteria previously set up by the present author (Tsukamura, M.: Kekkaku, 49:327, 1974) for the diagnosis of lung infection due to *M. intracellulare* from bacteriological aspect. It has been shown that daily sputum examinations at initial stage of disease is very important for detecting the infection due to *M. intracellulare* improved in a short period.

非定型抗酸菌が肺に感染を起こし、発病はするが、比較的短期間に自然治癒する現象は、当然起こりうると思われるが、これを実際に観察したという報告はない。この原因としては、(1)非定型抗酸菌の一過性感染が無症状に終つて、疾病の現場を捉えにくい、(2)肺結核と間違われる、(3)実際に非定型抗酸菌による感染発病が起こつても、経過期間が短いため、普通行われる月1回の検痰では診断基準(たとえば日比野・山本¹⁾)を満足するだけの回数が得られないなどが考えられる。

第1の場合は、無症状で非定型抗酸菌のツベルクリン反応(ツ反応)が陽転する場合がこれにあたるが、本報で

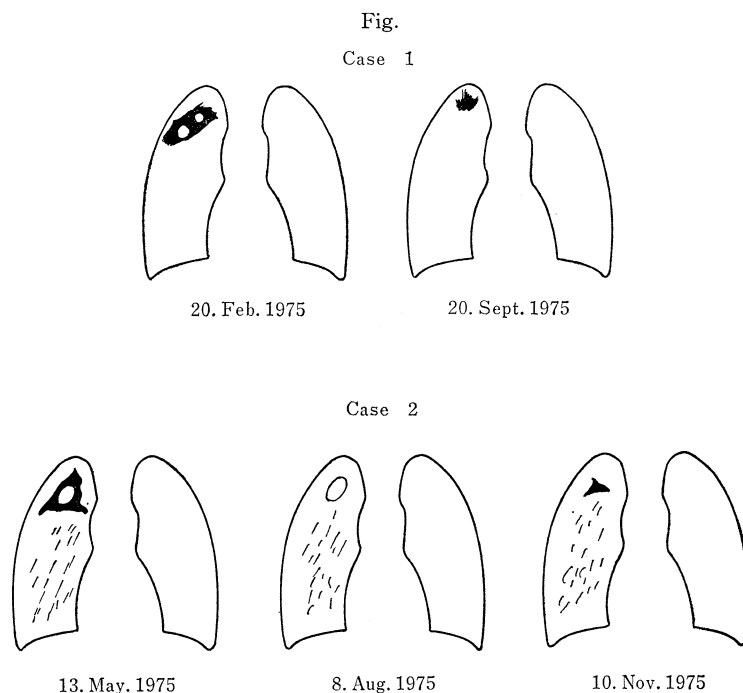
は取上げない。第2の場合は問題外であるゆえ、本報で問題とするのは、実際に臨床症状を示して非定型抗酸菌を喀痰中に排菌し、比較的短時日に治癒する場合である。実際に、このような感染が起こりうることを報告したい。

方 法

1. 抗酸菌の分離および同定

患者の朝痰1コをとり、これに等量の4% NaOH液を加えて、室温で15分間振盪して喀痰を溶解する。その0.02 mlを渦巻白金耳で1%小川培地に塗抹接種し、穴あきゴム栓を施して37°Cで8週まで培養する。発育し

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

Table 1. Mode of Excretions of *M. intracellulare*

Patient		■	■		
Concentration of antituberculous		<i>M. intracellulare</i>			
Agents ($\mu\text{g/ml}$)		Smear*	Culture**	Smear*	Culture**
1st month (Daily examinations)	1st day	—	+	—	25
	2nd day	—	+	—	—
	3rd day	—	6	—	6
	4th day	III	25	—	1
	5th day	—	+	—	—
	6th day	—	15	—	1
	7th day	—	20	—	2
Monthly examinations	2nd month	—	5	—	5
	3rd month	—	—	—	5
	4th month	—	—	—	—
	5th month	—	—	—	—
	6th month	—	—	—	—

* Gaffky number. ** Actual number shows the number of colonies on isolation medium, and symbol + shows the growth of more than 100 colonies but not confluent.

た集落をとつて、Ziehl-Neelsen 法で染色鏡検して抗酸菌であることを確かめる。抗酸菌の場合は、1% 小川培地 (対照) と PNB 培地 (*p*-nitrobenzoic acid を 0.5 mg/ml の割合に含む 1% 小川培地)²⁾ に 1 白金耳ずつ接種し、37°C に 3 週培養して発育を観察する。PNB 培地に全面発育 (薄膜の場合も含む) を示す場合は、結核菌以外の抗酸菌であるから、既報の同定方法³⁾ によつて同定した。

検痰は入院後 7 日間は毎日行い、次の月からは毎月 1 回の月例検痰とした。

2. 抗結核剤に対する耐性検査

被検株を 1 白金耳ずつ、次の培地に接種し、37°C、4 週後に発育を判定した。培地は次のごとくである。培地は 1% 小川培地を使用した。対照 (薬剤なし)、streptomycin sulfate (SM) 20 $\mu\text{g/ml}$, *p*-aminosalicylate (PAS) 1 $\mu\text{g/ml}$, isoniazid (INH) 0.1 $\mu\text{g/ml}$, kanamycin sulfate

(KM)100 µg/ml, capreomycin sulfate(CPM)100 µg/ml, ethambutol(EB)5 µg/ml, ethionamide(TH) 40 µg/ml, rifampicin(RFP)50 µg/ml, *p*-nitrobenzoic acid(PNB)500 µg/ml.

3. ツベルクリン反応

既報⁴⁾の方法で、武谷のπツベルクリンと等価(蛋白含有量はπの4倍でπと等力価)のツベルクリン(ツ)を作製して使用した。ツは *M. intracellulare* 蒲生株と *M. scrofulaceum* 石井株から作った。人型結核菌のツは市販の PPD をそのまま使用した(ただし、この力価はπより少し強い)。

症 例

症例 1: 無職, 男。明治 45 年 4 月生, 入院時 62 歳。身長 160 cm, 体重 49 kg。

昭和 49 年 7 月頃から喘鳴があり, 気管支喘息といわれた。昭和 50 年 1 月頃, セキ・痰が多くなり, 受診して肺結核といわれ, 2 月 20 日, 中部病院に入院した。

入院時, X 線像で右上葉に浸潤乾酪型(B₂)の病巣があり, その中に 2 コの空洞(Kb₂と Kb₁)を認めた。肺機能検査で, %肺活量 77%, 1 秒率 53% で, 拘束性および閉塞性換気障害があった。赤沈 1 時間値 82 mm。入院後, 直ちに SM・INH・PAS 3 者併用療法(SM 1 日 1 g 週 2 日, INH 1 日 0.3 g 毎日, PAS 1 日 7.5 g 毎日)を開始した。

検痰成績は表 1 のとおりである。50 年 2 月の 7 日間連続培養は 7 回とも陽性, うち 3 回は 100 集落以上であった。この成績は, 日比野・山本¹⁾の major criteria には足りないが, 東村³⁾の *M. intracellulare* 感染症診断

基準には十分適合する。また, 次に述べるごとく, X 線像の消長と菌の消長もよく一致する。すなわち, 排菌は 50 年 3 月に 5 集落のみ起こり, 50 年 4 月以降は培養(-)となった。一方, 病巣も次第に収縮し, 50 年 9 月には空洞像は認められず, 右肺尖部に限局する小病巣(BC₁)となった。

本例のツ反応は, 人型結核菌のみ 10×10 mm 発赤で, 石井株および蒲生株のツ反応は(-)であった。

症例 2: 無職, 女。大正 3 年 4 月生, 入院時 61 歳。身長 150 cm, 体重 41 kg。

昭和 50 年 5 月はじめ, 感冒様症状となり, 咳嗽および喀痰が多かつたので受診したところ, 右上葉に空洞が出来ていることを指摘され, 5 月 13 日に本院に入院した。

入院時, 右上葉に中等大の空洞があり, 空洞周囲に少しく浸潤乾酪巣を認めた(B₂Kb₂)。他に右全野にわたつて軽度の線維化像を認めた。%肺活量 56%, 1 秒率 63% で, 拘束性および閉塞性換気障害を認めた。赤沈 1 時間値 94 mm, 少量のセキ・痰があるが, 発熱はない。入院後, SM・INH・RFP の 3 者併用療法(SM 1 日 1 g 週 2 日, INH 1 日 0.3 g 毎日, RFP 1 日 0.45 g 毎日)を開始した。

検痰の成績は表 1 に示すごとくで, 7 日間の連続培養で, 5 回陽性の成績を得た。集落数は 1~25 であった。この排菌は, 日比野・山本の基準¹⁾では感染症の範囲に入らないが, 東村³⁾が *M. intracellulare* 感染症の観察結果から設定した基準には十分適合する。また, 排菌は病態と関連した。

排菌は入院後 3 カ月間(+)であったが, 4 カ月から(-)となった。この(-)となった月の 8 月の X 線像で

Table 2. Susceptibilities of the Strains Isolated to Various Antituberculous Agents

Patient	[Redacted]					
	<i>M. intracellulare</i>					
	Strains					
Concentration of antituberculous Agents (µg/ml)	1	2	3	1	2	3
Control (No agent)	++	++	++	++	++	++
Streptomycin (20)	++	++	++	++	++	+
<i>p</i> -Aminosalicylate (1)	++	++	++	++	++	++
Isoniazid (0.1)	++	++	++	++	++	++
Kanamycin (100)	+	+	++	++	++	+
Ethionamide (40)	++	++	++	++	++	++
Rifampicin (50)	++	++	++	++	++	++
Capreomycin (100)	++	++	++	++	++	++
Ethambutol (5)	++	++	++	++	++	++
<i>p</i> -Nitrobenzoate (500)	++	++	++	++	++	++

Tested in Ogawa egg medium. One loopful of test organism was inoculated to media, and the growth was observed after incubation at 37°C for 4 weeks.
 +: More than 100 colonies but not confluent. ++: Partially confluent growth.

は、空洞は収縮し、空洞周囲の病巣は消退して薄壁空洞 (Ka₂) の形となつた。次いで、10月には、右上葉に線維化像 (C₁) を残して、空洞は全く消失した。

ツ反応は11月に施行したが、人型 PPD に対してのみ 10×10 mm の発赤を示し、石井株および蒲生株のツ反応は全く (-) であつた。

考 察

本報で提示した第1例は8回、第2例は7回、*M. intracellulare* を排菌している。この排菌は、日比野・山本の基準¹⁾には達しないが、東村の基準⁵⁾には十分適合する。東村の基準は、*M. intracellulare* 肺感染症についての詳細な菌検索の結果から導入されたもので、日比野・山本の基準と異なる点は、東村の基準では、検査期間を限定し (日比野・山本の基準では規定なし)、毎月検痰と連日検痰について基準を設定し、排菌量よりもむしろ排菌回数を重視した点である。最も重要なことは、連日検痰で3回以上の排菌を証明することを重要と考えたことである。

ここに示した2症例を、通常の月1回の検痰で検査しておれば、第1例では2回の陽性、第2例は3回の微量排菌陽性となり、感染症の疑いはもたれても、感染症とは診断されなかつたと思われる。要するに、この2症例を *M. intracellulare* の一過性感染症と考えた原因は、(1) 入院時に7日間の連続検痰を実施したこと、および(2) 培養 (+) の菌株を毎回、PNB 培地に接種するという簡単な方法で screening したことによると思われる。

本症例は、2例とも空洞を示し、それが短期間に消失している。排菌は第1例では2カ月後、第2例では3カ月後に陰性化している。この空洞消失および菌陰性化は、抗結核剤によるものとは考えがたい。表2に示すように、*M. intracellulare* は全抗結核剤に耐性を示し、今までの臨床経験を参照しても化学療法が奏功することは期待しがたいからである。したがって、本症例における菌陰性化は自然治癒と考えた方が妥当と思われる。

次に、注目すべき所見は、ここに示した2症例が、ともに拘束性および閉塞性換気障害を示したことである。前に Jenkins & Marks⁶⁾ は、鉦夫に非定型抗酸菌の排出が多いことを観察し、その原因を気道浄化作用の低下に帰した。Tsukamura⁷⁾ は、肺結核患者に sporadic isolates としてみられる *M. intracellulare* 排菌の背景因子を観察し、排菌は空洞のある患者または気管支拡張ないし肺線維症のある患者に起こり、その原因はやはり気道浄化作用の低下にあるとした。*M. intracellulare* の排菌は、空洞のない患者、換気障害のない患者ではほとんどみられないことから、sporadic isolation は、菌のたんなる迷入ではなく、環境から気道に入った菌が気道内

で一過性増殖を起こしはじめて sporadic isolation となるものだと考えた。そして、このような一過性増殖が起こる中に、その一部の患者では、確立した感染症が起こるものと想像した。このような「二次感染」の実例を3例とらえることができた⁷⁾。

以上の観察を参照すると、本報の症例で観察された拘束性および閉塞性換気障害、特に閉塞性換気障害の存在は、感染症の発症に重要な意味をもつものと思われる。別に報告する予定であるが、*M. intracellulare* 二次感染症の患者にも、*M. intracellulare* を散発的に排菌した患者にも、閉塞性換気障害の存在は広く認められる。閉塞性換気障害の存在が、外界から入つた *M. intracellulare* の排泄を遅らせ、気道内での増殖をまねき、散発性排菌、一過性感染、感染症へつながる最初の道を作るものと思われる。

ツ反応は、2例とも人型結核菌に対してのみ反応し、*M. intracellulare* 蒲生株に対して反応しなかつた。この点は、「不治」の確立された *M. intracellulare* 感染症では、ほとんど全部が *M. intracellulare* 蒲生株に反応し、しかも、蒲生株に対して人型結核菌に対するよりも強い反応を示したのと大いに趣きを異にする。

昭和48年の日本結核病学会総会で、桜井など⁹⁾ は、入院当初 Group III の菌を排泄した後、比較的早期に菌が陰性化した例9例を提示した。この陰性化の理由として、桜井は「化学療法が全く無関係とは考えられない」と述べたのに対し、筆者は「はじめから一過性感染であつたと考えたい」とした⁹⁾。これは、その前に、同様の症例13例を経験していたゆえである⁷⁾。しかし、この一過性感染の可能性の想像は、あくまで想像であつて証明ではなかつた。一過性感染の確からしい推定は、初期の連日検痰によつてはじめて可能であり、連検の実施は、一過性感染の診断上、極めて重要であるといわねばならない。

結 論

喀痰・咳嗽の出現とともに、X線像で空洞を含む浸潤乾酪性病変を示す症例で、はじめの2~3カ月のみ *M. intracellulare* を排菌し、以後、菌(-)となり、空洞も消失する症例がある。これらの症例の中には、連日検痰を行えば、少なくとも *M. intracellulare* 肺感染症の診断基準 (東村) を満足する症例が見出される。本報では、一過性感染症と考えられる2例を提示して、*M. intracellulare* による一過性の肺感染症が実際に起こりうることを示した。一過性感染症の診断には、発病当初における少なくとも7日間の連日検痰が最も重要と思われる。

追 加

昭和48年から50年に至る2年半の間に、1日平均約700

名を収容する中部病院（結核のみで、他疾患はここには数えない）で、入院した月のみに *M. intracellulare* を排菌して、後、菌を証明しえなかつた症例は、上述2例を含まずに、他に5例ある。この5例のいずれもが閉塞性換気障害を示した。この他に、入院時に *M. szulgai* を排菌して、後、菌が消失した例が1例ある。

文 献

- 1) Yamamoto, M., Ogura, Y., Sudo, K. and Hibino, S. : Amer. Rev. Resp. Dis., 96 : 773, 1967.
- 2) Tsukamura, M. and Tsukamura, S. : Tubercle, 45 : 64, 1964.
- 3) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 結核, 48 : 203, 1973.
- 4) 東村道雄 : 医療, 27 : 232, 1973.
- 5) 東村道雄 : 結核, 49 : 327, 1974.
- 6) Jenkins, P. A. and Marks, J. : Tubercle, 52 : 60, 1971.
- 7) Tsukamura, M. : Amer. Rev. Resp. Dis., 108 : 679, 1973.
- 8) 東村道雄 : 日本胸部臨牀, 32 : 23, 1973.
- 9) 桜井宏・井上幾之進・山上清 : 日本結核病学会総会報告, 1973 (結核, 48 : 560, 1973).