

原 著

Mycobacterium avium-intracellulare complex

による肺感染症の臨床像

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

東 村 道 雄 (中部病院) ・下 出 久 雄 (東京病院)
 喜 多 舒 彦 (近畿中央病院) ・近 藤 弘 子 (天竜荘)
 瀬 川 二 郎 (福岡東病院) ・松 田 徳 (宮城病院)
 伊 藤 忠 雄 (神奈川病院) ・代 田 伯 光 (栃木病院)
 田 村 昌 敏 (新潟病院) ・久 世 彰 彦 (札幌南病院)
 山 本 好 孝 (愛媛病院)

受付 昭和 50 年 11 月 28 日

CLINICAL PICTURE OF LUNG DISEASE DUE TO
 MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE COMPLEX

The Co-operative Study Group of the Japanese National
 Chest Hospitals on 'Atypical' Mycobacterioses*

M. TSUKAMURA, H. SHIMOIDE, N. KITA, H. KONDO, J. SEGAWA, N. MATSUDA,
 T. ITO, N. SHIROTA, M. TAMURA, A. KUSE and Y. YAMAMOTO

(Received for publication November 28, 1975)

Following previous report (Co-operative Study Group of Japanese National Chest Hospitals on 'Atypical' Mycobacterioses: Kekkaku, 49: 139~145, 1974), the second co-operative study was carried out on 77 patients with lung disease due to *M. avium-intracellulare* who were found in the year 1974~1975 in 11 participating hospitals. All patients were diagnosed in our hospitals. Screening for mycobacteria other than tubercle bacilli was carried out by use of PNB medium, *p*-nitrobenzoic acid-Ogawa egg medium (Tsukamura, M. and Tsukamura, S.: Tubercle, 45: 64~65, 1964). One hospital used salicylate medium (Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 81~83, 1962) for screening.

1. The disease was defined by more than three times excretions of the organisms during a year, which were in accordance with presence of clinical symptoms. The amount of growth on isolation medium was more than 100 colonies at least in two isolates (Table 1).
2. The *M. avium-intracellulare* strains showed usually resistance to all antituberculous agents, but a small number of strains showed susceptibility to a few agents (Table 2). However, the agents were not effective clinically, including the agents to which the organisms remained susceptible.
3. Male/female ratio of patients with disease was 2.3. There was no significant difference between the ratio of the present patients and the ratio in tuberculous patients. Average age of female patients with disease due to the organisms was 67.1 ± 13.3 years and that of tuberculous female patients was 51.4 ± 17.4 years. The patients with disease due to *M.*

* From the Co-operative Study Group of the Japan National Chest Hospitals on 'Atypical' Mycobacterioses, Aichi 474 Japan.

avium-intracellulare were significantly older than tuberculous patients (p less than 0.1% by t -test) (Table 3).

4. Preceding diseases and complications are shown in Table 4. Out of 77 patients, 31 previously had tuberculosis. Of these, two had excreted *M. tuberculosis*. In others, bacteriological identification had not been done. The patients may have secondary infection with *M. avium-intracellulare* (Tsukamura, M. : Jap. J. Chest Dis., 32 : 23~36, 1973).

General and local complications were observed in 28 patents (36%). This ratio of complications is similar to the ratio previously obtained (31%). Fibrosis, silicosis, pneumoconiosis, asthma and bronchiectasis seem to be important as local factors, as these produce stagnancy of bronchial secretion in respiratory tract. Diabetes was found in 3 patients.

5. X-ray picture (Table 5). Out of 77, 66 (86%) could not be differentiated from lung tuberculosis in X-ray picture. Only 11 (14%) showed some different findings, cavities without pericavitary lesion (Chapman, J. B. : Dallas Med. J., 54 : 282~295, 1968). Not only thin-walled cavities but also thick-walled ones were considered as something different. The latter is cavity (cavities) with round outside margin and irregular inside margin. Irregular inside margin probably comes from rest of caseous lesion.
6. Prognosis. During observation periods, 19 (25%) of patients showed negative conversion. These patients received various regimens of chemotherapy. The chemotherapy appeared never effective even if the organisms appeared as if susceptible to a few agents by resistance tests. Therefore, negative conversion is believed to have occurred naturally and have not occurred as a result of chemotherapy. The negative converted cases did not show improvement in X-ray finding. Only 5 patients showed decrease in cavity size, and other 5 patients died in this year.
7. Prevalence of the disease was higher than the average in four hospitals, Tokyo, Kinki, Chubu and Tenryuso (Table 7). These hospitals are located in the South Pacific ocean-coast of the Honshu, which is the principal industrial area of this country. The former three hospitals are located near to three largest cities of Japan, Tokyo, Osaka and Nagoya. The prevalence of disease seems to be increasing in recent 6 years (Table 8). There is significant difference between the prevalence in 1971~1972 and the prevalence in 1974~1975 (p less than 0.1% by χ^2 -test).

緒 言

Mycobacterium avium-intracellulare complex (以下 *M. intra.*) による肺疾患は、わが国における結核菌以外の抗酸菌による肺疾患の 90% 以上を占めており¹⁾、最も重要な疾患の一つと考えられる。われわれは、わが国における *M. intra.* 肺感染症の臨床像を明らかにする目的で、共同研究班参加施設に 1971~1972 年の間に在院した患者 64 名についての調査結果を報告した²⁾。今回は、前回に引き続いて第 2 回の共同研究を実施したので、その結果を報告する。この問題についての文献は、前報²⁾に記したので、ここには再掲しない。いずれも比較的少数例についての報告であるので、多数例についての臨床報告は、われわれの共同研究²⁾が最初のものである。

方 法

昭和 49 年 4 月から昭和 50 年 3 月までに在院した共同研究参加施設に入院中の患者を研究対象とした。*M. avium-intracellulare* 肺感染症とされたものは、77 名であつたが、うち 1 名は上記期間に排菌がとまつていたので、疾病出現率の統計の際には、対象から除外した。

前回、*M. intracellulare* 感染症としたのに対して、今回、*M. avium-intracellulare* 感染症としたのは、IWGMT (International Working Group for Mycobacterial Taxonomy) の共同研究³⁾で、*M. avium* と *M. intracellulare* を明確に区別しえないという結果が出たためである。しかし、*M. avium-intracellulare* と呼ぶのは冗長であり、また今、急に *M. avium* とするの唐突

の感があると思われるので、以下、*M. intra.* と略称することとする。*M. intra.* の定義は、前報²⁾と同じで、ここに示す症例の排出菌は、すべて国療中部病院研究検査部で同定された。

M. intra. を含む「結核菌以外の抗酸菌」の screening には、*p*-nitrobenzoic acid 小川培地 (PNB 培地) または salicylate 培地 (SS 培地) を使用した。前者を使用したのは10施設で、1施設 (国療東京) のみが後者を使用した。また、2施設では PNB 培地と niacin test を併用した。screening については既報した¹⁾。screening によつてえた抗酸菌は、国療中部病院に集めて同定した。

M. intra. 肺感染症の定義

「非定型」抗酸菌症の診断基準案としては、周知のごとく日比野・山本案⁴⁾がある。また、*M. intra.* 感染症については東村案⁵⁾があり、(1) 毎月検痰では100集落以上3回、(2) 毎日検痰では集落数に関係なく3回以上

Table 1. Frequency of Excretions of *M. avium-intracellulare* in Sputum

Frequency of excretions*	Number of patients
2**	2
3	4
4	5
5	5
6~10	24
11~20	23
21~30	4
31~50	5
51~100	1
More than 100	4

* Number of strains identified as *M. avium-intracellulare*.
 ** In these two patients, one isolate was obtained from lung lesion after lung resection.

Table 2. Resistances to Antituberculous Agents of Strains of *M. avium-intracellulare*

Pattern of resistance to antituberculous agents										Number of strains
SM	INH	PAS	KM	CPM	RFP	EB	TH	CS		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	59
+	+	+	+	+	+	+	+	-		10
+	+	+	-	+	+	+	-	+		1
-	+	+	-	+	+	+	+	+		1
+	+	+	+	-	+	+	+	+		1
Total										72

Resistance tests were carried out on Ogawa egg medium. Resistances to the following concentrations were defined as resistance: streptomycin (SM), 20 µg/ml; isoniazid (INH), 1 µg/ml; *p*-aminosalicylate (PAS), 1 µg/ml; kanamycin (KM), 100 µg/ml; capreomycin (CPM), 100 µg/ml; rifampicin (RFP), 25 µg/ml; ethambutol (EB), 5 µg/ml; ethionamide (TH), 40 µg/ml; cycloserine (CS), 40 µg/ml.

Resistance test for cycloserine was done in 24 cases.

上、ともに排菌が臨床症状と関係することを条件としている。

この共同研究では、(1) 原則として日比野・山本の major criteria を満足すること、(2) 上記 criteria を満足しなくても感染症と思われるものは、その理由を明記することを条件として症例を集めた。そして実際には上記の2案より緩い条件を示す非定型抗酸菌症研究協議会試案 (未発表) すなわち(1) 3回以上排菌、うち1回は100集落以上、(2) 排菌と病態と関連、という条件で線引きした。この定義については本報で後に考察する。

成績および考察

1. 排菌回数

表1に77例による *M. intra.* 排菌回数を示す。排菌回数2回のものが2例あるが、この2例はともに肺切除によつて得た肺病巣から *M. intra.* を分離している。のこりの75例では、排菌回数は3回以上で、しかも、この3回の排菌は1年以内に起こっている。また、分離培地の集落数100以上を得た回数が最低2回はある。勿論、この排菌は臨床症状の消長と関連して起こっている。

以上の所見をみると、*M. intra.* 肺感染症の診断基準案として、より明確な線が浮かび上がってくる。すなわち、次の試案が適当と思われる。

M. intra. 肺感染症診断基準案 (試案)

(1) 1年以内に3回以上の排菌がみられ、そのうち2回は100集落以上の排菌であること。(2) 排菌と臨床症状の消長が関連していること。

2. 抗結核剤感受性

72例の菌株について耐性検査が行われた。その結果を表2に示す。大部分の菌株が全抗結核剤に耐性である。少数の菌株が、KM, TH, SM, CPM, CS に感受性を示す。しかし、後述のごとく、これらの薬剤による化

学療法が有効であるという結果は全く得られなかつた。

3. 性別および年齢

M. intra. 感染症患者の性別および平均年齢を表3に示す。表には、比較のために、昭和50年11月における国療中部病院内科結核病棟に入院中の肺結核患者の性別および年齢を示す。*M. intra.* 感染症患者も結核患者も、ともに入院患者のみで、外来患者は対象に含めなかつた。

男女比は *M. intra.* 感染症患者と肺結核患者との間に有意差はない。年齢は男では差がなかつたが、女の場合、*M. intra.* 感染症の患者の年齢が、肺結核患者の年齢より有意差で高いという結果がでた (*t*-test; $p < 0.1\%$) (表3)。

4. 合併症および発病に先行した疾病

発病時(診断時)に合併症として認められた疾患の中に、注目すべきものとして、肺線維症、珪肺、塵肺、気管支拡張症、肺気腫、膿胸、肺切除がある。これらの合併症は25例(32.5%)に見出された(表4)。これらの合併症は、いずれも気道浄化作用の低下または閉塞性換気障害を示すものとして注目される。

前に、Jenkins and Marks⁶⁾は鉱夫の痰に「非定型」抗酸菌の出現が多いことを観察して、その原因を気道浄化作用の低下と推察した。また、Tsukamura⁷⁾は、肺結核患者における *M. intra.* の散発性排菌の背景因子を観察して、排菌患者のほとんど全部が空洞、無気肺、肺線維症、膿胸を有することを認め、排菌には気管支分泌液の停滞が重要な関係をもつと考えた。また、排菌はたんなる迷入によらず、気道内の一過性増殖が行われた結果であると考えた。したがって、一過性増殖が、宿主の全身的・局所的条件によつて連続的増殖に進めば、ここに疾病としての感染症が成立すると思われる。実際に、感

Table 3. Sex and Age of Patients with Lung Disease due to *M. avium-intracellulare* (Comparison with tuberculous patients)

Causative organism	Sex	Number of patients	Age (years)*
<i>M. avium-intracellulare</i> complex	Male	54	58.7 ± 13.8
	Female	23	67.1 ± 13.3
	Total	77	61.2 ± 13.7
<i>M. tuberculosis</i> **	Male	357	56.6 ± 15.7
	Female	123	51.4 ± 17.4
	Total	480	55.3 ± 16.2

* (Mean) ± (Standard deviation).

** Data from the Chubu Chest Hospital in November 1975. Remarks. No significant difference between male/female ratios of patients with disease due to *M. avium-intracellulare* and tuberculous patients (χ^2 -test; $10\% < p < 25\%$). There is significant difference between the age of female patients with disease due to *M. avium-intracellulare* and that of female tuberculous patients (*t*-test; $p < 0.1\%$).

染症とされた患者に、本研究で示されたように、かなりの率で気道分泌液の停滞を示すと考えられる合併症が認められたことは、気道分泌液の停滞が発病要因として重要な関係があることを示唆するといえよう。

糖尿病は3例に認められ、全身的な抵抗力の減弱が発病に関係があることを示唆している。

3年以上前に肺結核と診断された患者が26名(他の合併症をもつものと併せると計33名)あつた。肺結核の存在は、前記の気道分泌液の停滞を示す疾患と同じ意義をもつと考えられ、*M. intra.* の増殖に好都合な条件をもつと考えられるが、肺の *M. intra.* 感染症が肺結核と考えられていた可能性もあると考えて別個に扱つた。過去の排菌は入院前のものが多く、それが果して結核菌であつたか、または *M. intra.* であつたかを知ることはできない。しかし、その中の2例では、過去の排菌が結核菌であつたことが、niacin test または niacin test と PNB 培地によつて証明されており、*M. intra.* 感染症が肺結核の二次的感染として起こりうるという報告⁸⁾を支持している。

先行した肺結核も気道分泌液を停滞させる要因として考えれば、このような要因をもつ症例は51名(66.2%)に達する。したがって、気道分泌物の停滞は、全身的要因(全身的な抵抗力の減弱)とならんで、重要な局所的要因をなすものと考えられる。

Table 4. Preceding Diseases and Complications

Complication or preceding disease	Number of patients
1. Local	
Tuberculosis*	26
Tuberculosis* + Lung resection	1
Tuberculosis* + Pyothorax	2
Tuberculosis* + Fibrosis**	3
Fibrosis**	6
Silicosis	3
Silicosis + Tuberculosis*	1
Pneumoconiosis	2
Bronchiectasis	4
Asthma bronchiale + Emphysem	2
2. General	
Diabetes	1
Diabetes + Liver cirrhosis	1
Diabetes + Lung cancer + Pneumoconiosis	1
3. No complication	23
Total	77

* Diagnosed as tuberculosis more than three years before the diagnosis as lung disease due to *M. avium-intracellulare*. Among these the organisms of two patients were identified as *M. tuberculosis*. In other patients, bacteriological identification was not done.

** General fibrosis of lungs.

5. X線像

Chapman⁹⁾によつて「非定型」抗酸菌症の特徴として指摘された「空洞周囲の病変を欠く空洞」は11名(14.3%)に見出された。他の66名(85.7%)のX線像は、結核症のそれと区別できぬものであつた(表5)。

比較的新鮮な病変を示す「一次感染型」⁸⁾と、硬化壁空洞ないし硬化巢中空洞の型を示す「二次感染型」⁸⁾とに分ければ、前者31名、後者46名に分けられた。

なお、前報²⁾でも指摘したごとく、周辺病巣のない孤立空洞型では、Chapman のいう薄壁空洞型だけではなく、厚壁空洞型も認められた。この空洞は外縁は円形であるが、内縁は凹凸のはなはだしい不規則型で、肺結核では通常みることができない空洞である。

6. 予 後

観察期間中に菌が陰性化(6カ月以上陰性)した症例

Table 5. X-ray Picture when Diagnosis of Lung Disease due to *M. avium-intracellulare* was Established

X-ray picture	Number of patients
I. Cavities without pericavitary lesion	11 (14%)
1. Thin-walled cavity	
2. Thick-walled cavity	
3. Thin-walled cavities	
4. Thin-walled and thick-walled cavities	1
II. Cavities in infiltrative lesion	12
III. Cavities in sclerotic lesion or cavities with sclerotic wall	46
IV. Infiltrative caseous lesion	3
V. Fibrocaceous lesion	5
Total	77

は、22例で、うち19例(24.7%)が化学療法のみで経過を観察する間に菌が陰性化した(表6)。しかし、この中でX線像で空洞が収縮したものは5例のみであつた。空洞が消失した例は1例もない。一方、5名が観察期間中に死亡した。

菌が陰性化した原因は、化学療法の効果によるとは考えられず、自然の経過の間に「自然寛解」によつて陰性化したものと思われる。その理由は、*M. intra.* は通常全抗結核剤に耐性で、化学療法の効果は期待できないゆえである。極少数株がKM, THなどに感性を示すが、実際に、これらの薬剤を使用して、症状が好転することは経験されなかつた。また、CSは時に感受性を示す薬剤であつたが、CSの単独使用または他剤との併用で効果があつたと考えられたことはなかつた(CS使用は、主として国療東京病院で試みられた)。

7. *M. intra.* 感染症の地理的分布

M. intra. 感染症の発生率を示す指数として $p=(A/B) \times 100\%$ を用いた。ここに、Aは各病院に1974年4月から1975年3月までに在院した*M. intra.* 感染症の患者数、Bは各病院の1974年における1日平均在院患者数

Table 6. Frequency of Negative Conversion

	Number of patients
Negative conversion during chemotherapy	19 (24.7%)
Negative conversion by lung resection	2 (2.6%)
Negative conversion by thoracoplasty	1 (1.3%)
Negative conversion has not occurred	55 (71.4%)
Total	77(100.0%)

Negative conversion during chemotherapy is considered to be due not to the effectiveness of chemotherapy but to natural remission.

Table 7. Prevalence of Disease due to *M. avium-intracellulare* in Various Hospitals

Hospital	Number of patients with disease due to <i>M. avium-intracellulare</i> : (A)	Average number of hospitalized patients per day : (B)	Prevalence Rate : (A/B) × 100%
Tokyo	22	899.3	2.45
Kinki	19	476.4	3.99
Chubu	13	630.3	2.06
Tenryuso	9	241.4	3.73
Fukuoka	6	620.9	0.97
Miyagi	2	174.7	1.14
Kanagawa	2	232.8	0.86
Tochigi	1	333.6	0.30
Niigata	1	175.1	0.57
Sapporo	1	363.3	0.28
Ehime	0	332.8	<0.30
Total	76	4,704.5	1.62

Average number of hospitalized patients per day in 1974. One patient discharged in 1973 was not included in this table.

Table 8. Prevalence of Lung Disease due to *M. avium-intracellulare* in Various Years

Year	Number of patients with disease due to <i>M. avium-intracellulare</i> : (A)	Number of patients under hospitalization per day : (B)	Prevalence ratio : (A/B)×100%
1968~1969	38	6,517	0.58
1971~1972	49	5,525	0.89
1974~1975	76	4,704	1.62

1968~1969: Co-operative Study Group of the Japanese National Sanatoria on 'Atypical' Mycobacteria: Tubercle, 51: 270~279, 1970.

1971~1972: Co-operative Study Group of the Japanese National Chest Hospitals on 'Atypical' Mycobacterioses: Kekkaku, 48: 203~211, 1973.

1974~1975: Present study.

(結核)である。

この指数は、表7に示すごとく、東京、近畿、天竜庄、中部の4病院が高い。いずれも本州の太平洋側南岸地帯に属し、3病院は東京、大阪、名古屋の3大都市の患者を主として収容している。この発生状況は3年前の調査とほとんど同じである。

8. *M. intra.* 肺感染症発生率の推移

表8に、1968~69年¹⁰⁾、1971~72年¹⁾および今回(1974~75年)の調査の *M. intra.* 感染症の発生率を指数 p で示した。指数 p で示した *M. intra.* 感染症発生率は、この6年間に増加の傾向を示し、特に1971~72年と1974~75年では有意差がある (χ^2 -test; $p < 0.1\%$)。

結 論

77名の *M. intra.* 肺感染症の臨床像を観察し、次の結論を得た。

1. *M. intra.* 肺感染症と考えられた患者77名は、次の条件を満たした。(1) 1年以内に3回以上 *M. intra.* を排菌し、そのうち、少なくとも2回は100集落以上の排菌であつた。(2) 排菌と臨床症状の消長は互いに関連していた。

2. 分離された *M. intra.* 株は、大部分が全抗結核剤に耐性を示した。少数の菌株は、CS, KM, TH などに感受性を示したが、実際に化学療法を行つて、明らかに臨床効果を示した薬剤または薬剤の組合せはなかつた。

3. 男女比の性別では、肺結核患者の男女比と差は認められなかつた。しかし、女の *M. intra.* 感染症患者の年齢は、女の結核患者の年齢より高齢であつた。

4. 合併症では、肺線維症、珪肺、塵肺、肺気腫、気管支拡張症、膿胸など、気道分泌液の停滞を起こすと思われるものが、25名(32.5%)に認められた。同じ意味をもつ肺結核の既往症は26名(33.7%)に認められた。両者を合すれば51名(66.2%)になる。これらは発病の局所的要因として注目される。糖尿病は3名にみられた。これは、発病の全身的要因(抵抗力減弱)につながるものと思われる。

5. X線像では、肺結核と区別できない例が大部分

(66名, 85.7%)であつたが、11名(14.3%)は、「空洞周辺に病変のない空洞」という結核症ではまれなX線像を示した。

6. 観察期間中に5名が死亡し、22名で菌が陰性化した。

7. *M. intra.* 感染症は、東京、静岡、愛知、大阪の病院で多くみられた。

8. 1968~69年、1971~72年、1974~75年の *M. intra.* 感染症発見の頻度を、1日平均入院患者あたりで見ると、この6年間に増加の傾向を示している。特に、1971~72年と1974~75年との間では、統計的有意差を示して、後者に高率である。

前に、喜多¹¹⁾は国療近畿病院で *M. intra.* 症の逐年的增加が起こつたことを報告したが、同様の現象が全国的規模でも起こりつあるごとくみうけられる。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 48: 203, 1973.
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 49: 139, 1974.
- 3) Meissner, G., Schröder, K. H., Amadio, G. E., Anz, W., Chaparas, S., Engel, H. B. W., Jenkins, P. A., Käßler, W., Kleeberg, H. H., Kubala, E., Kubin, M., Lauterbach, D., Lind, A., Magnusson, M., Mikova, Z., Pattyn, S. R., Schaefer, W. B., Stanford, J. L., Tsukamura, M., Wayne, L. G., Willers, I. and Wolinsky, E.: J. Gen. Microbiol., 83: 207, 1974.
- 4) Yamamoto, M., Ogura, Y., Sudo, K. and Hibino, S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96: 773, 1967.
- 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: 日本胸部臨床, 32: 23, 1973.
- 9) Chapman, J. S.: Dallas Med. J., 54: 282, 1968.
- 10) Co-operative Study Group of Japanese National Sanatoria on Atypical Mycobacteria: Tubercle, 51: 270, 1970.
- 11) 喜多舒彦: 結核, 47: 378, 1972.