

今村賞受賞記念講演

非定型抗酸菌症、特に *Mycobacterium kansasii* 症に関する研究

下 出 久 雄

国立療養所東京病院

受付 昭和 53 年 7 月 27 日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

STUDIES ON ATYPICAL MYCOBACTERIOSIS WITH SPECIAL EMPHASIS
ON THE DISEASE DUE TO *MYCOBACTERIUM KANSASII*

Hisao SHIMOIDE*

(Received for publication July 27, 1978)

I. On the disease due to *M. kansasii*

The disease due to *M. kansasii* occupied only 2 per cent (4 cases) of the total cases (200 cases) of atypical mycobacteriosis in Japan in 1966. Therefore, it was thought that this disease was very rare in Japan. But, since then the frequency of *M. kansasii* increased year by year, and recently 6 to 11 cases of the infection with *M. kansasii* were found every year. This disease had probably been overlooked before 1966.

i) Some problems in diagnosis

Photochromogenicity of *M. kansasii* was not found on the culture medium which was not ventilated, and yellow pigmentation of colonies did not occur if colonies were exposed to light 4 weeks after cultivation on Ogawa's medium at 37°C. Moreover, the colony of *M. tuberculosis* is more similar in shape and color to that of *M. kansasii* than to other atypical mycobacteria. Therefore, the laboratory technicians may misinterpret *M. kansasii* as *M. tuberculosis*, and a considerable number of strains may escape their notice.

On smear, *M. kansasii* looked like a long beaded rod and occurred in curl-like heaps. The morphological observation of organisms may be useful for the diagnosis of the disease due to *M. kansasii*.

The sensitivity to rifampicin (RFP), ethionamide (TH) and cycloserine (CS) was a characteristic feature of the drug susceptibility of *M. kansasii*.

ii) Geographic distribution

The majority (80.6%) of the patients were living in Tokyo and its vicinity, and the disease due to *M. kansasii* amounts to 10 percent of the total cases of atypical mycobacteriosis in this district. Therefore, it is suggested that the incidence of the infection with *M. kansasii* is different geographically in Japan.

iii) Clinical characteristics and chest radiogram

The majority (94.1%) of the disease occurred in men. Many patients were found among younger and middle aged persons without any previous lung disease.

On the chest radiogram, cavitary lesions were found in the lung field in the majority

* From the Tokyo National Chest Hospital, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

(72.8%) of the cases of the disease due to *M. kansasii*, while subpleural cavitary lesions were found in many cases of the disease due to *M. intracellulare*.

iv) Chemotherapy

SM, PAS and INH were used most frequently. RFP, TH and CS were used in many cases.

In non-cavitary cases, bacteriological conversion occurred in 4 patients (100%) by chemotherapy excluding RFP and TH, and in 5 patients (100%) treated with the regimen containing RFP or TH. But, in cavitary cases, the negative conversion occurred in 7 cases of moderate extent and 5 for advanced cases (70 or 50%) by chemotherapy excluding RFP and TH, and in 12 and 20 patients (100 or 86.9), respectively, treated with the regimen containing RFP or TH.

v) Diagnostic criteria

The diagnostic criteria for atypical mycobacteriosis established by Hibino and Yamamoto are not applicable to the disease due to *M. kansasii*. If there are discharge of the organism even in small amount twice and the presence of clinical symptoms which might relate to bacilli discharge, such cases are diagnosed as the disease due to *M. kansasii*.

II. On the disease due to *M. intracellulare*

As the initial radiographic changes, the pleural-thickening-like shadow and the linear shadow extending from the pleura into the lung field were found most frequently, and the appearance of the bulla and the thickening of its wall were found not rarely.

In the disease due to *M. intracellulare*, radiographic changes usually showed progression very slowly and the interval from the initial appearance of pulmonary changes to the cavitation was considerably long (over 2 to 4 years in many cases).

Subpleural cavitary lesions were found in many cases, but in the majority of the cases complicated with pneumoconiosis, cavitary lesions were found in the lung field.

I. *M. kansasii* 症について¹⁾

1. 日本における *M. kansasii* 症発見状況^{1)~13)}

1966年当時非定型抗酸菌症研究協議会に報告された *M. kansasii* 症はわずか4例で非定型抗酸菌症200例中2%を占めるにすぎず、わが国では極めてまれな疾患と考えられていた。しかし1966年以後全国の年間症例数は次第に増加し年間6~11例が見出されるようになつたが、各施設ごとの年間症例数には増加はみられず、次第に多くの施設で症例が発見されることにより年間症例数が増加している。このことから *M. kansasii* 症は過去には見落とされていた場合が多かつたと思われる。

2. 光発色性に対する空気の役割¹⁴⁾¹⁵⁾

光発色性に対する空気の役割を検討したが、通気性のない培地のキャップを使用した場合は露光による発色が認められず、1971年当時の全国アンケート調査では96施設中21.9%に無通気性のキャップが使用されており、このことが *M. kansasii* が見落とされた一因と思われた。

3. 光発色性と培養日数の関係¹⁶⁾

M. kansasii の光発色性は菌が速やかに増殖しているときに認められ、培養4週目では光発色テストの陽性率は8.3%にすぎないが、全国調査によると日常の分離培養の判定は、第1回目を14日以前に行なつている施設は

5.9%にすぎず、100施設中78%では4週以後に行なつており、日常検査の過程で発色性に気付くことが少なく、このことも見落としの一因と思われた。

4. 集落の性状¹⁶⁾

M. kansasii の集落は SR 型、R型のものが少なくないで人型結核菌と誤られやすい。

多数の検査技師に対して集落の性状による非定型抗酸菌のスクリーニングテストを行なつたところ、Gr. II 菌は全く見落としがなく、*M. kansasii* の見落としが最も高率で、R型では85%が見落とされた。全国の国立療養所では1971年当時72%の施設では集落の性状による非定型抗酸菌のスクリーニングが行なわれていた。

5. 菌の形態¹⁶⁾¹⁷⁾

M. kansasii の検出率を高める方法として、小川培地上に発育した菌の形態の観察が有用である。菌種別の菌の形態には一定の特徴があり、*M. kansasii* では捲毛状のコード形成、太く長く、ビーズ状の大きな顆粒が多数認められるが、着色のない集落の菌がこの形態を示した場合 *M. kansasii* の可能性は極めて高率である。

6. 抗結核剤に対する感受性の特徴¹⁾¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾

M. kansasii の抗結核剤に対する感受性は菌株間のばらつきが少なく、一定の特徴あるパターン、すなわち RFP, TH, CS に感性で EB に低耐性を示すものが 90

%以上を占めている。このような感受性パターンを示すものはGr. III菌ではなく、着色のない集落でこの性状を有する非定型抗酸菌は*M. kansasii* の可能性が極めて高率である。

7. 発生の地域差¹⁾¹⁶⁾

M. kansasii 症の症例数には世界的にも著しい地域差があるが、わが国の中でも著しい地域差が認められた。本症の大部分80.6%は東京とその周辺県の居住者にみられ、東京地方では非定型抗酸菌症の10%以上を本症が占めている。

8. 臨床的諸特徴、X線所見

M. kansasii 症には次の臨床的特徴がある。性別では圧倒的に男子が多く約94%を占め^{1)21)~25)}、年齢分布は30~40歳代が最も多く、若年層から高年齢まで広い年齢層に分布している(米国の症例より若年層の比率が高率)点で、他の菌種の非定型抗酸菌症と異なる¹⁾¹⁶⁾²⁷⁾。基礎疾患なく発病するものはGr. III菌症では14.5%にすぎないが本症では43.3~56.3%を占めている(米国の症例より高率)¹⁾¹⁶⁾²¹⁾²⁵⁾²⁸⁾。

XP所見上本症が*M. intracellulare* 症と異なる点は空洞の型であり、*M. intracellulare* 症が大部分を占める非定型抗酸菌症全体では空洞の過半数(53.3%)は胸膜直下型であるが、本症では胸膜直下型は27%で、大部分72.8%は肺野型で、結核の空洞と類似している。ただし結核に比し薄壁空洞が多い¹⁾²⁰⁾²⁶⁾。

9. 化学療法について¹⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²⁹⁾³⁰⁾

化学療法の使用薬剤を1974年に報告されたKansas Medical Center(K. M. C.)²⁷⁾の症例と比較した場合、SM, INH, PASの使用頻度が最も高率で、EB, TH, CSの使用頻度がそれに次いで高率である点は日米間に差はないが、RFPの使用頻度はK. M. C.の症例がわずか9%であるに比し、日本では48.4%と著しく高率である。

化学療法の方式別治療効果では、XP所見の改善でも、SM, INH, PASなどの併用中に悪化した症例で、TH, RFPを含んだ化療方式に変更後著明な改善がみられ、TH, RFPを含まぬ方式では著明改善は学会病型Ⅲ型で25%, Ⅱ₂~Ⅰ型では20%, 悪化が30%にみられたのに比し、TH, RFPを含む方式ではⅢ型で80%, Ⅱ₂~Ⅰ型でも50%に著明改善がみられ、悪化は4.5%にすぎなかつた。菌陰性化率でも、TH, RFPを含まぬ方式ではⅢ型では100%だが、Ⅱ₂~Ⅰ型では50%と低下するが、TH, RFPを含む方式ではⅡ₂~Ⅰ型でも86.9%であつた。本症はTH, RFPとともに含んだ化療によつて重症例でもほとんど菌陰性化し、外科療法の適応はほとんどない³⁰⁾。

10. 診断基準について¹⁶⁾

本症では、2回以上の排菌例はすべて病態の動きと関

連したもので、病変と関連しないと思われる排菌例は1回排菌の3例のみであり、診断基準は他の菌種の疾患と異なり、2回以上の排菌があれば菌量を問わなくてよい。

II. *M. intracellulare* 症について²⁰⁾²⁶⁾³¹⁾

XP所見の特徴は胸膜直下型が多いことで、既存の呼吸器病変(特に胸膜炎、人工気胸、肺切除後の胸膜癒着)を有するものからはほとんど胸膜直下型または中間型が発生し、基礎疾患のない肺にはすべて肺野型空洞が発生する。XP所見の初期変化³¹⁾は索状影、線状影の出現、胸膜肥厚様の陰影、およびブラの壁の肥厚などが多い。初期変化から空洞出現までの期間は非常に長く2~4年以上のものも少なくない。

初期変化から空洞形成までの経過は、①胸膜肥厚様陰影と索状影の増強→胸膜直下空洞出現→拡大。②胸膜肥厚様陰影と肺野病影に取り囲まれるようにして洞亮影が形成。③肺野陰影が先行し、次いで胸膜肥厚様陰影が出現し、両者に取り囲まれて洞亮影が形成。④ブラの壁肥厚から空洞様の病影が形成されるなどである。

粉じん吸入歴のあるものに発生した本症では空洞は肺野型が多く、XP所見上じん肺所見がみられないもの、軽微なものにも本症の発症が多い。発症要因の差異によつて病変のXP所見は異なる型をとる³²⁾。

文 献

- 1) 下出久雄: 結核, 52: 577, 1977.
- 2) Saito, H. et al.: Hiroshima J. Med. Scien., 23: 91, 1974.
- 3) 宇山瑞穂他: 結核, 50: 40, 1975.
- 4) 東村道雄他: 医療, 30: 71, 1976.
- 5) 鴨志田正五他: 結核, 51: 68, 1976.
- 6) 妹尾誠: 結核, 51: 68, 1976.
- 7) 小倉幸夫: 第7回非定型抗酸菌症研究協議会総会報告, 1975.
- 8) 下出久雄他: 結核, 51: 62, 1976.
- 9) 長尾貞雄: 結核, 51: 62, 1976.
- 10) 伊藤忠雄: 私信による.
- 11) 倉島篤行: 私信による.
- 12) 小須田達夫: 私信による.
- 13) 村瀬温: 私信による.
- 14) 下出久雄: 日胸, 27: 745, 1968.
- 15) Wayne, L. G. et al.: Amer. J. Clin. Path., 42: 431, 1964.
- 16) 下出久雄: 日胸, 31: 924, 1972.
- 17) Snijder, J.: Path. Bact., 90: 65, 1965.
- 18) 下出久雄: 日胸, 29: 106, 1970.
- 19) 下出久雄: 日胸, 30: 128, 1971.
- 20) 下出久雄: 日胸, 32: 711, 1973.
- 21) 下出久雄: 日胸, 36: 494, 1977.
- 22) Lester, W. et al.: Trans. 17th Conf. Chemo. Tuberc. VA-Armed Forces, p. 289, 1958.
- 23) Christianson, L. C. et al.: Amer. J. Med., 29: 980, 1960.

- 24) Goldman, K. P.: Thorax, 23 : 94, 1968.
- 25) Rauscher, C. R. et al.: Chest, 66 : 162, 1974.
- 26) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 52 : 391, 1977.
- 27) Rauscher, C. R.: Chest, 66 : 17, 1974.
- 28) Johanson, W. G. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 99 : 73, 1969.
- 29) Amer. Thoracic Society: Amer. Rev. Resp. Dis., 104 : 728, 1971.
- 30) Gale, G. L.: CMAJ, 114 : 612, 1976.
- 31) 下出久雄: 日胸, 33 : 649, 1974.
- 32) 下出久雄: 結核, 53 : 238, 1978.