

原 著

肺非定型抗酸菌症の X線学的研究

第2報 死亡例における病変の進展経過について

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

下 出 久 雄 (国立療養所東京病院)
 喜 多 舒 彦 (国立療養所近畿中央病院)
 束 村 道 雄 (国立療養所中部病院)
 川 上 景 司 (国立療養所福岡東病院)
 近 藤 弘 子 (国立療養所天竜荘)
 田 村 昌 敏 (国立新潟療養所)
 吉 本 五 男 (国立高知療養所)
 中 島 直 人 (国立長崎療養所)
 伊 藤 忠 雄 (国立療養所神奈川病院)
 久 世 彰 彦 (国立療養所札幌病院)

受付 昭和 52 年 7 月 21 日

ROENTGENOLOGICAL STUDIES OF LUNG DISEASE DUE TO
MYCOBACTERIA OTHER THAN TUBERCLE BACILLIThe second report: On the Course of the Progression of
Pulmonary Lesions in the Fatal CasesThe Co-operative Study Group of the Japanese National
Chest Hospital on Atypical Mycobacteriosis

Hisao SHIMOIDE*, Nobuhiko KITA, Michio TSUKAMURA, Keishi KAWAKAMI,
 Hiroko KONDO, Masatoshi TAMURA, Itsuo YOSHIMOTO, Naoto NAKAJIMA,
 Tadao ITO and Akihiko KUSE

(Received for publication July 21, 1977)

Sixty seven cases with pulmonary atypical mycobacteriosis (2 by *M. kansasii*, 62 by *M. intracellulare*, 2 by *M. fortuitum* and 1 by a possible new pathogen of group III mycobacteria) died in 9 Japanese national sanatoria up to October 1976.

Of these 67 cases, 40 died of atypical mycobacterial disease, and the remaining 27 cases died of other diseases. Roentgenological aggravation was found in 44 cases (1 by *M. kansasii*, 1 by *M. fortuitum* and 42 by *M. intracellulare*).

There were various types of roentgenological aggravation. Spread of non-cavitary foci, infiltrate and pneumonia were found most frequently (40/44, 90.9%). Enlargement of cavity was found in 12 cases (27.2%), appearance of pleural effusion in 5 cases (11.4%), and spontaneous pneumothorax in 3 cases.

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

Infection of bulla was found in 11 out of 22 cases with bullae as the underlying disease.

The first roentgenological aggravation was found in 20 (45.5%) out of 44 cases within 12 months; 13 cases (29.5%) between 13 to 24 months; and 11 cases (25%) over 2 years after the discovery of the disease.

From the results mentioned above, in the fatal cases, progression of the disease was predicted by the appearance of the roentgenological aggravation within 2 years after the discovery of the disease.

There were various courses of the progression of the lesions as shown in Figures 2a and 2b. One of the typical course of the progression was divided into the following 5 stages:

The first stage: localized cavitory lesion.

The second stage: spread of foci around cavity.

The third stage: spread of foci in contralateral lung.

The fourth stage: enlargement of cavity (appearance of giant cavity).

The fifth stage: extensive pneumonia in the lower lung field. Another typical course of the progression was the repeated infections of bullae.

Roentgenological aggravation found in patients with atypical mycobacterial disease was not rarely due to the mixed infection with various organisms (gram-negative bacilli, fungi and also human type tubercle bacilli).

The majority of the patients with underlying pulmonary disease (extensive emphysema, chronic bronchitis and bronchiectasis) died of pulmonary insufficiency in the relatively early stage of atypical mycobacteriosis.

The patients with the mixed infection have died, in spite of the negative conversion or the decrease of the excretion of atypical mycobacteria.

There were two cases (*M. intracellulare* infection) complicated with pulmonary tuberculosis.

緒 言

肺非定型抗酸菌症 (肺 AM 症), 特にわが国の大部分を占める *M. intracellulare* 症には有効な化学療法剤が乏しく, 次第に進展して死亡するものも少なくない。*M. intracellulare* 症の病変は進展が比較的緩徐であるといわれており, 比較的高齢者に多くみられる。確定的な治療がない現在, 本疾患がどのような速さで, どのような形で進展するかを知ることはまだ不完全な治療法の評価や選択の仕方を考えるうえで基本的に明らかにしておかねばならないことである。また AM 症は単一の疾患ではなく, 種々の菌種によるものの疾患群であるが, わが国の症例の大部分を占める *M. intracellulare* 症一つの中でも病変にはいろいろな型があり, その経過も一様ではない。したがって, 種々の菌種別の種々の病変の型別に進展の様式を明らかにする必要がある。今回はこのような研究の第一歩として, 病変の進展が比較的速く, かつ高度にみられる死亡例について X線所見の変化を観察した成績を報告する。

対象と方法

対象症例は国立療養所 AM 症共同研究班の 9 施設で

1976年10月までに死亡した AM 症の全症例(67例)で, 菌種別にみると, *M. kansasii* 症 2 例, *M. intracellulare* 症 62 例, *M. fortuitum* 症 2 例, Gr. III 菌症の特殊な菌種による感染症 1 例¹⁾ である。この 67 例の胸部 X線写真を共同読影し, 図 1 のごとき病変の悪化進展形式の分類に基づいて所見を記載し, 各症例の進展の仕方を比較検討した。

研究成績

i) 悪化の種類とその頻度(図 1)

図 1 のようにもつともしばしばみられる悪化の種類は種々の拡りの非空洞性転移病巣 (散布巣, 浸潤影, 肺炎像) で, XP 悪化例 44 例中 40 例 (90.9%) にみられる。次いで空洞の拡大が 18 例 (40.9%), プラへの感染 12 例 (27.2%), 空洞の出現 10 例 (22.7%), 胸水の出現 5 例 (11.4%) が比較的多くみられる変化で, その他, 自然気胸 3 例, 無気肺 2 例, びまん性線維化, 珪肺結節の拡大, 胸郭の縮小などが各 1 例にみられた。基礎病変としてプラを有するもの 22 例では 11 例 (50%) にプラへの感染がみられた。

ii) 死亡例中の X線所見悪化例の比率(表 1, 2)

死亡例 67 例の XP 所見悪化の有無を AM 症病変が死亡の原因となつたもの (AM 症関連死) と, そうでない

もの(肺癌や他臓器の疾患, 手術死など)とに分けて比較すると表1のごとく, 当然のことながら AM 症関連死亡例に XP 所見悪化が多く(34/40, 85%)みられるが, その他の例にも10例の悪化例があり, 計44例について XP 所見の悪化を観察することができた。XP 所見悪化44例中42例は *M. intracellulare* 症で, 残り1例が *M. kansasii* 症, 1例が Gr. III 菌の特殊な菌種によるものであり, 以後の分析は菌種別に行なわれていないが, おおよそ *M. intracellulare* 症の進展形式について述べられているものといえる。

性別にみると表2のごとく, 男の占める割合は XP 所見悪化例で77.3%, 悪化なし例で69.6%, AM 症関連死亡例で77.5%, 死亡例全体で74.6%であり, どの群でも

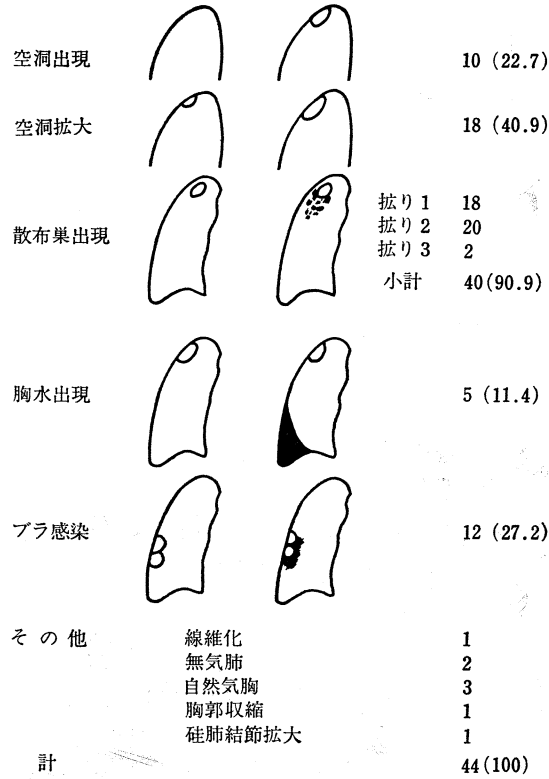


図1 AM 症の XP 所見悪化の種類
()内は%, 数はダブルチェック

ほぼ一致している。すなわち AM 症の発症は男に多くみられるが, いったん発病した場合は病変の進展傾向や死亡率には男女間の差はないように思われる。

iii) 病変進展の速さ(表3,4)

発見時から最初の XP 所見の悪化までの期間は表3のごとく, 3ヵ月以内5例(11.4%), 4~6ヵ月3例(6.8%), 7~12ヵ月12例(27.3%), 13~24ヵ月13例(29.5%), 25~36ヵ月7例(15.9%), 37ヵ月以上4例(9.1%)であつた。すなわち死亡例では発見後最初に悪化がみられるまでの期間は12ヵ月以内が45.5%, 2年以内が75%であつた。しかし2~3年を経て初めて悪化が始まるものも25%にみられる。AM 症に関連した死亡例の発見から死亡までの期間は表4のごとく, 1年以内が7例(17.5%), 1~2年が12例(30%), 2~4年が8例(20%), 4~5年が7例(17.5%)で, 5年以内が85%を占めている。

iv) 病変の進展形式(図2a,2b)

AM 症関連死亡例について病変の進展の仕方をいくつかに分類してみると図2a,2bのごとくである。進展形

表1 AM 症死亡例の死亡原因と XP 悪化の有無

死亡原因	XP 悪化		
	あり	なし	計
AM 症関連死	34(31)	6	40
呼吸器以外の疾患または肺癌死	10(5)	17	27
計	44	23	67

()内は死亡時排菌例

表2 AM 症の性別 XP 悪化, AM 症関連死亡

性	XP 悪化			AM 症関連死亡
	あり	なし	計	
男	34(77.3)	16(69.6)	50(74.6)	31(77.5)
女	10(22.7)	7(30.4)	17(25.4)	9(22.5)
計	44(100)	23(100)	67(100)	40(100)

()内は%

表3 発見時より最初の X線所見悪化までの期間 (XP 悪化例44例について)

発見から最初の XP 悪化までの期間(月)	~3	4~6	7~12	13~24	25~36	37~	計
症例数 (%)	5(11.4)	3(6.8)	12(27.3)	13(29.5)	7(15.9)	4(9.1)	44(100)

表4 発見時より死亡までの期間 (AM 症関連死亡例40例について)

発見より死亡までの期間(年)	0.5	~1	~2	~4	~5	~6	~7	~8	~9	~11	計
症例数 (%)	4(10.0)	3(7.5)	12(30.0)	8(20.0)	7(17.5)	1(2.5)	2(5.0)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	40(100)

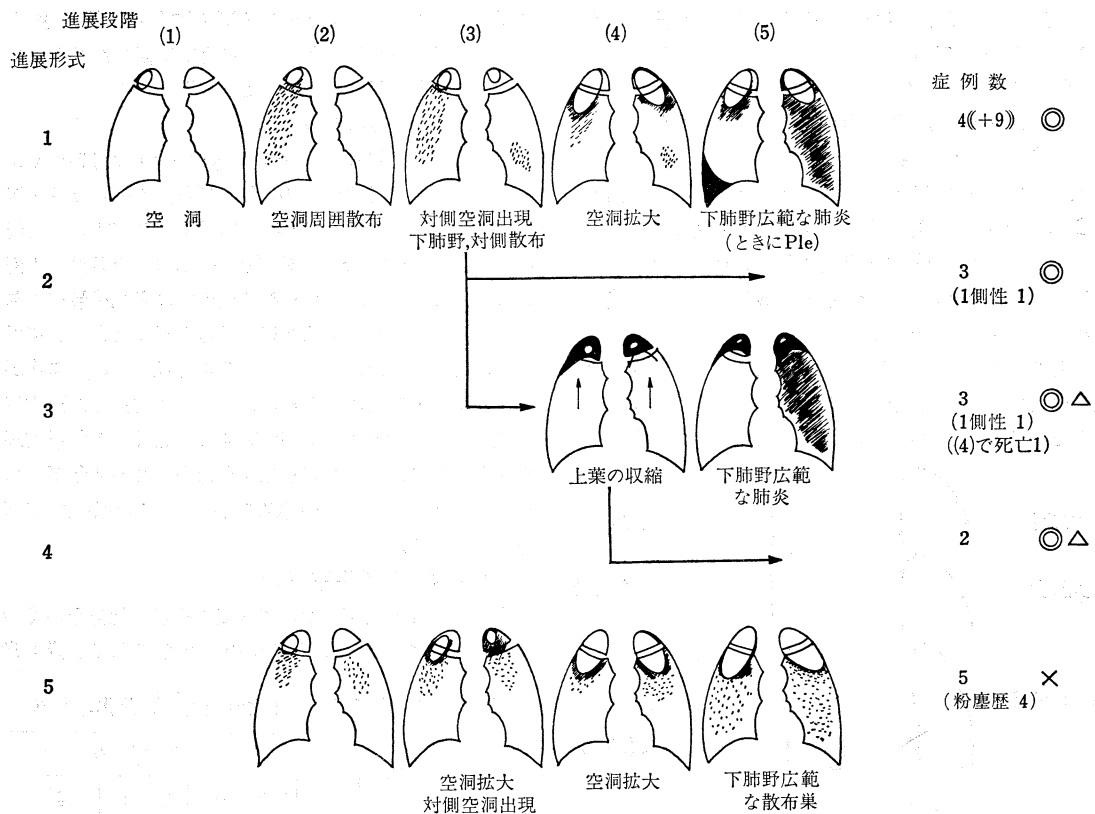


図 2a AM 症の病変 (XP 所見) 進展形式の種類
《+》内の数は進展段階 (1)~(4) で死亡した例。

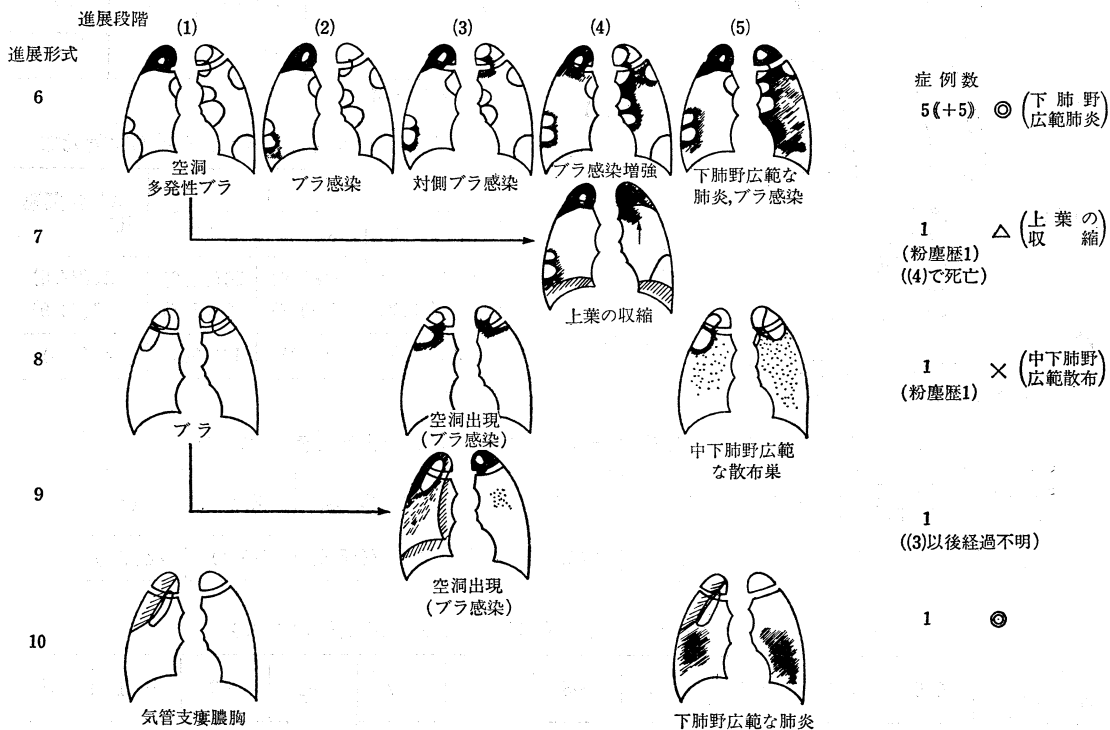


図 2b AM 症の病変 (XP 所見) 進展形式の種類
《+》内の数は進展段階 (1)~(4) で死亡した例。

表 5

◎	末期に下肺野に広範な肺炎のみられるもの	18
×	末期に下肺野に広範な散布巣のみられるもの	6
△	上葉病変の収縮の著明なもの	6

◎, ×, △印は図 2a, 2b の症例数の右側に記したものと同様である。

表 6 最終の病変進展段階に至らず死亡した症例の合併症と死亡原因(進展形式 1, 6 の AM 症関連死亡例)

進展形式	合併症	進展段階				
		(1)	(2)	(3)	(4)	計
1	混合感染 著明な気腫性病変 著明な気管支拡張 著明な慢性気管支炎 なし	0	2*	1	2	5
	小計	0	2	1	6	9
6	混合感染 著明な気腫性病変 著明な気管支拡張 著明な慢性気管支炎 なし	3		1◎	1	5
	小計	3	0	2	0	5

死因 *咯血死 1例 (アスヘルキルス症合併)
◎全身衰弱(老衰) 1例 心肺不全 12例

表 7 死亡時菌陰性または微量排菌の XP 悪化例の合併症

混合感染	アスペルギルス	2
	緑膿菌	2
	クレブネラ	1
	結核菌	1
	不明	1
小計		7 (46.7%)
珪肺 石綿肺 多発性フラ 癌 気管支喘息 クローン病 老衰		4 } (33.3%)
		1 }
		1
		1
		1
なし		3 (20.0%)
		2 (13.3%)
計		15 (100%)

()内は%

式を10種類, 進展段階を5段階に分けてみた。1~5の進展形式は限局した病巣(空洞)から進展するもので、

6~9の進展形式は基礎疾患としてフラを有するものにみられるものである。進展形式10は膿胸からの悪化進展例である。1~5の進展形式の基本的な病変の拡がり方は進展形式1(13例)のごとく、進展段階を5つに分けると、(1)限局した空洞性病変、(2)空洞周囲の散布巣の出現、(3)散布巣の増加、対側肺の空洞、散布巣の出現、(4)空洞の拡大(巨大化)、(5)下肺野への広範な肺炎の発生(死亡に真近い変化)である。この形式が部分的に異なっているものか進展形式3と5で、形式3(3例)では空洞が巨大化しないで上葉の著明な収縮とそれに伴う下葉の著明な気腫化のみみられるもので、形式5(5例)は最終の進展段階で広範な細い散布巣のみみられるもので粉塵職歴のあるものに高率(5/6)にみられる。図の中の矢印の部分は矢印の始まりか発見時の病変進展段階で、以後、その上段の形式と同しように進展した場合である。

フラへの感染のくり返しによつて進展するものの基本型は進展形式6(10例)で、1~5の進展形式と同様、部分的に異なつた悪化の仕方を示すもの(進展形式7, 8)がある。

AM 症関連死亡例の病変が高度に進展した段階で比較的多くみられる病変は図 2a, 2b, および表 5のごとく下肺野の広範な肺炎(18例)、下肺野の広範な散布巣(6例)、上葉の著明な収縮(6例)などである。

v) 合併症の役割(表6)

図 2a, 2b に示された病変の最終進展段階5に至らずして死亡した例、すなわち AM 症による肺病変が最高度に達しない段階で死亡した例について死因と合併症をみると、進展形式1では5/9に混合感染がみられ、進展形式6では基礎疾患として著明な気腫性病変(3例)、または気管支拡張(1例)、慢性気管支炎(1例)を有するものかすへてあつた。死因の大部分 12/14 (85.7%) は心肺不全で、混合感染は種々の進展段階(2~4)で死亡の原因となつているか、著明な気腫性病変を有するものは初期の進展段階1で死亡するものが多い。

表7は死亡時 AM 陰性化または微量化していたもので XP 所見に悪化がみられたものの合併症をみたもので、7/15 (46.7%) に混合感染が認められ、そのほかに塵肺の合併(5/15, 33.3%)が多かつた。混合感染は真菌やグラム陰性桿菌に限らず結核菌の場合もありうることも明らかにされた。

vi) AM 症の経過中に発生した結核症

結核症の菌陰性化後 AM 症が発生することはもつともしははみられる現象であるか、AM 症の経過中に結核症が発生した例はほとんど報告されていない。今回の死亡例67例の中で、このような症例が2例見出された。1例ではAMの排菌が持続したまま、他の1例ではAM陰性化後に結核菌の排菌が始まり、それとともにXP所見に著明な悪化が認められ、結核菌排菌後それぞれ7カ

月、3カ月に死亡した。AM 症発症前の結核歴は AM 持続排菌例 (60歳) は21歳のとき滲出性胸膜炎、28歳で肺結核を発病しており、粉塵職歴がある。AM 症発見 (1970年) 前 1957年に肺結核といわれ、喀血が1962~63年にみられているが、結核菌によるものか AM によるものか明らかでない。AM 陰性化後の結核発病例 (51歳) は結核の既往歴はなく、珪肺を合併している。

考 案

i) 病変の進行性の予測

AM 症に関連した死亡の比率は菌陰性持続例 (8/65, 12.3%) のほうが菌陰性化例 (1/62, 1.6%) より高率であり、非死亡例の XP 所見悪化率も菌陽性例 (17/65, 26.2%) のほうが菌陰性化例 (2/65, 3.2%) より高率であることは下出²⁾が過去に報告している。しかし AM 症には極めて長期間、大量の排菌を持続しながらも病変がほとんど進展しないものも少なくない。AM 症の死亡の原因の大部分は心肺不全であるから、患者の予後は排菌状況だけでなく、肺病変の進展傾向の有無に大きく左右される。したがって、AM 症の予後の判断は排菌状況と XP 所見の変化との両面から行なわれなければならない。菌所見の面からは1年以内に菌陰性化するか否かによつて将来の排菌経過をおおよそ予測することができる³⁾。

今回の XP 所見の成績でも、悪化は発見後1年以内に45.5%、2年以内に75.0%にみられ、病変が進行性か否かは1~2年間の悪化の有無によつておおよそ予測しうる。しかし、今回の成績は病変の進展が比較的速い死亡例に限られたものであり、2年以上を経て初めて悪化のみられるものも25%にみられ、XP 所見の悪化の頻度は短期間の観察では比較的低率 (5/43, 11.6%⁴⁾) であるが、5年以上の観察例では極めて高率 (14/25, 56.0%⁵⁾) となるので長期間の観察を欠かすことはできない。

ii) 発見後死亡までの期間

発見から死亡までの期間は5年以内が85%であつたが、この成績は下出の報告²⁾ (3年未満に8/9, 88.9%) とほぼ一致している。

以上の成績からみると死亡例では発見後2年以内に悪化が始まり、5年以内に大部分が死亡するわけで、必ずしも緩徐な進展とはいえない。しかし、死亡例は下出の報告²⁾にも述べられているように、発見時%肺活量が50%以下のものや基礎疾患としてびまん性呼吸器疾患を有するものに集中してみられており、AM 症一般が同じような進展の速さを示すものではない。非死亡例や軽症例、基礎疾患のないものの経過については今後共同研究班で検討される予定である。

iii) 末期病変の特徴

悪化病変の中でもつともしばしばみられる種類は非空洞性転移巣であるが、末期にもつとも多くみられ重大な

役割を果たすのは広範な肺炎である。AM 症では空洞の周囲の散布巣が少ないことや繁殖性ないし硬化性病変が主体をなしていることが切除肺の病理学的所見の特徴とされているが、剖検例では乾酪性肺炎 (滲出性反応) もみられることが報告されている⁶⁾。今回の死亡例の臨床的観察成績は剖検例の病理学的所見と一致しているが、問題は臨床的に XP 所見でみられる肺炎は AM によるものか、混合感染によるものか鑑別が必ずしも容易でないことである。確証が得られない場合も多いが、剖検所見や種々の抗生物質に対する効果がみられないことなどの臨床的経過から AM によるものがあることは確かである。

iv) 混合感染の問題

AM 症患者では全身的、局所的に感染に対する抵抗性が低下しているとすれば、種々の寄生体が同時に、あるいは交代して感染を起こすことが当然予想されねばならない。したがって XP 所見の経過をみる場合にも新しい陰影が現れた場合、AM による病変の悪化か、混合感染によるものかをたえず鑑別しなければならない。このことは AM 症の経過中に限らず、発病時にもいえることで、単一の寄生体による感染症か、複数の起炎菌による感染症の合併したものであるかに留意する必要がある⁷⁾。この問題で、本研究で得られたもつとも特徴的な所見は AM と結核菌の混合感染、特に AM 症の経過中に結核症が合併した症例が2例見出されたことである。結核症と AM 症の関係については山本の著書⁸⁾にも論じられているが、このような症例は1例だけ報告されているにすぎない。われわれが経験した症例の1例は既往に結核歴があり、AM 症経過中の結核の再発の可能性もある。他の1例は珪肺に AM が感染したもので、結核の既往歴はなく、感染の時期は明らかでないが、AM 症経過中の結核の新発生例である。これらの症例では結核の併発は予想もされなかつたことで、悪化時に化学療法の変更や強化は考えられず、急速な悪化をたどつて死亡している。この処置は有効な化学療法剤のない *M. intracellulare* 症の悪化と考えればやむをえないことであり、問題は今までに AM 症経過中の結核発生病例を経験したことがなく、その可能性を考慮しえなかつたことである。米国では最近、*M. kansasii* 症の治癒後まもなく結核症が発生した症例が報告されており⁹⁾、非死亡例ではわれわれも AM 症と結核症のいろいろな形の合併例を経験しているので今後の注意を喚起したい。

結 語

AM 症の予後に関する報告は多いが、病変がどのように進展するかについて総合的に観察された成績の報告は内外の文献にほとんどみられない。したがって文献的考察を含めた考案に不十分な点が多いと思われる。また類

似疾患として肺結核症の自然経過との差異についても今後検討しなければならない(末期に肺炎が起こつて死亡する点は肺結核と類似している¹⁰⁾)。今回の成績は死亡例に限られたものであるが、AM症の病変進展の仕方の特徴をある程度明らかにすることができたと考える。

本論文の要旨は第52回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) Tsukamura, M. et al.: J. general microbiology, 88: 377, 1975.
- 2) 下出久雄: 日胸, 35: 38, 1976.
- 3) 下出久雄: 日胸, 32: 711, 1973.
- 4) 下出久雄: 日胸, 31: 399, 1972.
- 5) 下出久雄: 日胸, 36: 494, 1977.
- 6) 岩井和郎: 結核, 47: 365, 1972.
- 7) 下出久雄他: 日胸, 33: 397, 1974.
- 8) 山本正彦: 非定型抗酸菌症, p.132, 金原出版, 東京, 1970.
- 9) Zvetina, J.R. et al.: Chest, 70: 786, 1976.
- 10) 田島洋他: 結核, 44: 65, 1969.

1) Tsukamura, M. et al.: J. general microbiology,