

原 著

非定型抗酸菌による肺疾患の診断基準案

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 52 年 9 月 28 日

A TRIAL OF STANDARIZATION OF DIAGNOSING LUNG DISEASE DUE
TO MYCOBACTERIA OTHER THAN TUBERCLE BACILLI

Michio TSUKAMURA*

(Received for publication September 28, 1977)

Based on the results of study on the mode of excretion of 'atypical' mycobacteria (mycobacteria other than tubercle bacilli) in patients hospitalized in the National Chubu Hospital for five years (1972 to 1976), criteria of diagnosis for lung disease due to 'atypical' mycobacteria have been proposed.

1) The prevalence rate of casual isolates, which were considered to have not caused disease, was estimated in the patients hospitalized for five years. The patients received a total of 36,243 monthly sputum examinations, and a total of 539 strains of acid-fast organisms other than tubercle bacilli were isolated. Out of these, 235 belonged to casual isolates. The prevalence rate of casual isolates (background-prevalence rate) was estimated at 0.84%, *i.e.*, ca.1% (Table 1).

2) Rates of isolation of acid-fast organisms other than tubercle bacilli, which are considered to be significantly higher than the background-prevalence rate (0.01), were calculated (Table 2). These rates are considered to show an abnormal state of excretion of these organisms. It is suggested that a positive culture of 'atypical' mycobacteria at the first examination after hospitalization is an abnormal event, and that two or more positive cultures in 3 to 12 daily or monthly examinations also an abnormal event. The occurrence of these rates may be regarded as an abnormal event irrespectively of the number of colonies on isolation medium. If such abnormal rates are shown in a patient together with an incidence of disease such as appearance of a cavity, fever, cough and sputum, the patient may be regarded to have infection due to the acid-fast organism.

3) Prevalence of the above mentioned unusual rate of isolation does not readily indicate the presence of disease unless demonstrating a co-existing clinical evidence. However, if we can determine an extent of isolations of a pathogenic organism that show certainly the presence of disease, it is possible to make diagnosis based on bacteriological evidence only. In table 3, patients who have excreted three times or more *M. avium-intracellulare* during a period of a half year are listed. All these patients showed a cavity or a few cavities in accordance with the excretions of the organism and were considered to have disease due to the organism. Thus, the presence of three or more isolations of this organism within six months is considered to show the existence of lung disease due to this organism.

4) In case of non-pathogens, three times or more excretions in a half year or in a year

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

does not show the presence of disease, although the excretions are unusual (Table 5). Different organisms may be excreted in the same patients (Table 5). The successive excretions of the same organism may be due to a state of parasitism in open-negative cavities or deformed bronchi.

5) Three times excretions of *M. avium-intracellulare* in the same patients during a period of more than a year are not always signs of disease (Table 6). Two or more excretions in 2 to 12 examinations are unusual, but they should not readily be considered to be due to disease (Table 7). On the other hand, only a few isolations can serve for diagnosis, if they are unusual and occur concordantly with appearance of clinical signs (Figs.1 and 2).

6) In conclusion, 3 to 10 daily sputum examinations in the first month of hospitalization serve most effectively for diagnosis of disease. Two or more positive cultures of an organism in 3 to 12 examinations may be considered to be unusual, and if they meet with the onset of disease, the presence of disease is probable. In case of *M. avium-intracellulare*, three or more positive cultures in six monthly examination or in three to six daily examinations show surely the presence of lung disease due to this organism.

肺非定型抗酸菌症の診断は、本疾患が抗酸菌による肺感染症である以上、喀痰から分離された非定型抗酸菌(結核菌以外の抗酸菌)の同定が基礎になることはいうまでもない。したがって、診断の条件は、非定型抗酸菌の分離・同定とそれと病態との関連性の証明ということになる。ところが、非定型抗酸菌症の場合は、結核症の場合と違って、菌の証明すなわち診断の確定ということにはならないので、問題はやや複雑である。非定型抗酸菌の感染源は、現在、環境にあると考えられている(東村総説参照⁴⁾)。したがって、健康人の痰や胃液から菌を証明したという報告もあり、肺結核特に陳旧性の菌陰性化した空洞を有する患者からの病原菌(例えば *M. avium-intracellulare* complex (以下 *M. intracellulare*)) の分離は決してまれではない²⁾。すなわち、このような偶発性分離または散発性分離(casual or sporadic isolation)の非定型抗酸菌と感染症を起こした非定型抗酸菌との区別が必要となる。

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^{3,4)}の案がある。これによれば、「非定型抗酸菌を4回以上排出し、毎回の排菌量が100集落以上であり、この排菌が病態と関連する」というものである。この案は、抗酸菌の菌種が確立前の1964年、1967年に発表されたもので、当然のことながら、菌種別の感染症の差という概念が入っていない。また当時の要請として「確実な感染症」を見出す目的で設定されたものである。この案では、排菌の期間という考えが入っていないので、4回の排菌が半年に起こつたのと、数年に起こつたのとでは意味が違うという批判もある⁵⁾。その後、非定型抗酸菌症研究協議会案⁶⁾なるものが1976年に出された。この案では、*M. intracellulare*、*M. scrofulaceum* では4回以上、うち1回は100集落以上、*M. kansasii* の場合は2回以上で菌量を問わないとなつており、日比野

・山本案^{3,4)}よりも若干緩和された。しかし何回検査して4回かという概念は依然として採用されなかつた。東村⁵⁾は1974年に *M. intracellulare* 感染症の診断基準案を出した。この案は、*M. intracellulare* 感染症患者の排菌の詳細な検討と偶発性排菌者の follow-up の結果、設定されたもので、(1)毎月1回の検痰では、3/3ないし4/10以上の排菌があり(分子は陽性回数、分母は検査回数)、集落数100以上の場合、(2)集落数に関係なく6/10以上の排菌がある場合、(3)毎日検痰の場合は、集落数に関係なく3/10以上の排菌がある場合は、ほぼ確実に感染症の存在を推定できるというものである。

わが国で最も多い肺非定型抗酸菌症は *M. intracellulare* によるもので、全症例の90%以上を占めることが、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班⁷⁾⁻⁹⁾によつて明らかにされた。この *M. intracellulare* 感染症は通常難治で^{10,11)}、以上の診断基準案は、このような難治症例の診断を目的としたものであつた。ところが、*M. intracellulare* 感染症には、短期間に空洞が消失し、排菌も消失する「一過性感染症」の型の例が報告された¹²⁾。このような症例の診断には連日検痰(連検)が是非必要となる。入院時の連検は、このような症例の発見に最も有力な手段であるが、筆者自身の中部病院の例をみても、筆者の推進する「7日間連検」を実施する医師はむしろ例外である。実際には、連検は3日間くらいしか行なわれていない。そこで、3日程度の連検で「一過性感染症」を診断する根拠はないものかと考えた。たまたま筆者は中部病院入院患者全員について行なつた非定型抗酸菌の分離・同定の5年間の成績をまとめえた。この成績は、偶発性排菌のよい背景(Background)を示すと考えられるので、この成績に基づいて診断基準案を再検討することにした。

I. 研究方法

研究対象は、1972年1月から1976年12月までの間に国療中部病院に入院していた患者で、これらの患者に毎月1回の検痰を行なつて、分離された抗酸菌を同定した。この方法は前報¹³⁾に記した。非定型抗酸菌（結核菌以外の抗酸菌）を排菌した患者は全例、病歴およびX線像を検討し、空洞の出現などのX線像の変化および咳嗽、咯痰、咯血、発熱などの臨床像の変化と排菌の関連性を調べた。感染症の診断の基準は一応、前に東村⁹⁾が提案した基準によつた。

II. 診断基準案提案の根拠となる観察結果

1. 結核菌以外の抗酸菌の背景出現率

咯痰中に出現する結核菌以外の抗酸菌の臨床的意義を考えるに当たつて、最も重要なことは、偶発性排菌（散発性排菌）(casual isolates)の頻度である。この排菌は病的排菌の背景となるものであるから、以後「背景出現率」と呼ぶ。ここにいう「背景出現率」とは、検査回数当りの偶発性排菌の出現率で、換言すれば、分離された結核菌以外の抗酸菌株数から、肺感染症の患者に由来する菌株数を差し引いて、検査回数で除したものである。この値は、1972～1976年の5年間の平均で0.84%となつた(表1)。すなわち、検査回数1回当りの偶然性排菌の確率は約0.01と考えられる。

2. 結核菌以外の抗酸菌の異常な出現率

上述のように「背景出現率」が0.01とわかつたので、どの程度の結核菌以外の抗酸菌の排菌があれば、「異常値」と考えてよいかを計算してみた。 χ^2 -testで $p < 0.05$ で統計学的有意差を示す出現率（排菌頻度：排菌陽性

回数）／（検査回数）を表2に示す。

計算の結果は、1回だけの検査で陽性の場合、2回の検査で1回陽性の場合、2～12回の検査で2回以上陽性の場合、「背景出現率」と比較して異常値であると考えられる。しかし3回検査して1回だけ陽性の場合、4回検査して1回陽性の場合、15回検査して2回陽性の場合などは異常値とはいえない。

以上の検査回数は、月1回の月例検痰でも、毎日の連続検痰でも同じ意義をもつ。また分離培地の集落数は関係がない。

1回だけの検痰で陽性の場合、異常とするのは、背景出現率が0.01であるので、これが最初の1回の検査で出る確率は0.01しかない。しかるに、それが陽性であるのは危険率5%以下で異常と推定してよいということである。これは、入院時に1回だけ検痰された場合に相当する。この排菌が病態と関連がなければ、特に意味づけを行なうことはできないが、この排菌が空洞出現と一致し、次に排菌が止まるにつれて症状が軽減し、ついには空洞が消失するような場合は、排菌の異常と病態の関連があるので、感染症の存在を推定することが可能と思われる。このような例を図1に示す。この例は、主治医が連日検痰を行わず、月例検痰のみが行なわれた例であるが、入院時の排菌は、*M. szulgai*であつた。この例は、病態との関連があるので多分 *M. szulgai* の感染症と思われる。

3回の検痰で2回陽性の場合も異常な排菌である。異常排菌は必ずしも感染症とはいえない。その異常排菌が臨床所見と結びついて初めて感染症の存在を推定できる。図2の例は、入院時に3日間の連続しか行なわれなかつた例であるが、3回のうち2回陽性で、*M. intrace-*

Table 1. Background-Prevalence Rate of Acid-Fast Organisms Other than Tubercle Bacilli in Sputa of Patients with Lung Disease Including Tuberculosis

Year	No of sputum specimens examined: X*	No. of strains of acid-fast organisms other than tubercle bacilli: Y*	Background-prevalence rate of acid-fast organisms other than tubercle bacilli: (Y/X) × 100%
1972	8,033	93	1.16
1973	7,854	32	0.41
1974	7,327	46	0.63
1975	6,661	76	1.14
1976	6,133	57	0.93
Total	36,008	304	0.84 (Average)

* Monthly examinations on all hospitalized patients. The number does not contain the number of mycobacteria other than tubercle bacilli (atypical mycobacteria) that have caused lung disease in patients.

Table 2. The Rate of Isolation of Acid-Fast Organisms Other than Tubercle Bacilli that is Considered to Be Significantly Higher than the Background-Prevalence Rate of the Organisms

No. of positive cultures of acid-fast organisms other than tubercle bacilli per no. of sputum examinations	The value of χ^2 estimated by comparison with the background-prevalence rate, 0.01
1 : 1	11.7
1 : 2	5.63
2 : 3	24.0
2 : 4	17.8
2 : 5	13.8
2 : 6	11.3
2 : 7	9.46
2 : 8	8.16
2 : 9	7.04
2 : 10	6.24
2 : 11	5.50
2 : 12	4.97
2 : 15	3.68 (Not significant)
2 : 18	2.87 (Not significant)
2 : 20	2.46 (Not significant)
2 : 24	1.84 (Not significant)
1 : 3	3.44 (Not significant)

Remark. $p=0.05$ at $\chi^2=3.84$

For example, once positive in three examinations is not significant, but two positive are significant and suggests that the isolation is abnormal event.

llulare が6集落および10集落出現した。このときがちようど空洞の出現と一致した。排菌は翌月から陰性となり、空洞も2カ月後に完全に消失した。この例は、*M. intracellulare* の「一過性感染症」と思われる。

要するに、表2に示した排菌の異常値が臨床的な病態の異常と一致すれば、感染症の存在を推定してもよいと思われる。繰り返しておくが、異常値の存在は必ずしも感染症の存在を指摘することにはならない。臨床的な裏づけが必ず必要である。本報に述べたように、背景出現率から異常に高い排菌頻度という考えに立つときは、集落数は問題にならない。この考えは、一部、東村⁵⁾の診断基準案にみえているが、日比野・山本³²⁾および協議会案⁶⁾では100集落以上の排菌が必須とされている。しかし100集落にこだわると *M. intracellulare* の微量頻回排菌例¹²⁾¹⁴⁾ (1例は25集落以下で3カ月に7回、他の1例は10集落以下で連続5カ月排菌(他の年にも3カ月連続排菌がある))を見逃すことになる。筆者¹²⁾は *M. intracellulare* の「一過性感染例」を報告したが、このような症例は、本報で示したような考え方にしないと診断不能となってしまう。

3. 細菌学的観察のみによつて *M. intracellulare* 感染症の診断は可能か

前述のように、異常排菌の存在すなわち感染症ではないので、診断には臨床的観察が必要なのはいうまでもない。いかに頻回の排菌があつても臨床的裏づけは必要と思われるが、細菌学的所見だけで感染症の存在を診断できるような基準を経験的に割り出せないものであろうか。われわれが確実に *M. intracellulare* 感染症と考えた例は30例で、うち2例は略痰に排菌がなく切除肺の病巣から *M. intracellulare* を分離した例であるゆえ、略痰中の排菌様式を観察したのは28例である。これら28例から計1,142株の *M. intracellulare* を分離同定した。これらの排菌状態を表3に示す。28例中、前述の2例¹²⁾¹⁴⁾を除いて、26例では100集落以上の排菌を証明できた。しかし症例によつてはまれにしか100集落以上の排菌が起こらない場合がある(表3)。したがつて100集落にこだわらず、かつ検査回数が少ないと、感染症を見逃す場合が起こりうる。したがつて集落数にこだわるとは不合理であると思われる。

今表3に示す28例全部が満足し、しかも偶発排菌の255症例が適合しない条件を求めると、それは「*M. intracellulare* を6カ月以内に(または6回以下の検査で)3回以上排菌する」という条件であるとわかつた。なお *M. intracellulare* 以外の菌による感染症は、症例が少な

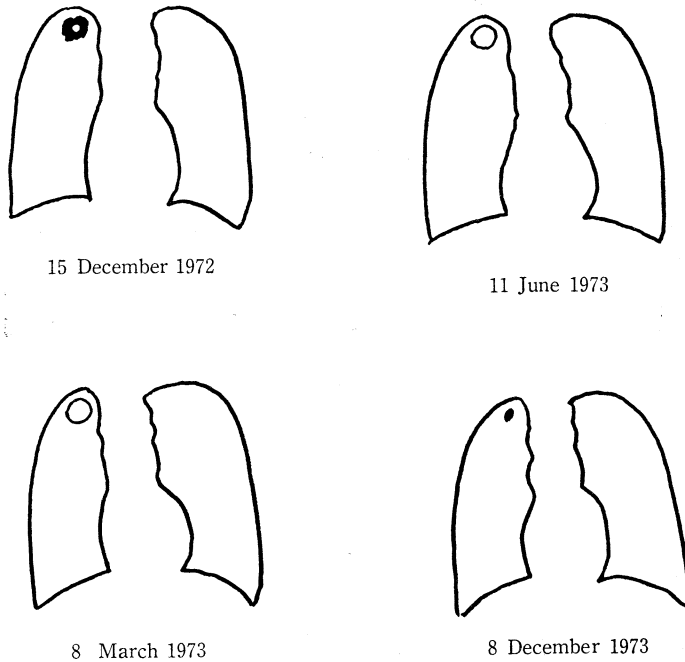


Fig. 1. Roentgenograms of a 23 year-old male patient, I. Onoda (shipbuilding worker).

The patient was hospitalized on the 15th December 1972, having been pointed out to have a small cavity by an annual chest roentgenography in his company. He had no significant sign. After hospitalization, he showed a positive culture of 10 colonies of *M. szulgai* in the first sputum examination (16 December 1972). No acid-fast organism was isolated later by monthly examinations. The organism was resistant to *p*-aminosalicylate (PAS), isoniazid (INH) and kanamycin (KM), and susceptible to streptomycin (SM), ethionamide (TH), rifampicin (RFP), capreomycin (CPM) and ethambutol (EB) (as to the concentrations, refer to Fig. 2). He was treated with SM+INH+PAS, SM+INH+TH, and KM+INH+EB, successively and was discharged in March 1974.

Left upper. 15 December 1972. A small cavity (10×10mm) with pericavitary lesion. Left lower. 8 March 1973. An enlarged but thin-walled cavity (18×20mm) without pericavitary lesion. Right upper. 11 June 1973. A thin-walled cavity of the same size. Right lower. 8 December 1973. The cavity disappeared becoming a cicatrix.

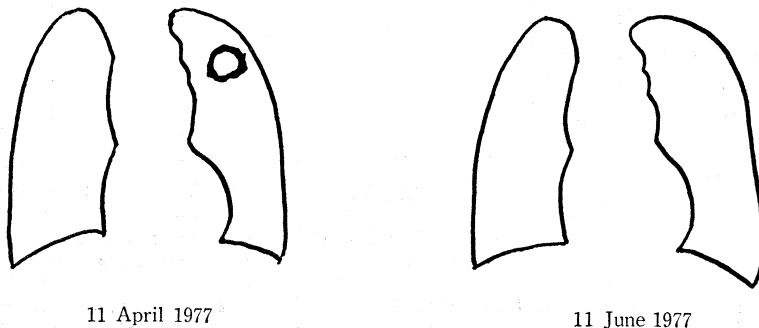


Fig. 2. Roentgenograms of a 28 year-old patient, C. Kami.

The patient was hospitalized on the 11th April, 1977, because of fever (38°C), hemoptysis, cough and sputum and treated with a regimen, rifampicin plus isoniazid.

M. intracellulare was found in two of three specimens examined in April and thereafter the organism was no more found.

Left. 11 April 1977. A 30×30 mm-size cavity with pericavitary infiltrative lesion was found in the left upper lobe.

Right. 11 June 1977. The lesion disappeared completely.

Bacteriological finding: 12 April, 6 colonies of *M. intracellulare*; 13 April, 10 colonies of *M. intracellulare*; 14 April, negative culture; May, June and July, no culturable acid-fast organism. The strains of *M. intracellulare* were resistant to streptomycin (20 µg/ml), *p*-aminosalicylate (1 µg/ml), isoniazid (0.1 µg/ml), kanamycin (100 µg/ml), capreomycin (100 µg/ml), ethionamide (40 µg/ml), rifampicin (50 µg/ml), ethambutol (5 µg/ml) and *p*-nitrobenzoic acid (500 µg/ml).

Table 3. Mode of Excretion of *M. avium-intracellulare* Complex in Patients Who Showed Three or More Positive Cultures in a Half Year by Monthly and/or Daily Sputum Examinations

Patient	Age and sex	No. of strains					Total no. of strains
		No. of colonies on isolation medium:					
		1~10	11~50	51~100	More than 101	Partially confluent growth	
1. ██████████	42M	3			2		5
2. ██████████	80 F	4			4		8
3. ██████████	63 F	2			3		5
4. ██████████	81 F	3	1		1	1	6
5. ██████████	54M	10			1		11
6. ██████████	61 F	6	2				8
7. ██████████	82 F	8					8
8. ██████████	80 F	5	1		6		12
9. ██████████	51M	43	17		27		87
10. ██████████	49M	5	3		14	1	23
11. ██████████	42M	4	2		8		14
12. ██████████	69 F	13	4		6		23
13. ██████████	63 F	7	2		22		31
14. ██████████	41 F	8	6		53		67
15. ██████████	73M	3	1		4		8
16. ██████████	62M	2	3		3		8
17. ██████████	77M		1		2		3
18. ██████████	59M	85	66	1	245		397
19. ██████████	32M	6	2		33		41
20. ██████████	71M				17	2	19
21. ██████████	61M	5	4		3		12
22. ██████████	67M	7	1		2		10
23. ██████████	60M	2			6		8
24. ██████████	76 F	2	2		21		25
25. ██████████	82 F	3	3		3		9
26. ██████████	50M		1		3		4
27. ██████████	63M	2			1		3
28. ██████████	39 F	24	21		239	3	287
Total		262 22.9%	143 12.5%	1 0.1%	729 63.8%	7 0.6%	1,142 100.0%

The data in this table include not only the results in a half year but also those in other observation periods. The observation period was different according to patients and ranged from 3 months to 5 years.

All patients showed cavities, and the presence of the cavities was in accordance with the appearance of organisms. All patients were considered to have lung disease due to these organisms. Two patients, T. Fukui 42M and T. Kanahira 16M, did not show the organism in their sputum before lung resection. The organism in these patients were isolated from lesions of resected lung.

M: Male. F: Female.

いので参考までに提示する(表4)。表4に示すこれらの症例も *M. chelonae* subsp. *chelonae* 感染症の1例を除いて、この条件に適合する。

感染症と思われない症例で、6カ月以内に3回排菌があつた例を求めると、表5の症例1, 4, 5, 6の4例

がある。また1年以内に3回以上の排菌があつた症例は、表5の7例があつた。しかし、これらの症例は、いずれも *M. gordonae* または *Gordona* (*Rhodochrous* complex) の排菌であつて、病原性菌ではない。 *M. intracellulare* の排菌を含む例も表5に2例あるが、いずれも

Table 4. Mode of Excretion of *M. kansasii*, *M. nonchromogenicum*, and *M. chelonae* subsp. *chelonae* Which Were Considered to Have Caused Lung Disease

Organism	Patient	Age and sex	No. of strains		
			No. of colonies on isolation medium:		
			1~10	11~50	More than 100
<i>M. kansasii</i>	██████	34M	1	2	3
<i>M. nonchromogenicum</i>	██████	58M	7		
<i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i>	██████*	25M	2		
	██████*	50M	5		
	██████*	49M	15		

* In these three patients, the presence of lung disease due to *M. chelonae* subsp. *chelonae* was confirmed by showing the same organism in tuberculosis-like lesions of resected lung.

Table 5. Patients from Whom Three or More Cultures Were Isolated in a Year by Monthly Sputum Examinations and Who Were not Considered to Have Lung Disease Due to Acid-Fast Organisms Isolated

Patient	Species of acid-fast organisms and no. of colonies on isolation medium											
	Month											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. ██████	G1	G10			G1							
2. ██████	Gb2						F10	I12				
3. ██████	I3									Go6	Go10	
4. ██████	G2					Go8		G5		Go10		
5. ██████	F1		Gb1		Gb1							
6. ██████	Gb2	Gb1	Gb1									
7. ██████	Go2								Gr2	Go4		

G: *M. gordonae*, F: *M. fortuitum*, I: *M. avium-intracellulare*, Gb: *Gordona bronchialis*, Gr: *Gordona rubropertincta*, Go: *Gordona* species

The number attached to the symbol of the species is the number of colonies that grew on isolation medium.

Table 6. Patients from Whom Three Cultures of Acid-Fast Organisms Were Isolated by Monthly Sputum Examinations in the Period of Observation for 5 Years and Who Were not Considered to Have Disease Due to the Organisms

Patient	Species of acid-fast organisms isolated and the number of colonies that grew on isolation medium			
1. ██████	Gb1	G1	G1	(19 months)
2. ██████	Go1	Go1	Go3	(22 months)
3. ██████	I+	I+	F1	(14 months)
4. ██████	I2	I4	Gt1	(35 months)
5. ██████	I+	I2	I1	(41 months)
6. ██████	I22	I22	I5	(16 months)
7. ██████	Go1	Go10	I4	(35 months)
8. ██████	Go3	G2	Gr2	(12 months)

Gb: *Gordona bronchialis*, Gt: *Gordona terrae*, Gr: *Gordona rubropertincta*, Go: *Gordona* species (unidentifiable), I: *M. avium-intracellulare*, F: *M. fortuitum*, G: *M. gordonae*

The number attached to the symbol of species shows the number of colonies which grew on isolation medium. +: More than 100 colonies.

Months in brackets show the interval between the first and the third isolations.

1回のみで、上記の「6カ月以内に *M. intracellulare* の排菌3回以上」の条件には適合しない。

また期間を1年以上とすると、*M. intracellulare* を3回排菌した例が2例あつた(表6の症例5, 6)。これらの症例は、排菌と病態との関連がなく、感染症であるとは思われないが、やはり「6カ月以内に3回以上」という、われわれが提示する条件には適合しない。しかし期間を限定しない協議会案⁶⁾によると、3回の排菌があり、かつ1回は100集落以上の排菌であるので、感染症の条件に適合することになる。もつとも協議会案では、「病態と関連する」という条件が入っているので、この症例が誤つて感染症とされるのは避けられるが、細菌学的な条件だけをみると、期間を限定しない協議会案は適切とはいえない。また青木など¹⁵⁾は、1年間の検査で3回以上の排菌は異常としているが、この条件は、今回のわれわれの観察には近い案ではあるが、菌種の同定を行なわない3回は明確さを欠く(もつとも、青木などの研究は菌種同定法の確立前のものであるので、当時としてはやむをえない)。

前に、われわれは12回以下の検査で2回以上の陽性は異常であるとしたが、この条件を満たす排菌は、異常ではあつても、直ちに感染症の証明にはつながらない。表7に2回の排菌があつた例を示す。6カ月以内に(6回

以内の検査で)、2回 *M. intracellulare* を排菌した例が4例ある(症例2, 8, 9, 17)。これらは異常排菌を示してはいるが、病態との関連が証明されなかつたので、感染症とはいへなかつた。

要するに、12回以下の検査で2回以上の排菌があれば、排菌量および菌種に関係なく異常排菌であるといえる。したがつて、この異常排菌が病態と関連していれば、感染症の存在を推定できる。しかし6カ月以内に6回以下の検査で、3回以上の *M. intracellulare* の排菌があれば、この所見だけで *M. intracellulare* 感染症の存在を考えてよいと思われる。

最後に、感染症ではない異常排菌はなぜ起こるのか。これについて、Tsukamura²⁾は、環境から気道内に迷入した抗酸菌が気道内である程度の増殖をするためと考えている。そして、気道内に菌がある期間とどまり、一過性の増殖をする原因として、空洞、気管支拡張などが存在するために気道浄化作用の停滞があることをあげている。このような条件がある宿主の気道では抗酸菌の迷入と一過性増殖が繰り返されると思われる。これが、同一患者で何回も排菌が起こる原因であろう。この中で、菌にとつて増殖の好条件がある程度満たされれば、ついには感染症までの進展が起こるものと思われる。

4. 新しい基準案の改正の要点

Table 7. Patients from Whom Acid-Fast Organisms Were Isolated Twice and Who Were not Considered to Have Lung Disease Due to These Organisms

Patient	The species of acid-fast organisms isolated and the number of colonies that grew on isolation medium		
1. ██████████	Gb25	Gb15	(2 months)
2. ██████████	I +	I +	(2 months)
3. ██████████	Gb+	Gb15	(1 month)
4. ██████████	Go1	Go1	(2 months)
5. ██████████	F 10	F 6	(2 months)
6. ██████████	G7	Sz3	(1 month)
7. ██████████	Gb2	Gb2	(1 month)
8. ██████████	I 25	I 10	(2 months)
9. ██████████	I +	I 5	(1 month)
10. ██████████	I ++	Gr2	(2 months)
11. ██████████	F 25	F 5	(1 month)
12. ██████████	G1	G 6	(28 months)
13. ██████████	Go10	Gr10	(2 months)
14. ██████████	Gr1	Gr1	(15 months)
15. ██████████	Go11	Gr+	(35 months)
16. ██████████	I 8	G+	(36 months)
17. ██████████	I 2	I 1	(4 months)

Gb : *Gordona bronchialis*, Gr : *Gordona rubropertincta*, Go : *Gordona* species, I : *M. avium-intracellulare*, F : *M. fortuitum*, G : *M. gordonae*, Sz : *M. szulgai*

The number attached to the symbol of species is the number of colonies that grew on isolation medium. + : More than 100 colonies. ++ : Partially confluent growth.

Months in brackets show the interval between the first and the second isolations.

今回提出する基準案の要点は、5年間の観察結果から感染症とはいえない偶発性排菌の率を測定し、統計学的に、これと有意差 (χ^2 -test, $p < 0.05$) を示す排菌回数を「異常排菌」とし、この「異常排菌」と「病態との関連性」があれば、蓋然的に感染症の存在を推定しようとする点にある。同一個体に「異常排菌」と「異常排菌に相当すると思われる病像 (空洞などの肺病変)」が共存すれば、平常ならば滅多に起こりえない、この2つの現象を結びつけても誤りは少ないと考える。このような診断法は、他の「opportunistic infection」にも通用するものと思われる。

統計学的に異常排菌を決めようという考えは、すでに青木など¹⁵⁾によつて示されている。しかし青木などの場合、異常の指摘にとどまり、これを直接診断には結びつけなかつた。今回、われわれが提案する最も重要な点は、「異常排菌」と「病態の関連性」とがあれば、感染症の蓋然的診断をして可なりという考えである。この考えの中で従来³⁾の基準案(日比野・山本³⁴⁾、協議会案⁶⁾)との重要な相違は、排菌回数がより重要であり、集落数はあまり重要でないとする点である。また今回のわれわれの案は、菌種の区別なくこの基準を適用できるとする点で、従来³⁾のものとは違つている。協議会案⁶⁾では、*M. kansasii* 症の診断基準と *M. intracellulare* 症の診断基準とは別個のものとなつているが、われわれの今回の案は、どの菌種の感染症にも統一的に適用できる。

日比野・山本³⁴⁾における細菌学的条件は、4回以上の排菌と100集落以上の排菌という2項目から成つている。この条件は、*M. kansasii* 症については、経験的に矛盾が指摘され¹⁶⁾、協議会案⁶⁾では、「2回以上で集落数はとわない」と改正された。しかし *M. intracellulare* 症については、「3回以上の排菌と中1回は100集落以上」と集落数の条件が残されている。しかし、この基準では、微量頻回排菌例¹⁴⁾や「一過性感染例」¹²⁾を見逃すことになるという欠点がある。今回、われわれが示したように「背景出現率」という基礎にたてば、集落数は問題としなくてよいことがわかる。更に、表3に示すように、感染症と明らかに考えられるものでも、微量排菌(10集落以下)がかなりの頻度で起こつている。逆に、

観察期間に1回だけ排菌があつて、病態との関連がなかつた120例の集落数をみても、100集落以上の排菌はかなりの頻度で現れる(表8)。以上の理由に基づいて、100集落以上の排菌を条件とするのは害があつて(微量頻回排菌および「一過性感染」を診断できない)益がないと思われる。

また今回の「異常排菌」の定義は、青木など¹⁴⁾の定義を更に進歩させたものである。5年間の菌種同定を伴う観察のうえにたつて、「背景出現率」の概念を導入し、これと統計学的有意差を示す頻度を異常排菌とした。青木などの場合は、12回の検査で3回以上排菌を異常とした。この場合の欠点は、菌種同定が行なわれていないので、この異常排菌と感染症診断のつながりが弱いことにある。われわれの定義する異常値は、「2~12回の検査で2回以上の排菌」ということで、12回以下の検査でも異常値を指摘できるとした点にある。また、この異常値を感染症の診断に結びつけるために、この2回以上の排菌が同一菌種であるという条件をつけた点が異なつている。2回の排菌が別の菌種である場合、それは異常排菌であつても、感染症の診断には結びつかない。更に入院時1回だけの検査で結核菌以外の抗酸菌が証明され、以後陰性である場合は、場合によつては(病態との関連がある場合は)、感染症の存在を推定できる可能性があることを指摘した。しかし、これはあくまで特殊な場合で、連検をやらなくてもよいということではない。今回の基準案では、排菌の証明は毎月検痰でも連日検痰でもよいことになつた。したがつて入院時に、できるだけ連日検痰を行なうことが望ましい。その方が、感染症を見逃す率が少ないし、診断も早く決定できるからである。

III. 結 論

入院中の肺疾患患者の喀痰に病態と無関係に出現する「結核菌以外の抗酸菌」の出現頻度(「背景出現頻度」または「偶発分離頻度」)は、約36,000回の検痰数に対して304株で、0.8%すなわち約0.01と測定された。

この背景出現頻度0.01から χ^2 -test によつて統計学的に有意差 ($p < 0.05$) を示す頻度を求めると、{(陽性数2以上) ÷ (検痰数12以下)} となる。この頻度は、背景出

Table 8. Number of Colonies on Isolation Medium of Single Casual Isolates of *M. avium-intracellulare* complex

	No. of colonies on isolation medium					Total
	1~10	11~50	51~100	More than 101	Partially confluent	
No. of strains	55	28	0	33	4	120
Percentage	45.8	23.3	0.0	27.5	3.3	100.0

The strains were isolated once from each of 120 patients.

現頻度よりも有意に高い「異常値」と考えられる。この他に1回だけの入院時検痰で1回陽性的場合および2回の検痰で1回陽性的場合も、高い確率($p < 0.05$)で異常値といえる。

1人の患者で、抗酸菌分離の異常値出現と「病像の出現」という異常状態が重複するときは、両者を結びつけて感染症の存在を推定してよいと思われる(注. ただし、この際の病像は、出現した抗酸菌によるとみなしうる病像で、具体的には空洞の出現などである)。このように感染症の診断の要素となる2回以上の排菌は同一菌種の抗酸菌の排菌に限る。

以上の診断基準は、どの菌種の感染症にも共通して適用できる。そして分離集落上の集落数は問題にならずよい(注. 例えば *M. kansasii* 症にも *M. intracellulare* 症にも同じ基準が適用できる)。

以上とは別に、*M. intracellulare* 感染症については、感染症と診断される患者28名のすべてが、6カ月以内または6回以下の検査で3回以上の *M. intracellulare* の排菌を示し、一方排菌が病態と関係しない患者255名では、この条件を満たしたものはなかった。したがって *M. intracellulare* を6回以内の検査で6カ月以内に3回以上排菌した場合は、細菌学的所見だけでも感染症と診断してまず間違いはないと思われる。この際も排菌数の多寡は考慮しなくてよい。

従来の日比野・山本案または非定型抗酸菌症協議会案のように100集落以上の排菌があることを必須条件にす

ると微量排菌の感染症を見逃すことになる。

検痰の方法としては、発病当初の連日検痰が、感染症を見逃さないためにも、また早期診断のうえでも、最も有効と思われる。

文 献

- 1) 東村道雄: 結核, 52: 261, 1977.
- 2) Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 108: 679, 1973.
- 3) 日比野進: 日本医事新報, No. 2086: 29, 1964.
- 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) 非定型抗酸菌症研究協議会: 結核, 51: 61, 1976.
- 7) Co-operative Study Group of Japanese National Sanatoria on Atypical Mycobacteria: Tubercle, 51: 270, 1970.
- 8) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 48: 203, 1973.
- 9) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51: 99, 1976.
- 10) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 49: 139, 1974.
- 11) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51: 41, 1976.
- 12) 東村道雄: 結核, 51: 35, 1976.
- 13) 東村道雄・水野松司・村田浩: 結核, 53: 307, 1978.
- 14) 東村道雄: 結核, 51: 19, 1976.
- 15) 青木正和・大里敏雄・工藤祐是: 日本胸部臨床, 25: 814, 1966.
- 16) 下出久雄: 日本胸部臨床, 31: 924, 1972.