

第54回総会シンポジウム

非定型抗酸菌症の諸問題

座長 下出久雄

国立療養所東京病院

受付 昭和54年8月20日

The 54th Annual Meeting Symposium

PROBLEMS OF THE DISEASE DUE TO MYCOBACTERIA
OTHER THAN TUBERCLE BACILLI

Moderator: Hisao SHIMOIDE* (Tokyo National Chest Hospital)

1. History of studies and unsolved problems

Masahiko YAMAMOTO (Department of Medicine, Nagoya City University School of Medicine)

2. Epidemiology

Kunio AOKI (Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine)

3. Bacteriology

Michio TSUKAMURA (The National Chubu Hospital)

4. Pathology

Hiroshi TAZIMA (Nakano National Chest Hospital)

5. Chemotherapy—with special emphasis on the disease due to *M. intracellulare*

Nobuhiko KITA (Kinki Chuo National Chest Hospital)

6. Surgical treatment and Indication

Ryohei KOGA (Tokyo National Chest Hospital)

(Received for publication August 20, 1979)

In this symposium, studies in the past were summarized and various unsolved problems were discussed.

1. The efforts in the past were summarized by Dr. Yamamoto. He divided the history of studies into three periods. In the 1st period (1910~1950), the isolation of mycobacteria other than tubercle bacilli (MOTT) from human materials and a few clinical cases of the disease due to MOTT were reported. In the 2nd period (1950~1970), a large number of pulmonary diseases due to MOTT were discovered and systemic studies were made. Consequently, general clinical features of the disease due to *M. intracellulare* and *M. scrofulaceum* in Japan were clarified, and diagnostic criteria were established. In the 3rd period (1970~1979), the methods of classification and differentiation of mycobacteria were established. Consequently, diseases due to various organisms of MOTT were separately investigated.

2. Dr. Aoki reported that the number of atypical mycobacteriosis may be gradually increasing especially among the aged. For the explanation of the curious geographic distribution of *M. Kansaii* disease in Japan, that is a high frequency of the disease in Tokyo, Yokohama and Kobe, where many foreigners reside, he supposed that *M. Kansaii* was imported from the United States of America and

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

other countries into Japan by the patient with *M. Kansasii* disease and this disease may be transmitted from person to person. He expressed the view that the species of mycobacteria which cause human disease changes with the time with regard to biological characteristics of each organism and according to the condition of human society.

3. Dr. Tsukamura mentioned on the present classification of mycobacterium. He reported that *M. bovis*, *M. africanum* and *M. microti* resemble each other so closely that the distinction cannot be made by numerical classification and it is reasonable to group *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. scrofulaceum* into one. He emphasized that the differentiation of MOTT from tubercle bacilli was most important in the first step of bacteriological examination and Ogawa's medium containing 0.5 mcg/ml of p-nitrobenzoic acid was useful for the screening of MOTT. Moreover, he stated on the bacteriological standardization of diagnosing lung disease due to MOTT.

4. Dr. Tazima divided the disease due to MOTT into three types (pulmonary, extrapulmonary and disseminated types). He reported that histological finding of pulmonary lesions due to MOTT were exudative rather than productive and the granulation of the cavity wall tended to nonspecific. He stated that extrapulmonary type and disseminated type were discovered more frequently among children and younger people, and the histological findings of these types of atypical mycobacteriosis were different considerably from tuberculosis and were similar to the granuloma of leprosy, sarcoidosis, histiocytoma and Hodgkin's disease.

5. Dr. Kita reported on the chemotherapy of the disease due to *M. intracellulare*. He divided the clinical course during the chemotherapy into 4 types (natural improvement, improvement by the chemotherapy, unchanged and deterioration). He stated that chemotherapy was more effective in the primary infection cases without preexisting pulmonary lesions than in the secondary infection cases with these lesions, and the drug regimens including ethambutol, kanamycin or rifampin were most effective.

6. Dr. Koga reported the result of surgical treatment in Tokyo National Chest Hospital (T.N.C.H.) and in the whole country. He stated as follows: Surgical treatment was performed on 49 (18.0%) of 272 patients in T.N.C.H. Forty-five (91.8%) of 49 cases in T.N.C.H. and 62 (72.9%) of 85 cases treated surgically in the whole country were suffering from the disease due to group III organism. Thirty-nine patients (79.6%) in T.N.C.H. and 76 patients (89.4%) in the whole country underwent pulmonary resection. Thirtynine cases (100%) in T.N.C.H. and 67 cases (88.1%) in the whole country became culture negative after the resection. Eight patients died postoperatively, however, there was no relation between the cause of death and the disease due to MOTT.

座長のまとめ

座長 下 出 久 雄

今回のシンポジウムでは過去数十年の研究成果を総括し、残された問題を明らかにして今後の研究の方向づけを試みるのが目的の一つであつたが、本症は未解決の問題が極めて多く、広範な領域にわたつているので限られた時間に十分な討論は困難であり、未討論のままに残された問題も少なくない。しかし、本症の研究の歴史と残された課題についての山本博士の優れた報告によつて現時点における本症に関する概括的知識が正しく一般に理解されたのではないかと思う。また、各分野の報告でも、

単に個々の知見の報告にとどまらず、ユニークな発想や、実践的な問題提起が行なわれ、今後の研究や診療の充実に役立つことができたと思う。疫学の分野で青木博士は従来否定的に考えられていた人から人への感染の可能性を *M. kansasii* 症について再提起し、わが国における特異な地理的分布を外国からの輸入説によつて解明することを試みた。また限られた資料によつてではあるが、本症の今後の発生率を検討し、若干の増加傾向と著しい増加のないことを予測し、更に人の抗酸菌症の歴史におけ

る非定型抗酸菌症の位置づけを行なつたが、これらは今後の本症の研究の意義を明らかにしたものともしよう。細菌学の分野の東村博士の報告では抗酸菌の分類とともに日常診療における非定型抗酸菌のスクリーニングの重要性が強調され、PNB 培地の有用性が述べられたが、これに関連して斎藤肇博士から、より多くの検査室で実施可能な信頼性のある検査法の選択の必要性和各検査室で同定不能の菌の同定のための Reference Center の必要性が述べられた。また、東村博士は細菌学的所見からの本症の診断基準案を提示したが、この案に対し青木正和博士は研究上の使用には賛成だが、一般には従来の診断基準を改める必要はないと述べ、山本正彦博士は軽症例などの研究にとつての必要性を認めた。基準がやたらと多くても困るが、臨床家としては、あくまで症例の個別性を忘れてはならないと思う。病理学の分野で田島博士は本症をまず全身散布型と臓器限局型(肺内、肺外)に分類した。組織学的所見として空洞壁では肉芽層、線維層の形成が結核に比して弱いこと、肺炎では乾酪化傾向が非常に弱いこと、被包乾酪巣は剖検切除例ともに結核に比し少なく、滲出性構造を主体とするものが多いことが述べられたが、この点について岩井和郎博士は剖検肺と切除肺の所見はかなり異なっており、剖検肺の乾酪巣では滲出性反応を示すかもしれないが、全体からみると、片寄つた観察の危険性があると述べた。しかし、田島博士も全身散布型では本症と結核と異なつた組織所見を呈し鑑別が比較的容易であるとしているが、肺非定型抗酸菌症と肺結核の病理学的鑑別は困難であると結論した。剖検肺と切除肺の所見の差異のほかにも、本症は発症要因によつても臨床像がかなり異なっているから、病理所見の比較検討には、この点の留意も必要であろう。日常の診療にとつて最も解明が強く望まれている問題は、わ

が国の本症の大部分を占める *M. intracellulare* 症の化学療法であるが、この最も難しい問題に対して喜多博士は多くの施設から集められた 549 例という過去の報告では最も多い症例の分析成績を報告した。

初回治療例(主として一次感染型)の菌陰性化率が再治療例(主として二次感染型)よりかなり高率であること、個々の化学療法剤の治療効果の差異は再治療例で明らかにされ、KM, EB, RFP が比較的優れていること、併用方式については KM または KM+EB を含んだ方式が優れていることなどが報告された。この成績は retrospective な観察によるものではあるが、従来、無数の化療方式が行なわれていた本症の化学療法を検討するうえで一定の示唆を与えたものといえよう。この臨床成績は久世文幸博士が追加発言した *in vitro* の実験成績と一致している点も注目される。今後この成績を参考にしたいいくつかの方式の prospective な対照実験が全国的共同研究によつて行なわれることが期待される。外科療法とその適応については古賀博士が国療東京病院の自験例を全国症例と対比して報告したが、両者に大差は認められず、ともに group III 菌症で最も多く外科療法が行なわれ、大部分が肺切除術で菌陰性化率が極めてよいこと、更に肺結核と異なる点としては感性剤が使用されなくても術後合併症がほとんどないことが再確認された。外科療法の適応についての見解は大方の承認を得られたと思われるが、高齢者に多く、慢性の経過をとる疾患であるから、多数例の長期間の観察成績によつて更に検討を加える必要がある。個々の問題についての討論も充分とはいえなかつたが本症の最も興味ある問題の一つである発症機転、特に免疫学的因子について本シンポジウムで取り上げることができなかつたことは心残りであつた。

1. 非定型抗酸菌症の研究の歴史と残された問題点

名古屋市立大学第2内科 山 本 正 彦

1. 非定型抗酸菌症研究の歴史

非定型抗酸菌症研究の歴史は、1955年ごろまでの症例報告の時代、1970年ごろまでの組織的研究の時代、1970年以後の菌種別記述の時代に分かれると思われる。

症例報告の時代でまず取り上げられたのは *M. marinum*, *M. fortuitum* などヒト型菌と性状が異なるものや肺外疾患であり、*M. kansasii* 症は1951年、*M. intracellulare* 症は1956年に報告されている。わが国におけるこの方面の研究も盛んで1941年に占部による報告がみられている。

組織的研究は1954年に Veterans Administration, National Tuberculosis Association の協同研究が始まり、

1960年にはわが国においても第35回日本結核病学会でシンポジウムがもたれ、1962年には日比野・山本によつてわが国における本症の臨床の概要が報告された。

次いで非定型抗酸菌を菌種ごとに分類・同定することが試みられた。今野によるナイアシンテストを初めとする生化学的手法の進歩と国際的協力により大きな進歩がもたらされ、日本結核病学会・抗酸菌分類委員会により抗酸菌の分類と同定についての statement が出される。また第37回日本結核病学会で行なわれた非定型抗酸菌症についてのシンポジウムでは菌種別の疾患像を中心とした報告が行なわれた。

2. 研究の成果と残された問題点

非定型抗酸菌について: 上述の細菌学の進歩によつて、菌種ごとの同定が可能となり、過去の菌名が整理される。現在のところこれらの菌種の総括名として、主として米国では *Mycobacteria other than tubercle bacillus* または *nontuberculous mycobacteria* と呼ぶべきであると提唱されているが、わが国では非定型抗酸菌との名称が定着している。

今後の問題点としては、新しく登場する菌種に対する対応と、これに関連して菌同定センターの設立が必要であり、一方センター以外で行なう簡便な同定法の開発と、その限界についての認識の普及が必要であろう。

非定型抗酸菌の由来、非定型抗酸菌症の発症について: 非定型抗酸菌は環境より由来するとされるが、わが国では *M. kansasii*, *M. intracellulare* を環境より分離したとの報告は極めてまれであり、人から人への感染の可能性を含めて検討する必要がある。

本症については日和見感染のニュアンスが強いが、菌種により、また場合により、全くの誘因なしで発症することもあり、このあたりの理解を深める必要がある。

診断基準について: 非定型抗酸菌症のごとく、しばしば健康人や各種の胸部疾患患者から分離されることがあり、本症の研究にはまず診断基準を設定する必要がある。われわれは多数の排菌例の分析により1962年に、4回以上、100コロニー以上の病態と関連する排菌、または切除肺よりの分離を主体とした本症の診断基準を設定し、この基準はかなり広く使用された。やがて *M. kansasii* 症の病像が下出らによつて明らかにされるにつれて、*M. kansasii* 症の場合は2回の排菌でよいとの手直しが行なわれた。

この診断基準は確実な非定型抗酸菌症を見出すために力点がおかれたため、今後の問題点として軽症例をどう取り扱うかが問題であろう。

非定型抗酸菌症の臨床像について: 非定型抗酸菌症の臨床像については現在までかなりのことが明らかになっている。

M. kansasii 症については、比較的若年の男子に多く、より原発型で結核症と病像がよく似ており、有空洞型の病巣を作ることが多い。*M. kansasii* は RFP, TH, CS などに感受性があることより、これらの薬剤の組合せにより、かなり高率に排菌陰性化が得られることが明らかになっている。したがって本症の予後はそれほど悪くはない。

M. scrofulaceum 症は塵肺に続発することが多く、限局した非進行性病変を作ることが多く、最近はその頻度も少なく重要な疾患ではないと思われる。

M. intracellulare 症はわが国の肺非定型抗酸菌症のほとんどを占める重要疾患であり、高年齢に多く、結核、気管支拡張症、肺気腫などの胸部疾患や、糖尿病、胃切除後などに続発することが多く、胸部X線所見は胸膜直下の空洞が多いといわれているが、中葉舌区限局型、気管支拡張型、びまん性散布型などの非空洞例もあり、多彩な病像を呈することもある。本症は菌陰性率が極めて低く、治療しがたい慢性疾患となることがあり、進行すれば致死的となるのが一般である。しかし肺に限局的な小病巣を作り短期間で菌陰性化する症例も知られている。

今後の問題点としては *M. intracellulare* 症に対する有効薬剤の開発が最も重要であるが、従来薬剤の組合せ法、外科療法の評価も大切であろう。更にまれな菌種による疾患の病像の解明も必要であろう。

2. 非定型抗酸菌症の疫学的考察

名古屋大学予防医学 青 木 国 雄

発生頻度の低い疾患について正確な発生率・分布を把握し、発症機序を解明することは難しい。非定型抗酸菌症もその例にもれない。ここでは、過去の臨床疫学的調査を再検討して、本症の増減傾向をうかがうとともに、わが国の *Kansasii* 症の地理的分布からその感染機序を推論するとともに、非定型抗酸菌症の抗酸菌症に占める地位について疫学的考察を試みた。

1. 非定型抗酸菌症は増加しているか

1960年来ほぼ同じ方法で全国の1,300におよぶ医療施設に毎年調査をくり返している山本らの報告^{1)~4)}と、国療共同研究班での1968年以降の調査報告^{5)~7)}を再検討

した。その結果、山本らの報告では1967~1969年の間に本症は急増し、その後は横這い傾向である。頻度は10万対男1.4女0.55であるので、未調査例が同数あるとしても男女計では10万対2.0前後で低い。国療共同研究班での報告は8年間で症例数は倍増している。患者が選択的に受療する傾向は否定できないが、増加傾向にあることを示唆するものであろう。一方非定型抗酸菌の人体からの検出率^{8)~10)}は1957年の河合の報告以来、今日まで入院結核患者で0.5~1.0%、外来患者では2~5%、健康人では0.5~0.9%であり、年次的には差はない。山本の資料⁴⁾から相対的な年齢別罹患率を算出し、年次推移をみると男では60歳以上に増加がみられるが、若年齢では差はな

く、女では40歳以上で最近わずかに高くなっている。これらの成績から勘案すると、非定型抗酸菌症は若干増加傾向にあるが、今後著しく増加するとは考えがたい。

2. *Kansasii* 菌症の地理分布について

Kansasii 菌症はわが国ではまれであるが、最近までに68例の報告¹¹⁾がある。うち東京、神奈川周辺と神戸が多く、その他愛知、宮城各2、広島、沖縄各1が発見されている。この地理的分布は自然条件、産業構造、病院分布、菌検出の技術差などとは関連はない。こうした分布を説明する仮説として、「外国からの *Kansasii* 菌症輸入」という仮説を考えた。

これは、①前述の患者の地理的分布、② *Kansasii* 菌症がまん延している欧米各国人の在日居住地別人口分布との相関、③比較的急性な発症、④感染発症が散発的、⑤男女比が16:1であり、他の抗酸菌症に比べ著しく高い、⑥わが国で本菌の検出がまれで、地域特性がない、などの理由による。

喜多¹²⁾はⅢ群菌であるが、外地発症の可能性を報告している。

人から人への感染の可能性はすでに報告¹⁰⁾されているが、本邦で流行しないのは外来性菌で土着しにくいからかもしれない。

先年著者らがまとめた非定型抗酸菌ツ反応の成績¹³⁾では P₁₆ 陽性率は結核患者も自衛隊員もともに商業地区のような人の交流の激しい地区に高い。しかしここでも高校生の陽性者は0であつた。もつともこの仮説では京都、大阪に患者が発見されない事実は説明できない。別の要因も考えておく必要がある。

3. 抗酸菌症における非定型抗酸菌症の地位

らい、結核は2大抗酸菌症であり、非定型抗酸菌症の地位は歴史的にみてもまだ小さい。らいはすでに聖書に記載されており、古代から人間集団の中でみのがしえないほどの頻度であつたと思われる。11世紀以降欧州各国でらいがまん延し、フランスだけでも2,000の Leprosarium があつたといわれる¹⁴⁾。らいは隔離とペストの大流行のくり返して激減したと伝えられる。産業革命は人の生活様式を変え、人口の密集化とともに恐るべき流行を示したが、生活形態の改善や栄養の向上により漸次減少、治療法の確立とともに激減しつつある。結核症の減少とともに非定型抗酸菌症が低率ながら増加し、世の

関心を集めるようになった。いずれも増加の時期には有効な治療法がないのも共通している。

ここで室橋¹⁵⁾の提示した抗酸菌地図上にらい、結核、非定型抗酸菌の相対的位置をとらえ、その生物学的特性と抗酸菌症の交代現象を考えるのも興味深い。らいは培養困難で寄生性、抗酸性が強く、細胞壁は厚く、代謝性はより嫌氣的であり、非定型抗酸菌は全く逆である。結核菌はその中間型を示す。この事実は、人が肌と肌を接するような、しかも劣悪な生活条件下で、長年月生活することによりまん延したと考えられる。一方、非定型抗酸菌は自然界に大量存在し、強い vitality をもちながらも opportunistic にしか発症させえない現実があり、菌の性状と宿主側の条件との相互反応によつて抗酸菌症の流行が規定されるようである。

おわりに

人間集団中には抗酸菌に感受性の高い人は少なくなく、将来栄養低下など抵抗性を低める条件がそろえば、本症がかなりまん延する可能性は否定できない。歴史的にみても抗酸菌は常に人とともにあつたからである。

引用文献

- 1) 日比野進: 結核, 37: 307, 1962.
- 2) 山本正彦: 非定型抗酸菌症, 金原出版, 1970.
- 3) 山本正彦: 非定型抗酸菌症研究協議会資料第2回~第11回, 1970~79.
- 4) 山本正彦: 私信による.
- 5) 国療非定型抗酸菌症共同研究班(東村道雄他): 結核, 51: 99, 1976.
- 6) 国療非定型抗酸菌症共同研究班(東村道雄他): 結核, 53: 283, 1978.
- 7) 東村道雄・水野松司・村田浩: 結核, 53: 307, 1978.
- 8) 岡田博・青木国雄・加藤孝之: 医学のあゆみ, 43: 1, 1962.
- 9) 青木正和・大里敏雄・日胸, 25: 814, 1966.
- 10) 青木国雄: 非定型抗酸菌感染の疫学, 第17回日本医学会総会学術講演集, 2: 611, 1968.
- 11) 下出久雄: 結核, 52: 577, 1977.
- 12) 喜多舒彦: 結核, 47: 378, 1972.
- 13) 青木国雄: 非定型抗酸菌感染の地理的分布, 厚生省“非定型抗酸菌症の診断, 治療および予後”研究班発表, 1968.
- 14) 小川政修: 西洋医学史, 日新書院, 1943.
- 15) 室橋豊穂・吉田幸之助: 最新医学, 33: 365, 1978.

3. 非定型抗酸菌症の細菌学

国立療養所中部病院 東 村 道 雄

1. 抗酸菌分類の現況

現在、病原性抗酸菌と考えられている菌種は次のごとくである。

- TB complex. *M. tuberculosis* Lehmann & Neumann 1896
M. bovis Karlson & Lessel 1970
M. africanum Castets, Rist & Boisvert 1969
M. microti Reed 1957
(*M. ulcerans* MacCallum, Tolhurst & Buckle 1950)
- Group I. *M. kansasii* Hauduroy 1955
M. marinum Aronson 1926
M. simiae Karassova, Weiszfeiler & Krasznay 1965
- Group II. *M. scrofulaceum* Prissik & Masson 1956
M. szulgai Marks, Jenkins & Tsukamura 1972
- Group III. *M. avium* Chester 1901
M. intracellulare (Cuttino & McCabe) Runyon 1967
M. xenopi Schwabacher 1959 (Group II?)
M. malmoense Schröder & Juhlin 1977
M. shimoidei Tsukamura, Shimoide & Schaefer 1975
- Group IV. *M. fortuitum* da Costa Cruz 1938
M. chelonae subsp. *chelonae* Bergey et al. 1923
M. chelonae subsp. *abscessus* Moore & Frerichs 1953

一般に非病原性菌とされているが、まれに感染症を起こしたという報告のあつた抗酸菌。

- Group II. *M. gordonae* Bajalil et al. 1962
M. nonchromogenicum Tsukamura 1965
M. terrae Wayne 1966
M. triviale Kubica et al. 1970

上記の中で、*M. shimoidei* はまだ一般的に承認されていない。まれに感染症を起こした4菌種の中で、*M. gordonae* は肺に感染したという報告があり、*M. nonchromogenicum* complex の3菌種は、いずれも膝または足関節に感染したという点で共通点があり、興味深い。

最近、東村などは、*Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Nocardia* に属する369株を用いて、これまでで最大の規模の numerical classification (NC) を行なつた (使用性状数: 88)。その結果、次の注目すべき結果が得られた。

M. bovis, *M. africanum* および *M. microti* は、NC では同一 cluster に属し、区別できない。また *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. scrofulaceum* も同一 cluster に入り、同一菌種とすべきことが示唆された。最終的な結論を出すには、免疫学的研究の結果をまたねばならないが、以上の所見は、これらの菌種の分類学的地位について重要な所見を提出しているものと思われる。

M. malmoense は、最近、Schröder & Juhlin によつて Group III の病原菌種として報告されたが、この菌は、Tween 水解(-), EB 耐性(+) の点で、*M. avium-intracellulare* complex と区別しがたい。しかし、Jenkins & Tsukamura によれば、*M. malmoense* は β -esterase (-), acid phosphatase (-), NH_3 -N 源の存在で acetate および pyruvate を利用しない点で区別が可能である。

以上の他に、非病原性菌で独立菌種として承認されたものに次の菌がある。*M. asiaticum*, *M. flavescens*, *M. parafortuitum*, *M. vaccae*, *M. thermoresistibile*, *M. chitae*, *M. phlei*, *M. smegmatis* など。

2. 非定型抗酸菌の screening

非定型抗酸菌を結核菌から区別することは、抗酸菌同定の第一段階であり、細菌学的にも臨床的にも重要な step である。このためには、今野の niacin test が広く知られている。niacin test を実施するに際し、留意しなければならないのが、niacin(-) の結核菌の存在である。niacin test は培養がふるくなるにつれて陽性率が高くなる。したがつて、screening を完全にするには、8週培養の菌を材料にした方がよい。niacin test に代りうる方法としては、PNB 培地がある。この培地は、p-nitrobenzoic acid を 0.5 mg/ml に含む小川培地で、結核菌の発育を阻止するが、他の抗酸菌の発育は阻止しない。p-nitrobenzoic acid は、はじめ、propylene glycol にとかして滅菌前に小川培地に添加する。PNB 培地と対照の小川培地に被検株を1白金耳ずつ塗抹し、37°C 3週後に発育を判定する。どの方法にも例外があるが、*M. kansasii* と *M. marinum* の一部の菌は、PNB 培地に発育しないことがある。したがつて、例外をなくすためには、光発色の試験を併用するとよい。しかし、著者の経験によれば、日本で分離される *M. kansasii* および *M. marinum* は

PNB 培地に発育するので、screening の目的は、ほとんど、この培地だけで達成できる。

3. 非定型抗酸菌症の診断

非定型抗酸菌症の診断には、細菌学的検査が必須不可欠であるのは勿論である。非定型抗酸菌症の診断基準としては、周知のごとく、日比野・山本案、非定型抗酸菌症協議会案がある。著者は最近その改良案を提出したので、ここにふれておく。改良案のポイントは、前2案で検査回数と菌陽性回数の関係が不明確であつたが、これを明らかにした点および診断には集落数を考慮しなくてよいとした点である。また、改良案は全菌種を通じて適用できる。

基礎となつた観察は、中部病院入院患者における「結核菌以外の抗酸菌」排菌状況の5年間にわたる観察と全菌株の同定に基づく。すなわち、分離頻度から非定型抗酸菌症患者の排菌頻度を差引いて、「背景頻度」を計算した。その結果、1回の検査あたりの偶発性排菌が起こる頻度（背景頻度）は約0.01であることが分かつた。これに基づいて、背景頻度から χ^2 -test で有意差 ($p < 0.05$) を示して高い頻度を求めると $2/3 \sim 2/12$ となる。したがつて、連日検痰の場合でも、毎月検痰の場合でも3~12回の検査で2回以上排菌があれば異常排菌といえる。この場合、排菌の集落数は問題としなくてよい。「異常排菌」と「病態の異常」とが同時に、同一個体に重複すれば、両者を結びつけて感染症の存在を推定してよかろうということになる。なお、上述の2回以上の排菌は同一菌種に限られるべきで、このためには菌種の同定が必要となる。以上の場合は、「健康肺」に空洞が出現した場合、3日間連続して2回 *M. intracellulare* を証明したような例に適用できる。

しかし、もともと、肺結核症が存在して、既に空洞があり、咳、痰があるという場合には、診断はもつぱら細菌学的な所見だけに頼らねばならない。このような場合のために、*M. intracellulare* 感染症と思われた症例の排菌様式を観察してみると、全例28例で「6カ月以内に毎月検痰で3回以上排菌が証明されている」ことが分かつた。

一方、「偶発排菌(全菌種について)」を示した255例の排菌状況をみると、6カ月以内に3回排菌があつた例が4例、1年以内に3回以上排菌があつた例が7例あつた。しかし、これらの11症例の排菌は、いずれも、異なる菌種の排菌で、*M. intracellulare* だけを3回排菌した例はなかつた。したがつて、6カ月以内に *M. intracellulare* を3回以上排菌する症例は、*M. intracellulare* 感染症の可能性が大であると考えてよいと思われる。

〔追加発言〕 抗酸菌の鑑別・同定に関する問題点 斎藤 肇 (鳥根医大微生物・免疫)

臨床材料より分離される抗酸菌の鑑別・同定に関して若干の問題点を提起してみた。

まず実地上問題となる *M. tuberculosis* と他の抗酸菌とのスクリーニング法としてはナイアシン・テストとPNB 培地との併用が推奨されよう。次は *M. tuberculosis* 以外の抗酸菌の同定法の確立で、わが国の多くの検査室で実施可能な信頼性のある検査法を選定することであるが、これについては臨床抗酸菌談話会(会長:前川暢夫京大教授)での共同研究が計画中である。他方、各検査室で同定不能の分離菌は、専門研究施設にそれを依頼することになるが、この方面に関心のある多くの人びとによつて抗酸菌の Reference Center の設立が強く要望されており、これについての東村博士の構想が早期に実現することを期待している次第である。

〔追加発言〕 青木正和 (結核予防会結研)

東村先生の診断基準の考え方は非常に面白いと思う。しかし、そこまですると、男でも女でも、若年者でも老年者でも、非定型抗酸菌の偶発の排菌率は等しいという前提が必要になると思う。

どんな基準を作つても、false positive と false negative はつきまとう。前者を減らそうと考えれば、後者が増える。研究のうへでは東村先生の基準で研究をすすめるのに賛成であるが、一般には、非定型抗酸菌症研究協議会が作った診断基準を、今のところ改める必要はないと考える。

4. 非定型抗酸菌症の病理

国立療養所中野病院 田 島 洋

非定型抗酸菌症(以下 AM 症と略す)の病理学的研究報告はまだ少ない(表 1)。以下自検例を中心として、結核症との対比を考えながら、AM 症の病理所見を述べる。

I. AM 症の分類

AM 症には、肺 AM 症と全身散布 AM 症がある。

表1のごとく、前者は切除肺の報告例が大部分で死亡が少ないのに反し、後者は死亡例が大部分である。前者はすべて成人例であるが、後者は乳幼小児例が多い。この両者は対照的であり、2群に分類することは有意義かつ妥当であろう。他に、全身散布型の亜型とも考えられる臓器限局型 AM 症と、特異な型として皮膚 AM 症があ

表 1 AM 症病理所見報告例

肺型 AM 症					全身散布型 AM 症				
	切除	剖検	年齢	菌型		切除	剖検	年齢	菌型
■	7				■		1	37	III
■	25				■		1	2.6	?
■	19			I~IV	■		1	1.4	III
■	6		23~56	II, III	■		1	1.7	III
■	28			I, II, III	■		2	35	II
■	1		25		■			71	III
■		1	71	I	■		1	20	II
■	2	6	42~78	III	■		1	21	III
■		1	73	III	■		1	2.3	III
■		1	39	III	■		1	3	II
■	1		25	II	■		1	67	黄
■		1	74	III	■	2		5.10	III
					■			2.8	III
					■		1	60	III
					■	1		3	II
					■		1	12	III

る。

II. 肺 AM 症

AM 症の大部分はこの型のもので、その86%はⅢ群菌の *M. intracellulare* によるものとされている。自検18剖検例と27切除肺の所見を中心として述べる。

剖検例では肺の破壊はかなり高度で、18例中10例はAM 症そのものが主死因となっている。剖検18例中13例、切除27例中16例は持続排菌をしており、前者は大部分が緩徐ながらも悪化進展の経過を示していたが、中には治療効果のみられたものもある。剖検例は病歴が長く平均年齢は67歳と高く、死因となった合併症も多い。

空洞：剖検例では多房複雑形のものも多く、2肺葉以上にまたがる大きいものが11例にあつた。切除肺では孤立性空洞が多い。壊死層は全般に厚い。組織学的に、特異肉芽層の形成が弱いのが特徴的で、非特異肉芽の優位な例が数例あつた。線維層形成が結核と比べて弱い。打ち抜き空洞が少数あつた。切除例で、菌やXP 経過から浄化治癒を思わせた空洞が3例あつたが、完全浄化をみたのは1例のみであつた。

肺炎：剖検例の10例にみられた直接死因の1つとなっている。液性滲出、大食細胞滲出を主体とし、類上皮細胞や肉芽腫形成も認めるが、結核と比べて特徴的なことは乾酪化傾向が非常に弱いことである。乾酪性肺炎と呼べるものは弱いもの2例のみであつた。切除肺にはなかつた。

被包乾酪巣：剖検切除共に結核に比べて被包乾酪巣が少ない。特に緻密な乾固したものは極めて少ない。大型

の結核腫型のものはまれである。鍍銀染色を施すと被包乾酪巣の形成過程の一半を知ることができるが(図 1)、AM 症では滲出性構造を主体とするものが多く、結核症では増殖過程を主体としているものが多い。結核初感染病巣が滲出性病巣であることは知られているが、AM 症病巣のこのような性格と一脈相通するもののあることを想像する。AM 症病巣の増殖性反応の低さを表現していると解釈できると思う。

細葉性散布病巣：剖検9例に認められたが、排菌源の大きさに比べ、結核と比較してその数は少ない。増殖性反応の弱い滲出性病変の性格を示す症例がみられた。

肺門リンパ節病変：剖検肺で、石灰化巣10例、治癒陳旧乾酪巣3例を認め、これに対応する肺内小石灰化巣4例を認めたが、これらは結核初感染群と考えるのが常識的であろう。AM 症が結核症と同じような形式で初感染

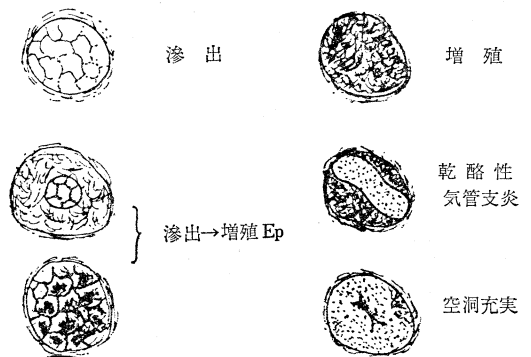


図 1 被包乾酪巣の成立機転(格子線維染色)

群を形成するかどうかは明らかになしえなかつた。剖検6例の肺門リンパ節に肉芽腫あるいは疎な類上皮細胞集簇を認めたが、中心部に乾酪化を示すものは1例のみであつた。

血行性病巣：剖検1例のみに、肝、脾の血行病巣を認めた。肺AM症では高度病変例でも血行散布は生じ難いと考えられる。結核ではその頻度はもつと高い。

III. 全身散布AM症

大部分は死亡例で、乳幼小児例が多い。病変の分布は肺、骨髄、脾、肝、腎、リンパ節など全身で、初発病巣即ちAM菌侵入門戸は肺と考えられるが、肺AM症において血行性病巣がほとんど認められないことから、この型のAM症が特別な発病機転によるものであることは明らかであろう。小児例では、癩のlepromaに似た肉芽腫を形成するのが極めて特徴的であり、その肉芽腫を形成する組織球内にAM菌が増殖して、いわゆるintracellular parasitismの像を呈することもまた特徴的である。成人例では、leproma様肉芽腫の像は記載されていないが、壊死膿瘍化の強いものがあり、肉芽腫も結核とはかなり隔つた像を呈しているのが多いようである。

IV. 肺外限局型AM症

全身散布型の不全型と考えられる。リンパ節、髄膜、骨関節、泌尿器などが冒されるが、皮膚から入り皮膚病変や所属リンパ節病変を作る特殊なものがある。

V. AM症と結核症の鑑別診断は可能か？

全身散布AM症では、小児成人を問わずかなり結核症とは異なつた組織所見を呈しており、鑑別は比較的容易であろう。肺AM症と肺結核の鑑別は困難で、特に示唆がなければ結核と診断するであろう。示唆があれば症例によつては、「もしかしたら結核ではなくてAM症では？」位の疑いはもち得るであろう。表2は、肉芽腫の形において両者がわずかながら異なつた所見を呈していることを示している。

表2 切除肺AM症27例の肉芽腫—排菌常時陽性の結核切除例との比較—

		nec.	AM 症	Tb
肉芽腫の型	結核型	+	6	22
		-	4	0
	G型	+	2	4
		-	4	1
	非典型的	±	9	1
肉芽腫なし			2	0
計			27	28

注：G型……巨細胞の極めて多い特異な形の肉芽腫。

VI. AM症の発病機転

AM菌は弱毒であり、結核症とはおのずから異なつた発病機転があるはずであり、宿主側の条件が大きい因子をなしていると思われる。結核菌の洗礼をうけている成人と未感染の小児とは異なつた反応を示す道理であり、組織像にも反映している。いわゆる日和見感染や二次感染の形式もあるようである。

〔追加発言〕 岩井和郎（結核予防会結研）

非定型抗酸菌症の病理組織像は、定性的には結核症のそれと同じであり、個々の別を組織学的に鑑別することは、演者のデータにもみる通り不可能である。しかし背景因子を揃えた多数例について定量的に比較するときは、一定の傾向がうかがえる。われわれの観察では、若い年齢の結核では浸潤乾酪化傾向がよよく、切除肺では多少とも被包乾酪巣の散在がみられるが、同じ年齢のAM症では線維硬化傾向がよよく乾酪化病変が少なく、結核腫を形成することはあまりなかつた。

しかしAM症も剖検例でみるときには、増殖硬化巣から乾酪肺炎に至る幅広い病変がみられ、切除例とはかなり趣を異にすると思われる。その剖検例の乾酪化した病変をとつてきて、その部分の乾酪化前の反応を鍍銀標本でしらべれば、演者のいうごとく滲出性反応を示すのかもしれないが、それは全体からみれば片寄つた位置にある病変についての観察である危険をもつていると思われる。

5. 非定型抗酸菌症の化学療法——特に *M. intracellulare* 症を中心として

国療近畿中央病院 喜 多 舒 彦

非定型抗酸菌症（以下AM症）の治療については非定型抗酸菌（以下AM）に特に有効な治療薬が開発されていないので現在では既存の抗結核剤が使用されてい

る。しかしAMの抗結核剤に対する感受性が低いためAM症の化学療法による治療成績は一般に良好ではないと考えられている。

各菌群あるいは各菌種について AM 症を分類区別しそれぞれについて検討された結果は抄録にその概観を述べたので省略する。

M. intracellulare 症 (以下 *M. i.* 症) は日本における AM 症の大部分 (90%以上) を占め臨床的には最も重要な AM 症であるがその病像はきわめて複雑多彩である。治療効果を論ずる場合はその成績は対象症例の複雑多彩な病像によつて大きく左右されるので各症例の病歴, 病期, 病型, 排菌量や肺および肺外の合併症などを充分に考慮する必要がある。多数の症例について背景因子の検討をも加えた *M. i.* 症の治療成績については1968年の山本および日比野の報告以後わが国では発表されていない。

昭和51年12月第24回日本化学療法学会西日本支部総会におけるシンポジウム「AM 症の病態と治療」において陳旧性, 再治療の *M. i.* 症に対する化学療法としては KM と EB が特に優れた効果を示すことを報告したが, その後症例の背景因子を充分に吟味した RFP, EB などを使用した長期観察例なども加えて検討した成績を報告する。

対象は非定型抗酸菌症研究協議会, 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班および大阪結核病学会などで集められた *M. i.* 症549例 (男389, 女160) である。

従来 *M. i.* 症に対する化学療法の効果はかなり疑問視されており菌陰性化率も30%以下の報告が多い。しかし最近では *M. i.* 症の化療成績はかなりよくなつており約60%が菌陰性化している (ただし約10%は治療中断や薬剤変更などもあつて再陽転している)。治療成績の上昇は以前に比べて症例構成が変わつてきており一次感染型 (初回治療例) が多くなつてきた傾向と関連があり, またいわゆる二次薬が初回から使用されるようになってきたことにもよるとみられる。

菌陰性化率は初治療群72%, 再治療群43%と著明な差がみられる。X線所見改善率も初治療群では46%あるが再治療群ではわずか13%にすぎない。

表 1 排菌および胸部X線所見に対する化学療法の効果

(全例)

排 菌	XP				計	
	改善	不変	悪化	計		
陰性化	144	158	16	318	58%	
減少	11	35	17	63	11%	
陽性	9	129	30	168	31%	
計	164	322	63	549		
	30%	59%	11%			

(初治療)

排 菌	XP				計	
	改善	不変	悪化	計		
陰性化	117	77	9	203	72%	
減少	6	11	3	20	7%	
陽性	6	44	9	59	21%	
計	129	132	21	282		
	46%	47%	7%			

(再治療)

排 菌	XP				計	
	改善	不変	悪化	計		
陰性化	27	81	7	115	43%	
減少	5	24	14	43	16%	
陽性	3	85	21	109	41%	
計	35	190	42	267		
	13%	71%	16%			

X線所見は全例についてみると不変が59%で, 菌陰性化例でも50%はX線像不変, 再治療群の菌陰性化例では70%がX線像不変であつた。これは *M. i.* 症が便乗感染 (日和見感染) や二次感染によるものが多いことを示しており, X線所見の改善度は治療効果の判定には不適当と考えられる。菌陰性化の場合の使用薬剤を個々に取り

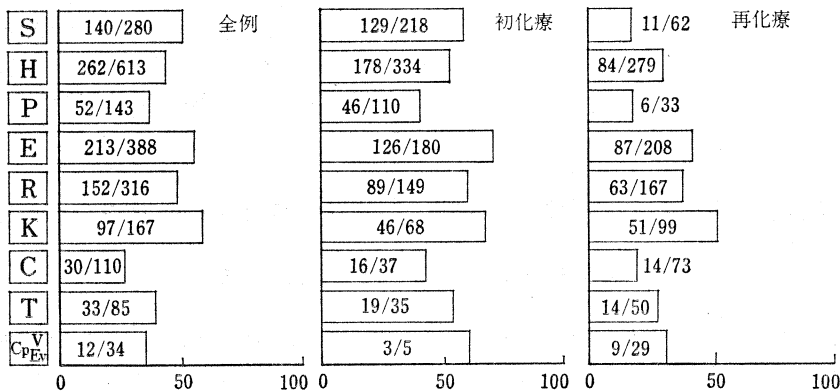


図1 薬剤別菌陰性化率

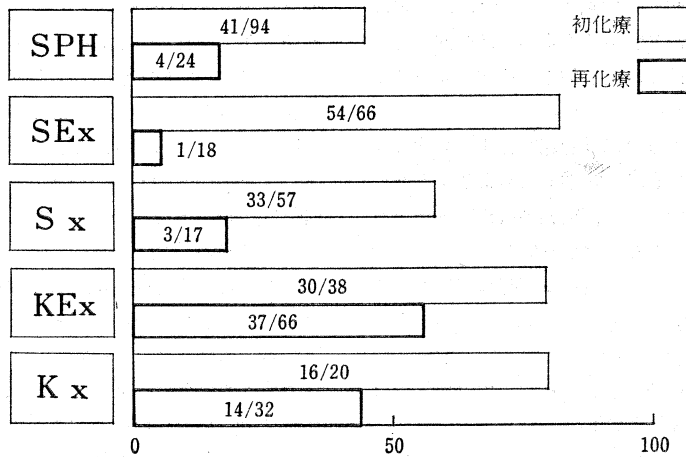


図2 薬剤組合せ別菌陰性化率

上げて比較すると全例についてみると各薬剤間の優劣はつけにくい。初回治療群と再治療群とで比較してみると有意の差があり、再治療群でも KM, EB, RFP などは優れた治療効果がみられる。

初回治療群で SE_x (その大部分は SEH) は K を含むすべての組合せと同様に優れた効果を示している。

再治療群では S を含む組合せはすべて大きな落込みをみせているが K を含む組合せはなおかなりの効果を示している。すなわち初回治療には SE_x, 再治療例には KEx の組合せが優れているといえる。4 剤～5 剤併用でも KER を含む必要があると思われる。

X 線病型についても詳細に検討したが基本型についての表のみを示す。X 線所見が不変、悪化のものは C 型がその大部分を占めている。X 線所見の改善にも KM, EB, RFP が優れているが、X 線所見の改善のみに限れば SM も優れた効果を示している。

化学療法と病状経過との関係を見るについて抄録に述べたごとく次の 4 型に分けた。

(1) 自然寛解型, (2) 改善型, (3) 不変型, (4) 進展型。この 4 型の経過を原発型 (1 次型) と続発型 (2 次型) および排菌と X 線像より軽・中・重の群に分けた各区分についてみたのが表 3 である。化学療法の効果を検討する対象としては中・重症群についてみるのがよいと思われる。

それぞれのグループにつき治療方式の効果判定を比較したが、K, E, R の 3 者が優れていることは図 2 と同様であつた (表省略)。

症例呈示 (8 例) は紙面の関係で省略する。

上記の症例検討から化学療法が有効であつたものについてみると組合せ方式としては、KM, EB 次いで RFP を含む組合せが最も有効であると考えられる。INH 単独などの長期継続はよい方策ではない。

表 2 X 線病型別 (基本型) 効果比較

(初治療)

病 型	XP				計	%
	改 善	不 変	悪 化	計		
A	17	3	0	20	7%	
B	86	36	6	128	45%	
C	26	93	15	134	48%	
計	129	132	21	282		
	46%	47%	7%			

(再治療)

病 型	XP				計	%
	改 善	不 変	悪 化	計		
A	1	1	0	2	1%	
B	18	9	4	31	12%	
C	16	180	38	234	87%	
計	35	190	42	267		
	13%	71%	16%			

表 3 M. i. 症の病像と病状経過

原発型 (1 次型)

163		自然寛解 20	改 善 100	不 変 38	進 展 5
軽	71	20	45	4	2
中・重	92	0	55	34	3

続発型 (2 次型)

409		自然寛解 12	改 善 164	不 変 196	進 展 37
軽	103	12	53	34	4
中・重	306	0	111	162	33

M. i. 症における化学療法を検討する場合、既往の肺結核の残像や、同時合併の各種肺炎患の病像を充分考慮に入れる必要がある。例えば死亡例やX線像悪化例でも M. i. とは無関係な場合がしばしばみられる。

排菌の完全陰性化を治療の絶対的基準とする必要はない。症状経過に適応した有効な化学療法および長期間の経過観察が治療の基本であり、便乗感染(日和見感染)の性格をもつ M. i. 症に対しては全身のおよび局所的な一般治療のもつ意義は大きく、症状安定時に漫然と化学療法を続行することは疑問である。

〔追加発言〕 **Mycobacterium intracellulare** の薬剤感受性について

久世文幸(京大結胸研)

M. intracellulare の抗結核剤に対する感受性は、結核

菌と比較すると一段と低く、このことは臨床分離株の小川培地での耐性検査成績でも明らかである。私どもは Dubos Tween Albumin 液体培地を用いてより詳細な感受性を検討してきたが、現在までの成績では RFP, EB, KM 等が比較的感受性が高いと思われる。他に良好な感受性をもつ薬剤のない現状では上記3薬剤を含む多剤併用に頼らざるをえないのではないと思われる。種々の組合せを用いた3剤併用の *in vitro* の成績では RFP, EB を含んだ組合せに単独よりは優れた効果が認められた。マウス静脈内感染による治療実験で、臓器内生菌単位を指標にすると KM・RFP・TH・EB・CS 5 者併用にある程度の治療効果があつたが生菌を根絶できなかつた。抗結核剤の治療には限界があると考えられ、良好な感受性を持つ薬剤の出現が望まれる。

6. 外科療法とその適応

国立療養所東京病院 古賀良平

肺非定型抗酸菌症(以下肺 AM 症と略す)の内科的治療なかんずく化学療法に有効薬剤の乏しいことを考えると、外科療法に期待がつけられる。当院では昭和40年から手術適応を選択して積極的に外科療法に取り組んできたが、その症例も全肺 AM 症 272 例中49例(18.0%)の手術を経験したことになる。一般に手術成績を論ずる場合には施設差、技術差のあることはいなめないで、今回はわれわれの成績と、AM 症研究協議会の85例の成績とを対比して報告する。表1は AM の Runyon の分類で、東京病院では Group III (M. intracellulare) が45例(91.8%)、研究協議会でも62例(72.9%)とその大半を占めている。性別、年齢別などでは特記すべきことはない。表2は術側と術式であるが、両側手術例がそれぞれ3例と2例にみられる。東京病院で80.7%、研究協議会で89.4%に肺切除が選ばれているが、肺切除のできない例にはむやなく、成形、空切、筋充填などの術式がとられている。これらの症例の術前の状態をみると、既往に肺外科手術を受けているものが東京病院では44.9%、研

究協議会では14.1%に認められる。粉塵歴も Group II, III ではかなりの数にある。病型の各種分類でもほとんど肺結核に近く、例えば学研分類でみると B, C 型が多い。表3は排菌状態と耐性を示したものであり、感性剤

表1 AM の分類 (Runyon 分類)

グループ	東京病院	研究協議会
G I	1	3
G II	2(4.3%)	13(15.3%)
G III	45(91.8%)	62(72.9%)
GII+III	1	2
G IV	0	1
不明	0	4
計	49	85

表2

術 例

	東京病院	研究協議会
右	34	53
左	12	30
両	3	2

術 式

	東京病院	研究協議会	
肺 切 除	全 切	9回	7例
	葉 切	25	47
	区 切	6	15
	部切(楔状)	0	3
	複 合 切	2	4
	計	42(80.7%)	76(89.4%)

注: 症例39例 手術数42回
両側3例 再切除8例

そ の 他	成 形	3回	5例
	成形瘻閉鎖	5	0
	空切・成形	2	2
	充 填	0	1
	膿瘍搔爬	0	1
	計	10(19.3%)	9(10.6%)

表3 排菌状態と耐性

			東京病院	研究協議会
培養 (術直前)	陽性	(+)	27	33
		(++)	4	27
(+++)		7	8	
	陰性	(-)	11	17
菌耐性				
{ 感性剤あり			38	
{ 感性剤皆無			10	
{ 不明			1	
感性剤の数				
{ 1剤のみ			27	
{ 2剤			7	
{ 3剤			4	
(うち CS に感性)			27)	
手術時感性剤				
{ 使用せず			27	
{ 使用した				
{ 1剤			18	
{ 2剤			4	
(CS 単独 18, KM・TH 1, KM・CS 3)				

があつても CS 単独というものが多。したがって手術時にも感性剤が使用されていない。また手術方式でも従来の方法に比べて特記すべきことはない。さて手術成績であるが表4のごとくで、菌陰性化は肺切除例についていえば、東京病院で100%，研究協議会で88.1%と極めてよい成績であるが、これがその他の手術例になるとそれぞれ70%，66.6%とやや落ちることが分かる。なお死亡例が東京病院で3例、研究協議会で5例に認められたが、その内訳は表5のごとくで、直接肺 AM 症と関係のあるものではない。しかし勿論この術後死亡も零となるよう技術的努力が払われねばならない。以上通覧すると、肺 AM 症の手術適応としてまず肺切除が優先されねばならないということであり、かつての肺結核の場合と違ってたとえ感性剤がなくても気管支瘻、膿胸などの術後合併症はほとんどなく、手術成績も良好で、その存在価値の大きいことが分かる。そして現時点で肺 AM 症の外科療法の適応を次のごとく要約することができる。

- 1) 多量排菌持続するもの (1年以上排菌の陰性化しないもの)
- 2) Group I では感性剤があつても、副作用などで化学療法に期待のかけ難いもの
- 3) X線写真上しばしば増悪進行のみられるもの
- 4) 病変が限局性のもの
- 5)

表4 手術成績

			東京病院	研究協議会
菌陰性化	肺切除	陰性化持続	37	60
		再排菌後陰性化	2	
	排菌持続	0	7	
			(100%)	(88.1%)
菌陰性化	その他	陰性化持続	4	4
		再排菌後陰性化	3	
	排菌持続	3	2	
			(70%)	(66.6%)
死亡・合併症	肺切除	死亡	2	5
		合併症あり	6	
	合併症なし	31	72	
死亡・合併症	その他	死亡	1	0
		合併症あり	2	
	合併症なし	7	3	
			6	6
			(注)	シ ョ ー プ 4
			血清肝炎 2	
			気嚢膿胸 3	
			急性腎炎 1	
			胃出血など 1	

表5 術後死亡例

	性	年齢	AM グループ	術式	死因	死亡時期
東京病院	♂	51	G III	左 S ₁₊₂ 区切	脳血栓	第1病日
	♀	44	G III	右上中切	劇症肝炎	3ヵ月目
	♀	48	G III	右剥皮小膿胸縮	急性腎不全	第3病日
研究協議会	♂	47	G III	左全切	急性腎不全	3週目
	♂	64	G III	右全切	呼吸不全	3ヵ月目
	♂	46	G III	右上中切	大量出血	手術日
	♂	67	G III	右上切	肺癌死	2年後
	♂	47	G III	左全切	急性腎不全	1ヵ月目

比較的若年者で、肺機能的にも手術に堪えられるもの、などである。