

原 著

Mycobacteria intracellulare 症に対する化学療法

田村 昌敏・山田 正雄

生垣 浩・高沢 直之

国立新潟療養所

受付 昭和 53 年 7 月 25 日

TREATMENT OF *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE*
INFECTION WITH ANTIBACTERIAL DRUGSMasatoshi TAMURA*, Masao YAMADA, Hiroshi IKEGAKI
and Naoyuki TAKASAWA

(Received for publication July 25, 1978)

The effect of chemotherapy for 12 patients with *Mycobacterium intracellulare* infection were studied. *Mycobacterium intracellulare* was identified more than 4 times and their maximum count of colonies were more than 100 during the period from 1967 to 1977. All these cases were treated as pulmonary tuberculosis at first. The drugs were changed when *Mycobacterium intracellulare* infection was suspected from clinical microbiological method (Later, *Mycobacterium intracellulare* were identified from all 12 cases). Excretion of acid-fast bacilli in their sputa were observed after the change of the drugs.

Following results were obtained.

1) The combination of kanamycin plus prothionamide (or ethionamide) plus ethambutol was most effective to *Mycobacterium intracellulare* infection, then kanamycin plus prothionamide, next prothionamide plus ethambutol, and ethambutol only was least effective.

2) The pattern of drugs resistance of *Mycobacterium intracellulare* was nearly constant in Kirchner's semiliquid agar media.

昭和46年 *Mycobacteria intracellulare* (以下 M. i. と略) 症の4治験例を報告した。しかし、その後も一般に本症には決め手となる有効な化学療法(以下化療と略)はないといわれている。昭和42年以降当所において、本症と診断された症例について化療の効果を検討し、いささか知見を得たので報告する。

研究の対象および方法

原則として化療変更前に M. i. を連続4回以上排出し、かつ、最大排菌量 100 colony 以上検出した症例を対象

とした。この条件にかなった症例は14例あつたが、化療変更前に他の合併症で死亡した1例(Case No. 1)と治療を肯んじない外来患者の1例(No. 12)の2例を除く12例について化療効果を検討した。

化療変更の前後を通じて毎月1~4回検痰を行ない、抗酸性菌の推移を観察した。抗酸性菌陽性の場合には原則としてその都度 Niacin test(以下 N. T. と略)、SS 培地、PNB 培地(以下それぞれ SS, PNB と略)および 20°C 培養を行なつた。N. T. (-), SS(+), PNB(+)の菌株は、東村博士に依頼して同定していただいた。また分離

* From the Niigata National Sanatorium, Akasakacho, Kashiwazaki City, Niigata Prefecture 945 Japan.

表1 症例の構成

		年 齢						計
		20~29歳	30~39	40~49	50~59	60~69	70歳~	
性	男	1		2*	2	4*	2	11**
	女			2			1	3
計		1		4*	2	4*	3	14**

注：* 化学療法未変更で検討の対照外例各1を含む。

** 化学療法未変更で検討の対照外例各2を含む。

した各菌株は10% Albumin 加 Kirchner 半流動培地(以下K半流動培地と略)を用いて10種類の抗結核剤(PAS, SM, INH, CS, KM, TH, EB, CPM, VM, RFP)について、耐性検査を行なった。耐性検査の成績は人型菌(以下M.t.と略)の基準を準用して判定した。胸部X線平面および断層撮影は3カ月ごとに、肝機能・血液検査は毎月1回行なって経過を観察した。

症例の構成は表1に示すごとくである。

抗結核剤既治療でM.i.症と判明して入所した1例を除く他の症例は、いずれも最初肺結核症と診断されているので、それぞれ一定の期間その時代における標準的な結核の治療中に、分離菌株のN.T., SS, PNBの成績および抗結核剤に対する耐性 pattern からM.i.症と推定された時点で、担当医の裁量によつて薬剤が変更されている。

治 験 例

1. Case No. 2 [] 55歳, 男

肺結核症と診断されて、昭和42年11月21日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹 Gaffky (以下Gと略) 3号、培養 Ⅱ/2。胸部XP所見は旧NTA分類ではF.A.。学研分類では基本病型 1B₂、特殊病変 K₂ 80mm × 35mm。

昭和42年11月25日より一次薬のPAS 10.0g 毎日+INH 0.4g 毎日+SM 1.0g 週2回法が開始されたが、喀痰中の抗酸性菌は陰性化しなかつた。

分離菌がN.T.(-), SS(+)なので非定型抗酸菌(以下A.M.と略)と判明。更に不十分ではあるが5回行なわれた耐性検査の成績を参照して、43年5月1日からKM 2.0g 週2回+1314 TH 0.5g 毎日+EB 1.0g 毎日法に変更した。薬剤変更後4カ月目から喀痰中抗酸性菌は陰性化し、48年7月まで60カ月間継続している。ただし本例はM.i.陰性化後28カ月目に薬剤変更前の耐性 pattern とは異なるN.T.(+), SS(-)のM.t.が1回偶発的に排出されたことがあつた。

XP所見は、M.i.が陰性化して4カ月後から空洞壁は菲薄化し、基本病型はBからBC、更にC型と変化した。

2. Case No. 3 [] 49歳, 男

肺結核症と診断されて、昭和43年2月22日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹(-)培養 Ⅱ/2であつたが、耐性 pattern よりM.t.と考えられる。XP所見は旧NTA分類ではF.A.。学研分類では基本病型 bBC₂、特殊病変 1) Kz 90mm × 55mm, 2) ⊕30mm × 21mm。

一次薬に感受性の認められることから43年2月26日からPAS 10.0g 毎日+INH 0.3g 毎日+SM 1.0g 週2回法が開始されたが、菌は陰性化しなかつた。

43年7月以降毎月1回行なわれた5回の検査成績は、毎常N.T.(-), SS(+), 20°C培養(+)で、AM症と判明、更に耐性 pattern の成績を参照して、43年12月1日よりKM 2.0g 週2回+1321 TH 0.5g 毎日+EB 1.0g 毎日法に変更した。薬剤変更の月から菌は陰性化し、89カ月間陰性が続いている。菌陰性化9カ月後に空洞は薄壁化した。

3. Case No. 4 [] 45歳, 女

肺結核症と診断されて昭和43年12月24日入所したPAS+SM+INH 6カ月既治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌G3号、培養 Ⅱ/2。胸部XP所見は旧NTA分類ではF.A.。学研分類では基本病型 bBC₃、特殊病変 1) Kc 30mm × 40mm, 2) Kb 12mm × 13mm, 3) Kc 30mm × 35mm (表2)。

入所時諸検査終了後、12月27日よりPAS 10.0g 毎日+INH 0.3g 毎日+SM 1.0g 週2日法が開始されたが、菌は陰性化しなかつた。

分離株について6回行なわれたN.T.(-), SS(+), 22°C培養(+)の成績よりA.M.症と判明。抗結核剤に対する耐性成績を参照して、44年6月1日よりKM 2.0g 週2回+1321 TH 0.5g 毎日+EB 1.0g 毎日法に変更した。薬剤変更の月から菌は陰性化した。胸部XP所見は菌陰性化後7カ月目から bC₃ となり、洞壁は菲薄となり嚢状化した。しかし低肺機能から肺性心、次いで呼吸不全を起こして、喀痰中M.i.陰性化後41カ月目に死亡した。

4. Case No. 5 [] 61歳, 男

表 3 No.5 61歳, 男

曆年月		S.44.6	7	8	9	10	11	12	45.1	2	3	4	5	6	7	8	9	46.6	7	8	9	10
化学療法	PAS	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
	SM	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
INH	INH	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
	TH	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
EB	EB	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
	EB	[Bar chart showing treatment duration from month 7 to 10]																				
塗抹培養	塗抹培養	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	塗抹培養	4/1	-	-	49/2	48/2	-	88/2	150/2	+/2	166/2	60/2	+/2	4/2	3/1	-	-	-	-	-	-	-
喀痰	Niacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SS培地	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
PNB培地	PNB培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PNB培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中抗酸性菌	PAS	1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SM	(10-100)	(100)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	INH	5	1	1	1	1	5	1	5	1	1	1	1	1	5	0.1	5	1	5	1	5	0.1
	CS	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	KM	1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	TH	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	EB	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)	(20-30)
	CPM	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	VM	10	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	RFP	2	10	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	对照	2	10	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	胸部XP所見	旧NTA	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.
学研	基本	bC ₂ Piv	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
特殊	Kz	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
備考	備考																					
	備考																					

菌陰性化期間17ヵ月
 洞壁非薄化傾向強くなる

曆年月		11	12	47.1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	48.1	2	3	4	12	49.1	
化学療法	PAS	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
	SM	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
INH	INH	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
	TH	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
EB	EB	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
	EB	[Bar chart showing treatment duration from month 11 to 12]																				
塗抹培養	塗抹培養	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	塗抹培養	-	-	3/1	-	+/2	+/2	-	130/2	2/1	2/1	21/1	-	+/2	+/2	2/2	37/2	18/2	-	-	-	-
喀痰	Niacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SS培地	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PNB培地	PNB培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PNB培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中抗酸性菌	PAS	10	10	1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SM	(10-100)	(100)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	INH	1	1	1	1	1	0.1	0.1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	CS	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	KM	1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	TH	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	EB	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)	(10-20)
	CPM	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	VM	10	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	RFP	10	10	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	对照	10	10	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	胸部XP所見	旧NTA	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.
学研	基本	3	3	bC ₃ Piv	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
特殊	3	3	4a	4	4	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a	4a
備考	備考																					
	備考																					

非定型抗酸菌
 コロニーの形態は

4/15 希望退所
 12/28 再入所
 1/31 死亡

住民検診で肺結核症と診断されて、昭和44年6月10日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹(-)培養4/1 colony。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bC_2 , Plv , 特殊病変 Kz 56 mm × 80 mm (表 3)。

入所時諸検査終了後6月14日より PAS 10.0 g 毎日 + INH 0.2 g 毎日 + SM 1.0 g 週 2 回 + 1321TH 0.5 g 毎日の 4 者併用法を開始。化療開始の翌月から 2 カ月間菌は陰性化した。4 カ月目から再排菌してきた。副作用のため 7 カ月目に TH を、8 カ月目には SM を中止した。

入所時より前後 7 回行なわれた N.T.(-), SS(+)の成績により A.M. 症と判明し、耐性成績を参照して、45 年 4 月 1 日から再び TH に EB 0.75 g 毎日を加えて治療を継続することにした。8 月より菌は陰性化した。一方、XP 所見は 46 年 6 月には線維化の傾向が強くなり、洞の隔壁は菲薄化してきた。本症はこの時点で前回報告したのであるが、その後副作用出現のため 46 年 11 月 EB を一時中止した。47 年 1 月(菌陰性化後 18 カ月目)より再排菌。再排菌後も耐性 pattern は陰性化前と同様だったので、再び TH + EB + INH を併用することとした。しかし XP 所見は bBC_2 , Kz は 110 mm × 50 mm と拡大増悪し、それ以降はほとんど毎月菌は陽性となった。患者の強い希望で 48 年 4 月 15 日一たん退所したが、右側に Schub を起こし(bCB_2 , $lPlv$, $rPlc$)、48 年 12 月 30 日再入所、再治療を開始したが 49 年 1 月 31 日死亡した。

5. Case No. 6 55 歳, 男

集団検診で肺結核症と診断されて、昭和 47 年 11 月 30 日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は G4 号、培養 卍/2。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 rCB_2 , 特殊病変 Kz 48 mm × 18 mm。

47 年 12 月 5 日より SM 1.0 g 週 2 回 + INH 0.3 g 毎日 + EB 1.0 g 毎日法で治療が開始された。3 カ月目には菌は塗抹・培養ともに陰性化した。しかし入所以来 4 回行なわれた検査が常に N.T.(-), SS(+)の成績であったことから AM 症と判明。この頃から M.i. の抗結核剤に対する耐性が、後述のような pattern を示すことに気づき、その成績より M.i. 症と推定し、48 年 5 月 1 日より KM 2.0 g 週 2 回 + 1321TH 0.5 g 毎日 + EB 1.0 g 毎日法に変更し、長期菌陰性化に成功した。菌陰性化後 13 カ月目に洞壁は菲薄化した。菌陰性化 8 カ月後社会復帰し、52 年 12 月現在 59 カ月菌陰性が続いている。

6. Case No. 7 25 歳, 男

職場検診で胸部 XP に透亮像を発見され、肺結核症と診断されて、昭和 48 年 12 月 12 日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹・培養ともに(-)。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では M.A.。学研分類では基

本病型 rCB_2 , 特殊病変 Ka 35 mm × 25 mm。

入所後 4 カ月間塗抹・培養ともに(-)であったが、48 年 4 月塗抹(-)培養 42/2 colony。取りあえず 48 年 12 月 25 日より PAS 10.0 g 毎日 + INH 0.3 g 毎日 + SM 1.0 g 週 2 回法を開始した。化療開始 5 カ月目耳鳴を訴えるので SM を RFP 0.45 g 毎日に、次いで PAS を EB 0.75 g 毎日に変更した。しかし菌は陰性化しなかつた。49 年 4 月の菌について行なわれた N.T.(-), SS(+), PNB(+)から A.M. 症と判明、更に耐性 pattern から M.i. と推定した。その後 6 回行なわれた検査のうち 5 回は N.T.(-), SS(+), PNB(+)および耐性 pattern は 4 月の分離菌株と同様であった。しかし 9 月 2 回行なわれたうち 1 回は N.T.(+), SS(+), PNB(-) で耐性 pattern が異なっている。結局 M.i. と M.t. との混合 ~ 重感染症と考える方が妥当であろうと判断した。時たま視力の低下が認められたので、昭和 50 年 1 月 22 日より KM 2.0 g 週 2 回 + 1321TH 0.5 g 毎日 + INH 0.3 g 毎日法に変更したところ菌は陰性化した。50 年 6 月には洞は不明化した。50 年 8 月社会復帰。51 年 1 月より TH + INH に変更。51 年 3 月には病巣影消失。52 年 5 月化療中止。53 年 3 月現在菌陰性化が 40 カ月継続している。

7. Case No. 8 70 歳, 女

肺結核症と診断されて昭和 49 年 9 月 9 日入所した既治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は、塗抹(-)培養 40/1 colony。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bC_3 , 特殊病変 1) Kz 50 mm × 60 mm, 2) Kz 70 mm × 50 mm。

9 月 12 日より RFP 0.45 g 毎日 + EB 0.75 g 毎日 + SF 1.0 g 毎日法が開始され、翌月より菌は陰性化した。検査の結果 N.T.(-), SS(+), PNB(+)で A.M. 症と判明。更に耐性 pattern より M.i. と推定した。視力障害が出現したので 50 年 2 月末 EB を中止して、1321TH に変更した。しかし菌陰性化して 7 カ月後には再排菌してきた。再排菌後の菌の N.T., SS, PNB および耐性 pattern の成績は入所時の分離菌株と同様であった。その後 50 年 8 月 15 日食欲不振出現のため TH を中止し、RFP + INH に変更、51 年 3 月 1 日より CS が加えられた。しかし食欲不振のため 51 年 12 月化療は中止され、遂に菌の陰性化は不成功に終わった。

8. Case No. 9 76 歳, 男

肺結核症と診断され、昭和 49 年 11 月 8 日入所した SM + PAS + INH 1 年 6 カ月既治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹(-)培養 70/2 colony。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bBC_2 , 特殊病変 Kz 125 mm × 60 mm。

50 年 1 月 7 日より 1321TH 0.3 g 毎日 + EB 0.75 g 毎

表 4 No. 11 62歳, 男

暦年月		S.59	12/5	12/6	12/8	51.1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	52.1	2	3	4	5	6	7	
化学療法	RFP																								
	INH																								
	SM																								
	KM																								
塗抹培養	培養	5	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ニacin	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
咯痰	SS培地	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	PNB培地	—	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
中抗酸性菌	PAS	1	1	1	1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SM	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	INH	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
	CS	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	KM	(20-40)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	TH	(20-30)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	EB	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	CPM	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	VM	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	RFP	0.5	0.5	0.5	0.5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	対照	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
	胸部XP所見	旧NTA	F.A.																						
学研	基本	bBC ₂																							
特殊	Kz																								
備考	未治療例																								

日+RFP 0.45 g 毎日法が開始された。検査の結果 N.T. (-), SS(+), PNB(-) の成績から A.M. が、また耐性 pattern から M.i. が推定された。化療開始後6カ月目より菌は陰性化した。食欲不振のため50年6月 TH を中止。51年1月より INH+SF に変更。51年11月現在菌陰性化が18カ月継続している。

9. Case No. 10 78歳, 男

昭和48年10月住民検診で右上肺野に空洞を発見され、咯痰中抗酸性菌 120/2 colony 検出。N.T. (-), SS(+), PNB(+) で A.M. 症と診断されて、土地の医師によつて PAS+SM+INH で16カ月間治療を受けてきたが、咯血のため50年10月16日入所。

入所時、咯痰中抗酸性菌は G4 号、培養 卅/2。N.T. (-), SS(+), PNB(+), 耐性 pattern より M.i. 症と推定した。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bBC₂, 特殊病変 Kz 90 mm × 55 mm。

50年11月22日より RFP 0.45 g 毎日+INH 0.3 g 毎日+EB 0.75 g 毎日法開始、3カ月目には菌は陰性化し、51年4月26日一たん退所。52年1月化療を中止したところ、2月に培養 130/2 colony 検出された。52年4月27日再入所、5月3日から RFP+EB 再開始、菌はその月から陰性化し、52年12月現在に至っている。

10. Case No. 11 62歳, 男

肺結核症と診断されて、昭和52年12月4日入所した未治療例。

入所時、咯痰中抗酸性菌は G5 号、培養 卅/2。胸部 XP 所見は、旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bBC₂, 特殊病変 Kc 50 mm × 25 mm (表 4)。

50年12月19日より RFP 0.45 g 毎日+INH 0.3 g 毎日+SM 1.0 g 週2回法が開始された。しかし菌は陰性化しなかつた。検査の結果 N.T. (-), SS(+), PNB(+) で A.M. 症と判明、更に耐性 pattern より M.i. 症と推定。51年6月1日から KM 2.0 g 週2回+1321TH 0.3 g 毎日に変更した。変更の月から菌は陰性化し、52年9月16日社会復帰。TH+INH に変更、52年12月現在19カ月間菌陰性が継続している。

11. Case No. 13 48歳, 女

職場検診で発見され、肺結核症と診断されて、昭和51年3月12日入所した未治療例。

入所時、咯痰中抗酸性菌は G3 号、培養 卅/2。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F.A.。学研分類では基本病型 bC₂, 特殊病変 1) Kx 7 mm × 11 mm, 2) Kx 7 mm × 8 mm, 3) Kz 10 mm × 15 mm, 4) Kb 5 mm × 6 mm。

51年3月16日より RFP 0.45 g 毎日+INH 0.3 g 毎日+SM 1.0 g 週2回法を開始したが、菌は陰性化しなかつた。菌検査の結果、N.T. (-~±), SS(-~±), PNB(+), 耐性 pattern より M.i. 症と推定した。視力の低下が現れてきたので51年9月9日より KM 2.0 g 週2回+1321TH 0.5 g 毎日法に変更した。4カ月目より菌は陰性化した。肝機能障害出現のため12月12日 TH を中

止、次いで家庭の事情で退所することになり余儀なく KM も中止した。菌陰性化後5カ月目に1回培養 卅/2 を認めた。その後化療中止のまま経過を観察しているが、52年12月まで菌陰性が続いている。

12. Case No. 14 ■■■■■ 69歳, 男

青年期より約50年喘息と診断されて治療を受けてきたが、住民検診で肺結核症と診断されて、昭和51年6月18日入所した未治療例。

入所時、喀痰中抗酸性菌は塗抹(-)培養 卅/2。胸部 XP 所見は旧 NTA 分類では F. A.。学研分類では基本病型 bC₃、特殊病変 1) Kz 45 mm × 45 mm, 2) Kz 115 mm × 70 mm, 3) Kz 106 mm × 85 mm。

51年6月18日より RFP 0.45 g 毎日 + INH 0.2 g 毎日 + EB 0.75 g 毎日法を開始した。化療2カ月目と4カ月目・5カ月目菌は陰性化した。しかし4カ月目に発疹出現と視力障害のため RFP と EB を中止した。菌検査の成績が判明し、N. T. (-), SS(+), PNB(+), 耐性 pattern より M. i. 症と推定されるので、1321TH 0.3 g 毎日単独使用に変更した。しかし3カ月目に肝機能障害が出現したため化療を中止した。菌は陰性化しなかつた。

考 案

本症に関しては、現在なお感染源とその経路について不明な点が多く、発症機転は充分解明されていないし、有効な薬剤はない¹⁾²⁾といわれている。

私たちが本症に関心を持ちはじめた初期(昭和42~45年)のころは、M. i. は当時出回っている抗結核剤に対して *in vitro* では耐性であるため、治療方針をたてるのに苦慮した。一次薬は全く無効であるし、さりとて手をこまねいているわけにはゆかず、二次薬の中で弱いながらも感受性のある薬剤を組み合わせて使用してはどうかと考へて、KM, TH, EB の併用療法を3例に試みたところ侥幸にも菌陰性化に成功して、先に報告した³⁾。

多剤併用療法の効果は注目すべきものがある⁴⁾と、述べているものもいるが、わが国の M. i. 症の化療成績は、化療のみで1年後に治療目的を達したものは4%にすぎず不良である⁵⁾と報告されている。しかし、その後現在に至るまで実際の臨床においては、*in vitro* の感受性検査(耐性検査)で、2,3の抗結核剤に対して多くの場合、弱くはあるが感受性を示す菌株が認められるので、これらの成績を参照して抗結核剤の多剤併用を実施しているのが現状であり⁶⁾、有効な治療術式が未だ確立されていない⁷⁾⁸⁾のが実状である。

また M. i. 症には感受性薬剤がほとんどないにもかかわらず、化療のみで菌陰性化するものが26.4%にみられる。しかし菌陰性化の50%は外科療法によつて得られる⁹⁾¹⁰⁾とか、肺切除では全例菌陰性化している¹¹⁾ので、治療上外科療法の役割は大きいともいわれている。

当所においては年によつて増減はあるが、入所患者における M. i. の分離頻度は4.3%¹²⁾~1.2%¹³⁾で、培養陽性者中の M. i. 症例は0.61%¹⁴⁾である。また年間における M. i. 症の発生率は0.57%¹⁴⁾~1.12%¹⁵⁾である。

昭和42年以降当所の M. i. 排出例中に M. i. を連続4回以上排出し、なおかつ最大排菌量 100 colony 以上検出した症例が14例あつた。その中から N. T., SS, PNB および耐性 pattern より本症と推定された時点(推定後東村博士に依頼して全例が M. i. と同定された)で、薬剤を変更して経過を観察することのできた12例について、治療効果を検討した。

対象例の構成は、表1に示したごとく、男11、女3、計14例で、男が女の約4倍弱多かつた。しかし治療を変更して経過を観察し、化療効果検討の対象となつたのは男9、女3、計12例である。25歳の男を除く他は40歳以上の中高年者である。すなわち性および年齢の構成は諸家とはほぼ同程度の発生率である¹⁶⁾¹⁷⁾。

入所時における抗結核剤による治療歴は、未治療8例、既治療4例である。

上述の M. i. を4回以上検出し、かつ最大排菌量 100 colony 以上検出という条件を充たした14例から、最初に分離した菌株について、K 半流動培地を用いて M. t. の基準を準用して行なつた耐性検査の成績は表5に示すごとく、既往に抗結核剤使用の有無にほとんど関係なく、ほぼ同じ pattern を示している。すなわち、おおよそ PAS は 1~10 μg/ml, SM は 10~(100) μg/ml, INH は 0.1~(5) μg/ml, CS は 10~30~(50) μg/ml, KM は 0~(10) μg/ml, TH は 10~20~(30) μg/ml, EB は 5~(10) μg/ml, CPM は 10~(50) μg/ml, VM は (10)~10 μg/ml, RFP は 2 μg/ml 以上(括弧外は完全耐性、括弧内は不完全耐性を示す)であつた。この成績から二次抗結核剤を弱いながらも感受性の高いと考えられるものから順記してみると、KM, TH, CS, EB, VM~CPM, RFP のように思われる。

上述の臨床例における薬剤変更後の化療方式と、喀痰中 M. i. の陰性期間との相関をみたのが表6である。

すなわち KM+TH+EB 群は4/4例が化療変更後長期間にわたつて陰性が継続している。そのうち3例は本方式に変更の月から菌陰性化した。陰性期間の短いもので41カ月(肺性心か呼吸不全を起こして死亡した症例)であつて、他の3例はいずれもそれより長く、社会復帰後化療を中止して現在に至つている。

KM+TH または KM+TH+α 剤群は、3例中一定期間本化療の継続された2例はそれぞれ35カ月、14カ月間菌陰性化が継続している。しかし副作用のため中止した1例では中止後3カ月目に1回再排菌をみたが、その後8カ月陰性が続いている。

TH+EB+α 剤群は、2例中1例は一たん陰性化した

表5 分離菌株の薬剤耐性

(Kirchner 半流動培地 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

分離菌株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PAS	10	10	10	1 (10)	1 (10)	10	1 (10)	10	10	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
SM	10 (100)	10 (100)	100	10 (100)	10 (10~100)	10 (100)	10	10	10 (10)	10 (10)	10 (100)	10 (100)	10 (10)	10 (10)
INH	1 (5)	1 (5)	0.1 (1~5)	0.1 (1~5)	5	1 (5)	0.1	0.1 (1)	0.1 (1~5)	1 (5)	1 (5)	0.1 (1~5)	0.1 (1)	0.1 (1)
CS	10 (20)	10 (50)	30 (50)	30 (50)	30 (50)	30 (50)	30 (20)	30 (20)	20 (40)	20 (40)	20 (40)	20 (40)	20 (40)	20 (40)
KM	10	1 (10)	1 (10)	1 (1)	1 (10)	1 (10)	0	10 (10)	0	10 (10)	10 (10)	10 (100)	10 (10)	10 (10)
TH	20 (30)	10 (20)	20 (30)	10 (10~20)	10 (20~30)	20 (30)	20	0	20	20 (30)	20 (30)	20 (30)	20 (20)	20 (20)
EB	2.5 (5~10)	5 (10)	5 (10)	1 (2.5~5)	5 (10)	5	5 (10)	10	5 (10)	5 (10)	5 (10)	5 (10)	5 (10)	5 (10)
CPM	5 (10)	10 (50)	10 (50)	5 (10)	10 (50)	10 (50)	10	10 (10)	10 (10)	10 (10)	10	10 (50)	10 (50)	10 (50)
VM	10 (10)	10 (10)	10 (10)	10 (10)	10	10 (10)	10	10 (10)	10 (10)	10	10 (10)	10 (100)	10	10 (10)
RFP	10	10	10	1 (10)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	0	0.5 (2~10)	2 (10)	0.5 (2)	10	2 (10)	2 (10)
対照	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
化学療法歴	未治療	未治療	未治療	既治療	未治療	未治療	未治療	既治療	既治療	既治療	未治療	既治療	未治療	未治療
薬剤耐性	未治療	未治療	未治療	既治療	未治療	未治療	未治療	既治療	既治療	既治療	未治療	既治療	未治療	未治療

注：() 内は不完全耐性，() なしは完全耐性

表6 薬剤変更後の併用方式と菌陰性化

薬剤併用方式	Case No.	年齢	性	結核化療の既往歴	胸部 X 線 像		菌陰性化継続期間	備 考
					旧 NTA 分	学研分類		
KM+TH+EB	2	55歳	男	未治療	F. A.	LB ₂ , Kz	60ヵ月	社会復帰健在
	3	49歳	男	未治療	F. A.	bBC ₂ , Kz Ⓣ	89ヵ月	社会復帰健在
	4	45歳	女	既治療	F. A.	bBC ₃ , Kc Kb Kc	41ヵ月	M. i. 陰性化したが高肺機能のため肺性心を継発し呼吸不全で死亡
	6	55歳	男	未治療	F. A.	rBC ₂ , Kz	59ヵ月	社会復帰健在
KM+TH	11	62歳	男	未治療	F. A.	bBC ₂ , Kz	14ヵ月	社会復帰健在
	13	48歳	女	未治療	F. A.	bC ₂ , Kx Kx Kz Kb	4ヵ月	肝機能障害発現のため TH 中止、次いで KM 中止後 M. i. を1回排出したがその後無治療のまま(-)が8ヵ月継続している
KM+TH+EB	7	25歳	男	未治療	M. A.	rCB ₂ , Ka	35ヵ月	M. t. との混合~重感染と考えられるが菌陰性化後洞消失し、社会復帰
TH+EB+INH	5	61歳	男	未治療	F. A.	bC ₂ P/v, Kz	17ヵ月	菌陰性化後18ヵ月目より再排菌 Schub を起こし増悪死
TH+EB+RFP	9	76歳	男	既治療	F. A.	bBC ₂ , Kz	18ヵ月	社会復帰健在
EB+RFP+SF	8	70歳	女	既治療	F. A.	bC ₃ , Kz Kz	6ヵ月	副作用のため EB を TH に変更の翌月から再排菌
EB+INH+RFP	10	78歳	男	既治療	F. A.	rBC ₂ , Kz	14ヵ月	菌陰性化15ヵ月目治療中止したら再排菌あり、EB+RFP 再治療によって再陰性化し5ヵ月目
	14	69歳	男	未治療	F. A.	bC ₃ , Kz Kz Kz	2ヵ月	菌陰性化後副作用のため EB 中止2ヵ月目より再排菌し、TH 単独使用したが無効

が、18ヵ月目に再排菌、対側に Schub を起こして死亡した。他の1例は陰性化後社会復帰し、化療を中止したが、18ヵ月間菌陰性が続いている。

EB+α剤+β剤群は、3例中2例は一定期間陰性化した。EB 中止後やがて再排菌した。他の1例は EB を含む化療を継続中は菌が陰性化しているが、中止すると排菌を繰り返している。

In vitro の実験では M. t. 以外の抗酸性菌15株に対する単独で 25μg/ml かそれ以下の濃度で発育を完全に阻止した薬剤は EB 10株、VM と KM 7株、INH 4株、CS 3株、TH 2株であつた¹⁸⁾。また *in vitro* における3者併用術式相互の総合制菌実験では、M. i. に対する RFP を含む術式は RFP を含まない術式と比較すると、わずかではあるがより強い総合制菌力を示すが、M. i. 症に対しては抗結核薬をいかに組み合わせ併用投与してもそれほど明らかな効果の増強は期待しえない¹⁹⁾。しかし動物実験においては薬剤に対する感性と効果の間には、いくらか関連が認められるものもある²⁰⁾という報告もある。

A. M. 症の診断基準は、研究者によつて異なる^{5)7)11)~13)16)21)}が、わが国では日比野・山本の診断基準が広く用

いられている。

M. i. 症の化療中に菌が陰性化する原因は、化療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である¹⁰⁾¹¹⁾という報告もあるもので、できることならいわゆる abortive infection⁹⁾ および「自然寛解」による菌陰性化と、化療効果による菌陰性化とを識別する目的で、日比野・山本の診断基準よりきつい、M. i. を連続4回以上排出し、かつ最大排菌量 100 colony 以上検出という規定をもうけて選定した12症例について、化療効果を検討した。

その結果、KM+TH+EB 群は4/4例が長期にわたつて菌が陰性化した。そのうち3例は本方式に変更した月から dramatic に菌が陰性化したところから「自然寛解」による菌陰性化というよりは、むしろ本方式の治療効果によると評価したいと考える。

M. i. は現在用いられている各種抗結核剤に対して何らかの耐性を示すが、当所で分離した M. i. の K 半流動培地における耐性検査の成績によれば、上述のごとく、KM と TH は比較的低い濃度では不完全耐性を示し、弱いながらも感受性があるように考えられる。また耐性でも EB を含んだ化療による菌陰性化がある²²⁾といわれ

ているが、K半流動培地においても大多数の分離菌株がEBに $5\mu\text{g/ml}$ 完全耐性であるにもかかわらず、EB併用法が優れているように思われる。少数の臨床成績なので独断のそしりを受けるかもしれないけれども、強いて治療効果の順に列記することを許されるならば、実際の臨床におけるM.i.症にはKM+TH+EB3者併用法が最も有効で、次がKM+TH, TH+EB, EBの順のように考えられる。EBを主軸としKMやTHを含まない治療方式では、一時的に菌が陰性化してもやがて再排菌すると思われる。

M.i.症にはKM+TH+EB併用法が最も有効のように考えられるが、本症は中高年者に多発するので、治療開始前すでに聴力や視力の障害が認められたり、治療開始後間もなく副作用が出現して、これらの薬剤を継続できない場合がしばしばあることは、はなはだ残念なことである。

上述の規定を充たすM.i.症例をわずかに十余例集めるのに10年の歳月を費した。短い期間に難治症の一つといわれている本症に有効な治療方式を樹立するためには、計画的な共同研究の必要を痛感する次第である。

ま と め

昭和42年以来M.i.症と診断された症例の中から、M.i.を連続4回以上排出し、かつ最大排菌量100 colony以上検出した12例について治療効果を検討した。これらの症例はいずれも最初肺結核症と診断されて治療を受けた。細菌学的検査の結果M.i.症と推定された時点で、主治医の裁量によつて薬剤が変更された(その後全例M.i.と同定された)。薬剤変更後の喀痰中菌陰性化の推移を観察して、使用された抗結核剤の治療効果を検討した。その結果次のごとき成績を得た。

1) M.i.症にはKM+TH+EB併用療法が有効で、試みる価値のある治療方式と考えられる。次がKM+TH, TH+EB, EBの順のように思われる。

2) M.i.はK半流動培地において各種抗結核剤に対してほぼ一定した耐性patternを示すように思われる。

本論文の要旨は、昭和46年9月26日第26回および昭和52年10月20日第33回国立病院療養所総合医学会において報告した。

稿を終るに臨みご指導を賜わつた所長江川三三博士、分離菌株の同定の労をいただいた国立療養所中部病院東村道雄博士に深謝する。また十余年にわたつてご協力下さつた山崎彰技師長、高野了、山崎将宏技師に謝意を表明する。

文 献

- 1) 山田正彦：日本臨床，26(増刊)：2662，1968.
- 2) 久世文幸他₁：日本胸部臨床，34：11，1975.
- 3) 田村昌敏：医療，26(増刊号)：104，1971.
- 4) Lester, W. et al.: Transaction of the 27th VA-Armed Forces Pulmonary Disease Research Conference, Hold January 22 through 24, 1968, Cincinnati, Ohio.
- 5) 日比野進他₁：結核診療の実際，1：73，改訂版，1976.
- 6) 久世文幸他₃：結核，52：505，1977.
- 7) 山本正彦：診断と治療，63：94，1975.
- 8) 久世文幸他₃：結核，52：331，1977.
- 9) Goldman, K. P.: Thorax, 23：94，1968.
- 10) 下出久雄：日本胸部臨床，36：494，1977.
- 11) 古賀良平他₂：胸部外科，29：717，1976.
- 12) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班：日本胸部臨床，30：119，1971.
- 13) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班：結核，48：203，1973.
- 14) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班：結核，51：41，1976.
- 15) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班：結核，51：447，1976.
- 16) 山本正彦：非定型抗酸菌症，金原出版，1970.
- 17) 非定型抗酸菌研究協議会：結核，45：395，1970.
- 18) 名草芳博：広島大学医学雑誌，16：819，1968.
- 19) 久世文幸他₂：結核，52：331，1977.
- 20) Ogawa, T. et al.: Kitasato Arch. of Exp. Med., 42：71，1969.
- 21) Yamamoto, M. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96：773，1967.
- 22) 下出久雄：日本胸部臨床，29：106，1970.