

原 著

肺非定型抗酸菌症に関する研究

—国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班1977~1978年度報告—

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

東 村 道 雄・下 出 久 雄・喜 多 舒 彦
 川 上 景 司・伊 藤 忠 雄・中 島 直 人
 近 藤 弘 子・山 本 好 孝・松 田 徳
 田 村 昌 敏・吉 本 五 勇・代 田 伯 光
 久 世 彰 彦

受付 昭和 54 年 3 月 1 日

STUDIES ON LUNG DISEASE DUE TO ATYPICAL MYCOBACTERIA

—Report of Study Year 1977~1978 of the Japanese
 National Chest Hospital Group—

Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospitals*

Michio TSUKAMURA, Hisao SHIMOIDE, Nobuhiko KITA, Keiji KAWAKAMI, Tadao ITO,
 Naoto NAKAJIMA, Hiroko KONDO, Yoshitaka YAMAMOTO, Noboru MATSUDA,
 Masatoshi TAMURA, Kazuo YOSHIMOTO, Nobumitsu SHIROTA and Akihiko KUSE

(Received for publication March 1, 1979)

Frequency and kind of species of atypical mycobacteria isolated from patients hospitalized in thirteen participating hospitals in June, September, and December 1977, and March 1978 were studied using p-nitrobenzoic acid-Ogawa egg medium as a screening medium. Data were taken from the results of monthly sputum examinations in the above months. Furthermore, patients with lung disease due to atypical mycobacteria hospitalized in the study year, April 1977 to March 1978, were the subjects of the present study.

1) Atypical mycobacteria were found at a rate of 9.5% among all mycobacteria including *M. tuberculosis* (Table 1). The kind of species of the atypical mycobacteria isolated are shown in Table 2.

2) A total of 159 patients with lung disease due to atypical mycobacteria were found in the study year (Table 4). Frequency of the patients were considered to be high in the Tokyo, Kanagawa, and Kinki (Osaka) hospitals (Table 5).

3) Frequency of isolation of atypical mycobacteria from sputum specimens of the patients in the participating hospitals has appeared to be increasing (Table 7). However, no significant changes were found in the kind of the species of atypical mycobacteria isolated in various years (Table 8).

4) In contrast to that the number of tuberculous patients is decreasing, the number of patients with lung disease due to atypical mycobacteria is increasing (Table 9). The kinds of species of atypical mycobacteria which cause the diseases in patients were similar in various study years (Table 10).

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

緒 言

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班（国療共研）は、1968年の発足以来、日本における肺非定型抗酸菌症の疫学的、臨床的研究に努め、これまでに次の事実を明らかにした。特に分離菌および感染症起炎菌の菌種同定を、日本ではじめて行なつて、日本における本症の実態を明らかにしたことは、本研究班の特記すべき業績であつたと自負している。

(1) 日本における非定型抗酸菌症の地理的分布は、関東から九州に至る日本南西部、特に東京から東海道を經て大阪に至る太平洋南岸地帯（大都市圏に一致する）に多く、北海道および東北地方の日本東北部に少ない。*M. kansasii* 症の分布は特異的で、東京、神奈川など東京周辺部に多い^{1)~6)}。

(2) 国立療養所に新たに入院した「肺結核」患者の中で、非定型抗酸菌症の患者は約1%を占めた⁵⁾。

(3) 全抗酸菌（結核菌を含む）中に占める非定型抗酸菌の頻度が高いのは、本州の太平洋南岸地帯の病院である。これらの病院には非定型抗酸菌症も多い^{1)~4), 6)~8)}。全抗酸菌中の非定型抗酸菌の比率は0.7~8.9%で、病院による差が大きい。全国平均では6.2%であつた⁸⁾。

(4) 本症の患者を菌種別にみると、*M. avium-M. intracellulare* complex によるものが92~93%、*M. kansasii* によるものが2~6%、*M. fortuitum* によるものが1~2%、他の菌種によるものはまれである^{3)~6)}。

(5) 喀痰から分離される非定型抗酸菌を菌種別にみると、*M. avium-M. intracellulare* complex が約82%で最も多く、次いで*M. gordonae* が約10%、*M. nonchromogenicum* complex および *M. fortuitum* がのおおの約2%であつた^{3)4)6)~8)}。

(6) *M. avium-M. intracellulare* complex による肺疾患の臨床像を明らかにし⁹⁾¹⁰⁾、また本症のX線像の推移をも明らかにした¹¹⁾¹²⁾。

本報では、上述の研究の結果を踏まえて、1977年度（1977年4月より1978年3月）1年間に、共同研究参加13施設に入院していた本症患者の調査結果を報告するとともに、非定型抗酸菌分離の実態を調べて、過去の成績と比較し、経年的推移を追求した結果を報告する。

研究方法

前回の研究³⁾⁴⁾⁶⁾と同じ方法で、1977年6月、9月、12月および1978年3月の4カ月を調査月として、この期間に参加13施設（図）の入院患者の喀痰から分離された抗酸菌を研究対象とした。朝痰に等量の2~4% NaOH液を加えて振盪して喀痰を液化し、その0.1 ml をピペットで、または0.02 ml を渦巻白金耳で（国療中部病院）1%小川培地に接種し、37℃に8週まで培養した。分離

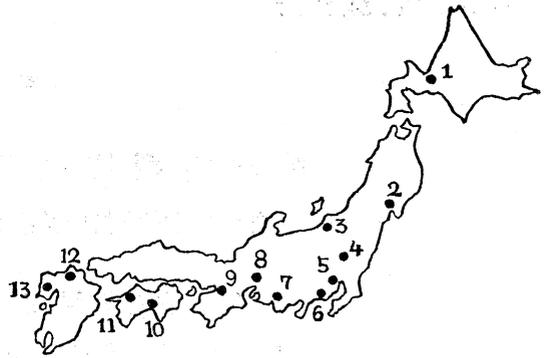


Fig. Map of Japan and locations of participating hospitals.

1. National Sapporo South Hospital, Sapporo, Hokkaido.
2. National Miyagi Hospital, Miyagi.
3. National Niigata Hospital, Niigata.
4. National Tochigi Hospital, Tochigi.
5. National Tokyo Hospital, Tokyo.
6. National Kanagawa Hospital, Hatano, Kanagawa.
7. National Tenryuso Hospital, Hamakita, Shizuoka.
8. National Chubu Hospital, Obu, Aichi.
9. National Kinki Central Hospital, Sakai, Osaka.
10. National Kochi Hospital, Kochi.
11. National Ehime Hospital, Shigenobu, Ehime.
12. National Fukuoka East Hospital, Fukuoka.
13. National Nagasaki Hospital, Nagasaki.

された抗酸菌を、1白金耳ずつ p-nitrobenzoic acid (PNB) 培地¹³⁾に接種し、37℃ 3週後に発育した菌を、国療中部病院細菌研究部で同定した。同定の方法は既報¹⁴⁾によつた。

感染症の診断基準としては、非定型抗酸菌症研究協議会案¹⁵⁾と東村試案¹⁶⁾を併用した。ただし前者は原案通りではなく、例えば *M. intracellulare* 症の場合、排菌が1年以内に3回以上で、うち1回は100集落以上で、排菌が病態と関連するものとした。すなわち「1年以内」に3回以上の排菌と排菌期間を1年以内に限定した。後者は6カ月以内に2回以上の排菌があり、排菌が空洞の出現など病像の発現と関連するもの、または6カ月以内に3回以上の排菌があり、病態と関連するものとした。東村試案の場合は集落数は問題とせず、全菌種に共通である。本報では、以上の2基準のいずれかに合致するものを感染症とした。

研究成績

1. 非定型抗酸菌検出率

全抗酸菌（結核菌+非定型抗酸菌）中に占める非定型抗酸菌の比率は、1.4~15.6%であり、全国13施設の平均は9.5%であつた（表1）。平均値以上の検出率を示したのは、東京、神奈川、高知、長崎、中部、宮城で、なかでも東京病院が最高の検出率（15.6%）を示した。

2. 分離された非定型抗酸菌の菌種

入院患者喀痰から分離された非定型抗酸菌の菌種は、

Table 1. Frequency of Occurrence of Atypical Mycobacteria in Sputum Specimens of Patients Hospitalized in Various Hospitals

Hospital	Number of sputum specimens tested: A	Number of acid-fast strains isolated: B	Ratio: (B/A) × 100%	Number of atypical mycobacterial strains: C	Ratio: (C/B) × 100%
Sapporo	969	213	21.9	3	1.4
Miyagi	384	73	19.0	7	9.6
Niigata	904	87	9.6	7	8.0
Tochigi	918	127	13.8	3	2.4
Tokyo	3,008	588	20.0	92	15.6
Kanagawa	858	134	15.6	16	11.9
Tenryuso	853	106	12.4	9	8.5
Chubu	1,895	252	13.3	25	9.9
Kinki	1,816	303	16.7	26	8.6
Kochi	262	44	16.8	5	11.4
Ehime	1,430	191	13.3	8	4.2
Fukuoka	2,041	319	15.6	30	9.4
Nagasaki	847	160	18.9	16	10.0
Total	16,185	2,597	16.0	247	9.5

Sputum specimens from patients hospitalized in June 1977, September 1977, December 1977, and March 1978 were tested for mycobacteria. One sputum specimen was used for one patient in each month.

Table 2. Kind of Species of Atypical Mycobacteria Isolated from Sputum Specimens

Hospital	<i>M. kansasii</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	<i>M. non-chromogenicum</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i>	Total
Sapporo			2		1		3
Miyagi			7				7
Niigata			7				7
Tochigi			3				3
Tokyo	3		81	3	5		92
Kanagawa			12		4		16
Tenryuso			9				9
Chubu		3	22				25
Kinki			26				26
Kochi			5				5
Ehime			8				8
Fukuoka	1	2	25		1	1	30
Nagasaki			16				16
Total	4 (1.6)	5 (2.0)	223 (90.3)	3 (1.2)	11 (4.5)	1 (0.4)	247 (100.0)

Number in brackets shows the percentage.

前回の一連の研究と同じく、*M. avium*-*M. intracellulare* complex が圧倒的多数を占めた(表2)。その他、*M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. nonchromogenicum* complex も1%以上の率で見出された(表2)。

表2の成績は、分離された非定型抗酸菌全部を示したものであるが、この中から、感染症と思われた症例の排菌を除外してみると、表3のごとくなる。すなわち表3は、いわゆる「casual isolates」(偶発性排菌)の菌種

を示す。最も多いのは、やはり *M. avium*-*M. intracellulare* complex であるが、*M. gordonae*, *M. nonchromogenicum* complex, *M. fortuitum* の比率が大となる。

3. 非定型抗酸菌による肺感染症

本研究年度(1977年4月~1978年3月)の間に、参加13施設に入院していた患者の中から発見された非定型抗酸菌による肺感染症は合計159例で、その内訳は表4のごとくである。*M. avium*-*M. intracellulare* complex 感染症

Table 3. Kind of Mycobacteria Considered as Casual Isolates

Species	Number of strains (%)
<i>M. gordonae</i>	5 (13.5)
<i>M. avium-M. intracellulare</i>	26 (70.2)
<i>M. nonchromogenicum</i> complex	3 (8.1)
<i>M. fortuitum</i>	2 (5.4)
<i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i>	1 (2.7)
Total	37(100.0)

The number of strains is obtained by subtracting the number of strains, which have considered to have caused disease, from the total number.

Table 4. Number of Patients Who Have Been Considered to Have Lung Disease due to Atypical Mycobacteria among Patients Hospitalized in the Study Year 1977 (April 1977 to March 1978)

Hospital	Mycobacterial species considered to have caused disease			Total number of patients
	<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium M. intracellulare</i>	<i>M. fortuitum</i>	
Sapporo		1	1	2
Miyagi		3		3
Niigata		6		6
Tochigi		2		2
Tokyo	8	62	1	71
Kanagawa		9	2	11
Tenryuso		5		5
Chubu		11		11
Kinki		26		26
Kochi		2		2
Ehime		6		6
Fukuoka	1	9		10
Nagasaki		4		4
Total	9 (5.7%)	146 (91.8%)	4 (2.5%)	159 (100.0%)

が92%を占める点は、これまでの研究結果と同様であるが、特記すべきことは、福岡東病院で1例の *M. kansasii* 症が発見されたこと、および、*M. fortuitum* 感染症が4例みられたことである。

各病院における非定型抗酸菌症の頻度を示す指標として、1年間に発見された症例数を、各病院の結核病床における1日平均患者数で割った数値を用いた(表5)。この値は、0.8~8.6%となり、平均値4.1%以上の値を示した病院は、東京、神奈川、近畿中央の3病院であった。

感染症患者の性別および平均年齢を表6に示す。なお感染症患者159名中15名は東村試案のみ合致し、他の144名は協議会案、東村案の両者に適合した。

Table 5. Frequency of Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria

Hospital	Number of patients with lung disease due to atypical mycobacteria: X	Average number of patients hospitalized in tuberculosis departments per day: Y	Ratio: (X/Y) × 100%
Sapporo	2	252	0.8
Miyagi	3	99	3.0
Niigata	6	170	3.5
Tochigi	2	259	0.8
Tokyo	71	821	8.6
Kanagawa	11	182	6.0
Tenryuso	5	206	2.4
Chubu	11	493	2.2
Kinki	26	445	5.8
Kochi	2	62	3.2
Ehime	6	248	2.8
Fukuoka	10	444	2.3
Nagasaki	4	163	2.5
Total	159	3,844	4.1

X is the number of the patients found among the patients having been hospitalized in the study year (April 1977 to March 1978).

考 案

本報では、本研究班の1977年度における研究成績を報告したが、本研究班の重要な研究目的は、参加施設が共通の方法で研究した結果を総括して、日本における非定型抗酸菌症の年次的推移を観察することにある。

日本における非定型抗酸菌症の実態を示す研究としては、先に Yamamoto *et al.*¹⁷⁾の研究がある。しかし、この成績は、全国における個々の研究者の任意の研究を集めたものであり、必ずしも実態を示すものとはいえない。その一つの証として、Group II 感染症の頻度の過大評価があげられる⁴⁾。また感染菌の菌種も明らかではない。次いで、われわれ国療共研の第1回共同研究の成績がある¹²⁾。この研究において、日本における感染症の菌種を明らかにしえたが、screening の方法も第2回以降と異なり、研究方法も確立していなかつたために、頻回排菌患者の菌株が重複検査された欠点がある。1971年の共同研究以後は、検査月をその年度の6月、9月、12月、3月の4ヵ月とし、この月の在院患者の喀痰からの非定型抗酸菌の検査を、1患者について1回と定めて、検出率の計算を行なつた。診断のための、同一患者についての重複検査は別個に行ない、検出率の数値が入院患者の排菌の実態を示すように努めた。したがって、以下に1971年度³⁾、1974年度⁴⁾、1975年度⁵⁾の成績と、本研究年度(1977年度)の成績とを比較してみる。

Table 6. Age and Sex of Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria

Species of causative organisms	Sex	Number of patients	Average age (years)*
<i>M. kansasii</i>	Male	8	53.6 ± 16.2
	Female	1	51.
<i>M. avium- M. intracellulare</i>	Male	86	61.2 ± 12.6
	Female	60	61.9 ± 15.5
<i>M. fortuitum</i>	Male	3	62.0 ± 5.3
	Female	1	61.

* Average and standard deviation.

Table 7. Frequency of Isolation of Atypical Mycobacteria

Study year	Number of strains of atypical mycobacteria isolated: A	Number of total mycobacteria (Tubercle bacilli plus atypical mycobacteria): B	Ratio: (A/B) × 100%
1971	251	4,161	6.0
1974	225	3,887	5.8
1975	243	3,106	7.8
1977	247	2,597	9.5

Table 9. Frequency of Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria among All Patients Hospitalized in Tuberculosis Departments

Study year	Number of patients with lung disease due to atypical mycobacteria found in study year: X	Average number of patients hospitalized in tuberculosis departments per day: Y	Ratio: (X/Y) × 100%
1971	51	5,525	0.9
1974	80	4,704	1.7
1975	128	4,498	2.8
1977	159	3,844	4.1

Table 8. Species of Atypical Mycobacteria

Species	Study year 1971		Study year 1974		Study year 1975		Study year 1977		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Kansas	2	(0.8)	6	(2.8)	5	(2.1)	4	(1.6)	17	(1.8)
Scrofula	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Szulgai	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gordonae	27	(10.8)	27	(12.5)	17	(7.3)	5	(2.0)	76	(8.0)
II	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Avium Intra	197	(78.5)	166	(76.9)	203	(86.8)	223	(90.3)	789	(83.2)
Nonchro	11	(4.4)	5	(2.3)	1	(0.4)	3	(1.2)	20	(2.1)
Fortuit	11	(4.4)	6	(2.8)	7	(3.0)	11	(4.4)	35	(3.7)
Chelon	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Abscess	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Parafor	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Total	251	(100.0)	216	(100.0)	234	(100.0)	247	(100.0)	948	(100.0)

Kansas: *M. kansasii*. Scrofula: *M. scrofulaceum*. Szulgai: *M. szulgai*. Gordonae: *M. gordonae*. II: Group II unidentifiable. Avium-Intra: *M. avium-M. intracellulare* complex. Nonchro: *M. nonchromogenicum* complex. Fortuit: *M. fortuitum*. Chelon: *M. chelonae* subsp. *chelonae*. Abscess: *M. chelonae* subsp. *abscessus*. Parafor: *M. parafortuitum* complex. The number in the table shows the number of strains isolated.

1. 非定型抗酸菌検出率の推移

非定型抗酸菌の検出率は1971年, 1974年では約6.0%でほぼ同一であるが, 1975年には7.8%, 1977年には9.5%と増加の傾向にある(表7)。この増加は, 後に示すように感染症患者の増加を反映するものと解するのが妥当

であろう。しかし環境中の抗酸菌の推移の可能性も一応考慮に入れるべきであろう。しかし, その反映である偶発性排菌 (casual isolates) の推移については, 過去の研究には資料がないので, 本報では特にこれを表3に示して, 向後の研究で比較を行なう材料としておいた。

Table 10. Annual Changes in the Number of Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria

Species	Study year 1971		Study year 1974		Study year 1975		Study year 1977		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<i>M. kansasii</i>	1	(2.0)	3	(3.8)	4	(3.1)	9	(5.7)	17	(4.1)
<i>M. scrofulaceum</i>	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
<i>M. gordonae</i>	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
<i>M. avium-M. intracellulare</i>	49	(96.1)	76	(95.0)	120	(93.8)	146	(91.8)	391	(93.5)
Group III*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
<i>M. fortuitum</i>	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	4	(2.5)	7	(1.7)
Total	51	(100.0)	80	(100.0)	128	(100.0)	159	(100.0)	418	(100.0)

* Group III unidentifiable.

2. 非定型抗酸菌の菌種の推移

表8に示すように、菌種の分布については、各研究年度で特記すべき差異はない。前回の報告⁶⁾で、*M. nonchromogenicum* complexの漸減傾向を指摘したが、今回の成績では再び微増を示している。*M. gordonae*にも漸減傾向がみられるが、これも偶然か、または samplingの誤差の可能性があるため、現時点では何ともいえない。

3. 非定型抗酸菌症の患者の推移

最も注目すべき現象は、結核病棟入院患者(結核患者)が減少するのに対して、非定型抗酸菌症患者の数が増加しつつあることである(表9)。したがって結核病棟入院患者中に占める非定型抗酸菌症患者の率は、表9に示す“index”でみれば、1971年の0.9%から、1977年の4.1%まで約4倍に増加している。

非定型抗酸菌症の原因菌の比率は、1971年以来大差はない。やはり *M. avium-M. intracellulare* 症が圧倒的多数を占め91~96%に達する。次いで *M. kansasii* 症の2~5%、それに *M. fortuitum* 症が約2%を占める(表10)。

結 論

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班参加13施設の入院患者について、1977年6月、9月、12月、1978年3月の4ヵ月に分離された非定型抗酸菌の分離頻度は、全抗酸菌中9.5%であった。分離された非定型抗酸菌の菌種は、*M. avium-M. intracellulare* complex 90%、*M. fortuitum* 4%、*M. kansasii* および *M. gordonae* 2%、*M. nonchromogenicum* complex 1%であった。1977年4月より1978年3月までの入院患者から159例の感染症患者が見出された。感性症患者の頻度は、東京、神奈川、大阪の病院で高かった。感染症患者の内訳は、*M. avium-M. intracellulare* complex 感染症146例(91.8%)、*M. kansasii* 症9例(5.7%)、*M. fortuitum* 症4例(2.5%)であった。

非定型抗酸菌症の患者は、1971年以来、漸増の傾向を示し、結核患者の減少傾向と対照的である。

文 献

- 1) The Co-operative Study Group of the Japanese National Sanatoria on Atypical Mycobacteria: Tubercle, 51:270, 1970.
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 日本胸部臨床, 30:119, 1971.
- 3) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 48:203, 1973.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51:99, 1976.
- 5) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51:447, 1976.
- 6) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 53:65, 1978.
- 7) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51:67, 1976.
- 8) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 53:283, 1978.
- 9) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 49:139, 1974.
- 10) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 51:41, 1976.
- 11) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 52:391, 1977.
- 12) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 結核, 53:99, 1978.
- 13) Tsukamura, M., and Tsukamura, S.: Tubercle, 45:64, 1964.
- 14) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria.. The Research Laboratory of the National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan, p.1~76, 1975.
- 15) 非定型抗酸菌症研究協議会: 結核, 51:61, 1976.
- 16) 東村道雄: 結核, 53:367, 1978.
- 17) Yamamoto, M., Ogura, Y., Sudo, K. and Hibino, S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96:773, 1967.