

症 例 報 告

肺感染惹起時の *Mycobacterium intracellulare* の排菌様式
(結核空洞二次感染の診断について)

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 54 年 11 月 15 日

MODE OF EXCRETION OF *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE*
AT THE ONSET OF LUNG INFECTION

—Diagnosis of Secondary Infection of Tuberculous Cavity—

Michio TSUKAMURA*

(Received for publication November 15, 1979)

The mode of excretion of *Mycobacterium intracellulare* at the onset of lung infection has been shown. The organism appeared in sputum about two weeks before the appearance of clinical symptoms (fever, cough and sputum). The amount of organisms isolated increased with manifestation of clinical symptoms and, during the period of the manifestation, the organism appeared every day in sputum. Therefore, daily examination of the sputum specimens at the time of manifestation of clinical symptoms serves greatly for the diagnosis of infection.

Mycobacterium avium-*M. intracellulare* complex による肺感染が起こったとき、菌がどのような様式で排菌されるのかということは、興味ある問題であるが、これについての観察、報告は全くない。その理由は、患者が来院するのは、すでに発症した後であるので、このような時期を捉えて観察するのは、通常、極めて困難であるからである。我々は、たまたま、このような希有の機会に恵まれたので、観察した結果を本報に報告したい。

前に著者¹⁾は、肺結核に起こる *M. intracellulare* の偶発排菌(casual isolation)の背景因子(background factors)を観察した。その際、たまたま 1 回偶発排菌をしたが発症しない患者で、そのような排菌は本当にまれにだけ排菌されるのか、または、時々排菌しているのに、routine に行なわれる月 1 回の毎月検痰でたまたま捉えられただけであるのかを知りたいと考えた。それで毎月検痰で年に 1 回だけ *M. intracellulare* を排菌した患者 3 名につい

て、連続 6 カ月間、毎日検痰を行なってみた。2 名の患者については、6 カ月の連日検痰で 1 回も排菌を捉えることができなかった。したがって結核菌の排菌が止まった遺残空洞("open-negative cavity")をもつ患者でも、*M. intracellulare* の偶発排菌は極めて低い頻度でしか起こらないものであると考えられた。ところが、残りの 1 名の患者で、たまたま *M. intracellulare* の肺空洞への二次感染が起こり、発症時の排菌様式を捉える珍しい機会に恵まれた。

実験方法

抗酸菌の培養。朝痰に等量の 4% NaOH 液を加え、室温で 15 分間振盪して、痰を液化した。この 0.02 ml を渦巻白金耳で 1% 小川培地に接種し、穴あきゴム栓をかぶせて 37°C 8 週培養した。渦巻白金耳接種法はビベット接種法と同等またはそれ以上の陽性率を示すことは既報

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

した²⁾。抗酸菌の発育の有無は4週後と8週後に観察したが、成績としては、8週後の成績を図示した。抗酸菌の同定は既報の方法によつた³⁾。なお喀痰の塗抹標本の染色は Ziehl-Neelsen 法によつた。

観察結果

二次感染の起始過程を捉ええた症例の概要は次のごとくである。

患者は63歳の女性で、職業に従事していない。1968年1月に肺結核と診断され、抗結核剤の投与を受けたが、薬剤の種類は不明である。治療は1969年11月まで続けたん中止した。ところが、1970年1月から咳嗽および喀痰が増加しはじめたので、3月31日に中部病院に来院し、直ぐに入院した。当時左肺上葉に硬化巣中の大空洞を認めた(C₂ K_Y₃)。

1970年4月(入院時)の3日間の連検では、塗抹、培養ともに抗酸菌陽性で、この抗酸菌は PNB 培地発育(-)で結核菌と考えられた(文献3参照)。以後の排菌

の経過と化学療法は図1に示してある。観察期間は3年である。結核菌は1970年6月まで培養できたが、7月以降(-)となつた。ところが、8月の検痰で Gaffky II 号となり、このときの培養で分離された菌は *M. intracellulare* であつた。集落数は100以上の分離集落であつた。しかしこの菌は、いわゆる偶発排菌と考えられた。なぜなら、ひき続いて行なわれた検痰で、菌は1年間証明できなかつたからである。なお、この患者では1970年7月以降、結核菌は(-)となつたが、左上葉の硬化巣中空洞は、そのまま形を変えずに残存し、いわゆる“open-negative cavity”の形となつたと思われた。

翌1971年になつて、この患者は3名の連日検痰組の1人となつた。連日検痰は1971年6月1日から11月30日まで6カ月間施行した(ただし日曜、祭日は除く)。この3名の *M. intracellulare* 偶発排菌患者3名のうち、2名は検痰塗抹培養とも6カ月間(-)に終わった。なお連日検痰施行当時、本例の患者(M. O.)の化学療法は INH 単独となつていた(図1)。

1971年6月1日から連日検痰を開始し、最初の2カ月(6月と7月)は何事もなくすんだが、8月に入つて、8月9日に14集落、8月17日に2集落の *M. intracellulare* の排菌があつた。勿論、当時としては塗抹(-)が続くのみで、8月の排菌を知りえたのは、以下に述べる episode がほぼおさまつた10月に入つてからであつた。8月20日に患者は外泊を希望し、8月20日から自宅で3泊し、8月23日に帰院した。この日から37.5~37.6℃の熱がでるようになったが、咳嗽、喀痰の増加はなかつた(図2)。しかし8月25日の検痰では培養(+)となり、集落数も連日100以上となつた。8月30日には、塗抹陽性 Gaffky II 号となつた。*M. intracellulare* の排菌が始まつて約1週間に咳嗽および喀痰の増加が始まり、菌数も増加して、頻々塗抹陽性となり、培養でも100集落以上の排菌が続いた。発熱も38℃を越えるようになった。9月に入つて(当時培養成績はまだ不明であるので、一応塗抹陽性菌を結核菌と考えて)、Lividomycin を1日1g ずつ、1日おきないし2日おきに5回筋注した。しかし発熱その他の臨床症状の好転がなかつたので、9月14日から RFP および EB を使用しはじめた。このように regimen を RFP+EB+INH としてから約1週間後から下熱しはじめ、9月下旬にはほぼ平熱となつた(本患者は元来、体温が高かつた)。これと同時に喀痰中の排菌も急速に減少し、10月に入つてからは3回のみ陽性となり、11月の連日検痰では、菌は1回も証明されなかつた(図1および図2)。喀痰の量も10月に入つて著減したが、発症以前の量より多い水準で持続した(図2)。1971年12月以降は連日検痰を中止し、毎月1回の月例検痰に入つたが1972年中、1回も排菌がなかつたので、1973年4月に退院させた。なおX線像では、左上葉の硬化巣中空洞は著変なく、入院

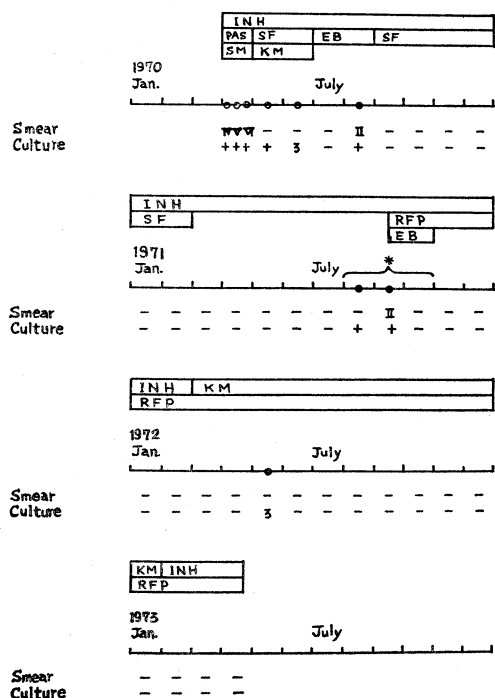
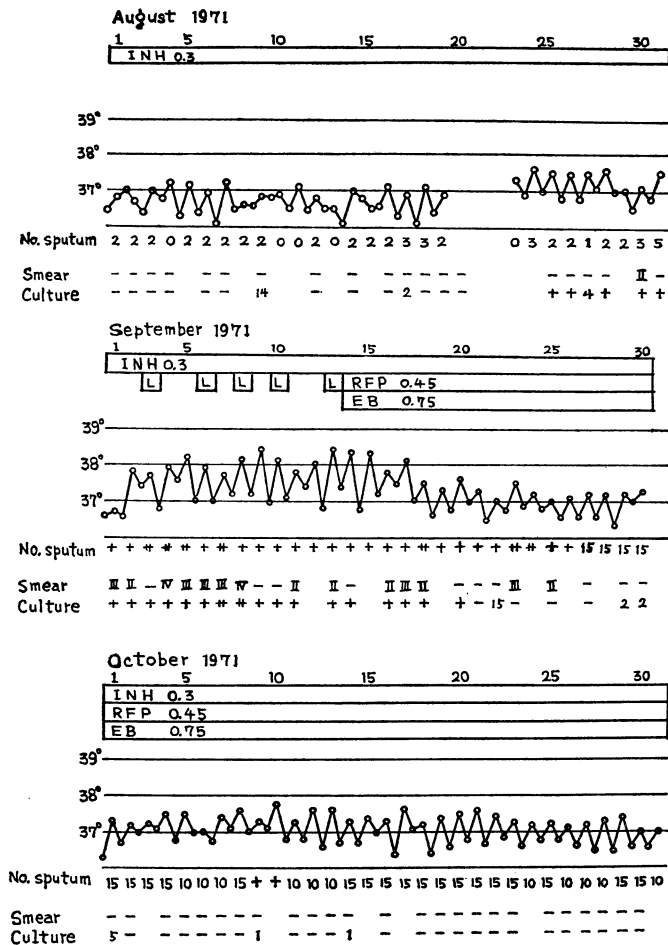


Fig. 1. The mode of excretion of acid-fast organisms in a patient who had secondary infection due to *Mycobacterium intracellulare* of tuberculous cavity.

Open circles: *Mycobacterium tuberculosis*. Closed circles: *Mycobacterium intracellulare*.

INH (isoniazid), 0.3 g daily per os; PAS (p-aminosalicylate), 7.5 g daily per os; SM (streptomycin sulfate), 1 g per day, twice weekly, intramuscularly; SF (sulfadimethoxine), 1 g daily per os, KM (kanamycin sulfate), 1 g per day, three times weekly, intramuscularly; EB (ethambutol), 0.75 g daily per os; RFP (rifampicin) 0.45 g daily per os.

* Refer to Fig. 2.

Fig. 2. The mode of excretion of *Mycobacterium intracellulare*.All cultures shown in figure belong to *M. intracellulare*.

L (Lividomycin sulfate), 1 g per day, intramuscularly.

時から退院時まで不変であった。

考 察

本症例での、1971年8月から10月に至る3カ月間の *M. intracellulare* (血清型 Boone) の頻回排菌は、肺結核によつて生じた“open-negative cavity”への *M. intracellulare* の二次感染と考えられる。発熱、咳嗽、喀痰の増加という臨床症状の増加と一致して、常在菌ではない *M. intracellulare* の排菌が始まり、3カ月間に31回の排菌が証明され、そのうち22回は100集落以上の排菌であった。したがつて臨床症状の発現という異常現象と、異常な排菌とが、同一個体で、同時に起こつたわけである。この両者が、互いに無関係に起こつた確率は極めて小さいと考えられる。したがつて、むしろ両者の相関性を認めて、臨床症状の原因が *M. intracellulare* の増殖にあつたと考えの方が可能性が大であらう。すなわち感染があつたと考えてよいと思われる。

なお本例では、排菌は3カ月以内に終結し、臨床症状も約1カ月で消失している。この原因を RFP+EB+INH の化学療法の効果に求めることは、可能性としては考え難い。この菌は耐性検査で、RFP 25 µg/ml, EB 5 µg/ml, INH 1 µg/ml 耐性であり、この程度の耐性を示す結核菌に対しては化学療法は通常無効（菌の陰転を起こし難いという意味で無効）と考えられるからである。むしろ、いわゆる「一過性感染」の範疇に入るものであろう。

すでに存在する空洞に菌が感染する場合、X線学的な所見を診断の基礎とすることができないので、いわゆる一次感染型（新鮮空洞の出現がある）の場合に比べて、診断はより困難となる。この場合も、同一個体で、同一時期に、臨床症状と異常排菌が起こつたことが診断の根拠となる。抗酸菌の場合、抗酸菌は病源性、非病源性を問わず、常在菌ではないから、常在菌の感染を証明するよりも易しい。問題は、どの程度の排菌を「異常排菌」とみなすかにある。空洞や気管支拡張症を伴う肺結核の

入院患者（外来患者よりも比較的重症である）は、抗酸菌ないし *M. intracellulare* の偶発排菌を示す頻度が高い⁴⁾。したがって入院中の肺結核患者で起こりうる最高の排菌頻度を、「正常偶発排菌」の限界値と考え、これより高い頻度を狭義の、厳密な意味での「異常排菌」とみなせばよいと思われる。

1972～1976年の5年間に、毎月検痰の結果で、1回以上非定型抗酸菌を排菌したが、とりたてて臨床症状がなく、感染症とは思われなかつた症例が255例あつた。これらの中で、6ヵ月以内に3回排菌があつた例が4例、1年以内に3回以上排菌のあつた例が7例あつた。このような高頻度の排菌は、明らかに異常排菌であるが、臨床症状を伴わぬ以上、感染のためとはいえないであろう。そして、この排菌の内訳をみると、*M. gordonae* や *Rhodococcus* のような非病原性菌が多い。*M. intracellulare*に限つていえば、6ヵ月以内に2回排菌した例は4例あつたが、3回以上排菌した例は1例もない。したがって6ヵ月に3回以上 *M. intracellulare* の排菌があることは、極めて異常な事態で、このような排菌があれば、感染である可能性が極めて高いといえよう⁴⁾。

本症例の場合は、*M. intracellulare* の頻回排菌の発現消失と臨床症状の発現消失がよく一致しているので、*M. intracellulare* の感染症（「一過性型」）と考えてまちがいないと思われる。

結 論

Mycobacterium intracellulare による肺感染症の発現時の菌の消長を、6ヵ月間の連日検痰によつて詳細に観察しえた1症例を提示した。

M. intracellulare は、臨床症状発現の約2週間前に微量に排菌された。そして発熱と同時に、頻回大量に排泄され始め、発熱後、約1週間たつて咳嗽、喀痰の増加が認められた。このように臨床症状が発現する時期に、*M. intracellulare* が大量に毎日喀痰の中に排泄される所見からみると、本症の診断には、臨床症状発現の当初に連日検痰を行なつて、排菌を3回以上証明することが重要であると思われる。

文 献

- 1) Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 108: 679, 1973.
- 2) 東村道雄・外山春雄・深谷勇二: 医療, 33: 507, 1979.
- 3) Tsukamura, M.: Identification of Mycobacteria, p. 1～75, A publication of the Research Laboratory of the National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan, 1975.
- 4) 東村道雄: 結核, 53: 367, 1978.