

原 著

Mycobacterium avium-*Mycobacterium intracellulare* Complex
による「一過性感染症」について

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

東 村 道 雄 (国立療養所中部病院)
喜 多 舒 彦 (国立療養所近畿中央病院)
下 出 久 雄 (国立療養所東京病院)
川 上 景 司 (国立療養所福岡東病院)

受付 昭和 55 年 11 月 15 日

“TRANSIENT INFECTION” OF THE LUNG DUE TO *MYCOBACTERIUM*
AVIUM-MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE COMPLEX

Michio TSUKAMURA*, Nobuhiko KITA, Hisao SHIMOIDE and Keishi KAWAKAMI

(Received for publication November 15, 1980)

Previously, Tsukamura^{9,10} observed that there were a number of patients, who showed negative conversion of sputum cultures within three months after the onset of lung disease due to *M. avium-M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) and showed the closure of cavities within six months. Such cases were named as “transient infection” cases. In the present study, the frequency and the background factors of the transient infection cases were investigated.

The disease due to *M. avium* complex was diagnosed according to the criteria shown in Table 1, and types of the disease were classified and defined as shown in Table 2. For the diagnosis of transient infection, it is important to make daily sputum examinations at early stage of the disease, as, in these cases, sputum conversion occurs soon after the onset of disease. In the National Chubu Hospital, daily sputum examinations were carried out in all newly hospitalized patients since 1974. The frequency of transient infection cases thus found among patients with the disease due to *M. avium* complex was ca. 22% (9/41) (Table 3).

No patient with dusty occupation was found among the patients with transient infection, whereas such patients* were found at a rate of 24% (7/29) among intermittent and continuous excreters (Table 4) (*Three welders, one cloisonné worker, one ceramist (potter), one molding worker, and one artificial teeth factory worker.).

All patients with transient infection showed fresh lesions in their chest X-ray at the onset of disease, and were considered to belong to “primary infection-type”⁹⁻¹¹. In contrast, ca. 55% (16/29) of intermittent and continuous excreters showed cavities with sclerotic lesion (Table 5), which were suggested to belong to “secondary infection-type” (infection to tuberculous cavities⁹⁻¹¹).

The average age of patients with transient infection was younger than that of intermittent or continuous excreters (Table 6).

The frequency of transient infection in three other hospitals, Kinki, Tokyo and Fukuoka, where

* From the Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospitals (c/o The National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan).

no intended daily sputum examinations were carried out, was ca. 6% (13/225) (Table 7). The X-ray feature, sex, and age of patients in all four hospitals are shown in Tables 8 and 9, and the chemotherapy used for the patients with transient infection is shown in Table 10. Out of 22 patients with transient infection, five (23%) showed negative conversion by a regimen of SM-INH-PAS, which has never been reported as effective for the treatment of the disease due to *M. avium* complex. Moreover, there is no paper which has reported that the use of antituberculous agents succeeded certainly to produce the negative conversion in this disease. Considering these facts, it is suggested that the phenomenon of transient infection is not due to a success of chemotherapy but due to host superiority in host-parasite-relationship. Such background of transient infection as younger age, presence of fresh lesions, and absence of the history of dusty occupation, supports the above concept. It is considered that transient infection is a type of disease produced by a better balance of the host-parasite-relationship, and that the transient infection occupies the position of intermediate type between asymptomatic infection and established infection, in which persistent excretion of the organism and persistent presence of cavities are seen.

緒 言

1973年の日本結核病学会総会で、桜井など¹⁾は、Group III nonphotochromogens を3回以上排菌した10例中9例までが3カ月以内に排菌が止まり、半数に病巣の改善がみられたと報告した。彼らは、この菌性化を、「化学療法と全く無関係であつたとは考えられない」としたが、これに対して、下出²⁾および東村³⁾から「これらの症例は、耐性があつても好転が起こつており、元々短期間に好転する症例であつたと考えるべきではないか」という意見が出された。同年、下出²⁾は *M. intracellulare* 症53例中12例(23%)で、感性薬剤を使用しないで菌が陰性化したことを報告した。また東村など(国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班)³⁾⁴⁾は、*M. intracellulare* 症の経過観察中に、全症例の25~31%で菌が陰性化(6カ月以上陰性)することを観察し、これが化学療法の効果によらないものと考えた。

1976年に東村⁵⁾は、入院当初に7日間の連日検痰(培養)を行なつて、7回(うち3回は100集落以上)または5回 *M. intracellulare* を証明した2症例が、入院後3カ月以内に菌が陰性化し、6カ月以内に空洞も消失したことを観察し、このような症例を「一過性感染症」と呼んだ。これらの症例では、菌は全抗結核剤に耐性であつたので菌陰性化は化学療法の効果によるものではないと考えられた。また東村⁶⁾は、短期間に起こる菌陰性化が、*M. intracellulare* に対するツベルクリン反応(ツ反応)と関係があることを観察した。いわゆる「一過性感染症」では、*M. intracellulare* に対するツ反応が陰性であつたのに対し、排菌が持続する症例では陽性であつた。東村⁷⁾⁸⁾は、その後4症例を追加し、合計6例の症例を得た。これらの症例は、X線学的な病型では、いずれも

「一次感染型」^{9)~11)}に属した。

現在 *M. avium*-*M. intracellulare* complex (以下 *M. avium* complex) による肺感染症の成因は、環境から肺に侵入した菌が、宿主側の抵抗力減弱によつて増殖した状態であると考えられる¹²⁾。したがつて菌力と宿主抵抗力とのバランスによつて、「無症状感染」となる場合もあり、長期間排菌持続の難治感染症となる場合もあると考えられる。「一過性感染症」は、この両者の中間型とみなされる。すなわち非定型抗酸菌症を一種の opportunistic infection と考える立場からは、その存在が充分予測されるものである。本報では、「一過性感染症」の病像を明らかにすることにより、難治症例成立の過程を推定する目的で研究を行なつた。

研究方法

1. *M. avium* complex 肺感染症の定義(表1)

感染症の診断は、東村⁷⁾の診断基準案によつた(表1)。すなわちX線像で肺野に新鮮病巣を認める場合は、空洞またはそれに準じる病巣の出現と一致して、3~12回の連日検痰(培養)で2回以上、または6カ月以内の毎月検痰で2回以上排菌を証明すること。ただし、この排菌は病原性抗酸菌の同一菌種のものに限る(本報で取り扱つた「一過性感染症」22例の中で、排菌2回は2例のみで、他の20例は3回以上の排菌が証明された)。

また硬化壁空洞または硬化巣中空洞のX線像を示す場合は、毎月検査で、6カ月以内に3回以上排菌を証明し、かつ、この中の1回以上は100集落以上であること。この場合も、排菌は同一菌種(*M. avium* complex)に限る。また排菌と病態とが関連すること。

後述の「一過性感染症」および「早期菌陰転例」も、この項で示した「感染症」の定義に含まれる。これらは

Table 1. Criteria for Diagnosing Mycobacterioses due to Mycobacteria Other than *Mycobacterium tuberculosis*^a

Roentgenographic feature	Evidence of isolation of pathogenic mycobacteria belonging to the same species ^b
Fresh cavitary lesions	More than two isolates in 2 to 12 daily sputum examinations or more than two isolates in a period of 6 months by monthly sputum examinations ^c
Sclerotic cavitary lesions	More than three isolates by daily or monthly sputum examinations within 6 months, and at least one isolate should be more than 100 colonies

a Tsukamura, M.: A trial of standardization of diagnosing lung disease due to mycobacteria other than tubercle bacilli. *Kekkaku*, 53: 367-376, 1978.

b Appearance of the organisms should occur concurrently with appearance of clinical signs.

c In the present study, except two cases, more than three isolates were observed by daily or monthly sputum examinations.

Table 2. Definition of Terms Used in Present Study for Designating Mode of Excretion of *M. avium* Complex into Sputum^a

Type of disease	Definition
Transient infection	Negative conversion of sputum occurs within three months ^b , and cavities disappear or lesions become cicatrix within six months
Early conversion	Negative conversion of sputum occurs within three months ^b , and cavities remain open
Late conversion	Negative conversion occurs within 12 months ^b , and cavities may be closed or remain open
Intermittent excreter	Three to six times excretion of the organism in an observation period of one year ^c , and cavities remain open
Continuous excreter	More than seven times excretion of the organism in an observation period of one year ^d , and cavities remain open
Not specified	The observation period is less than one year or, if any negative conversion was observed, the duration of negative cultures observed is less than 6 months

a Sputum examinations (smear and culture) were carried out monthly.

b Negative conversion was confirmed for six months or more after the disappearance of the organism.

c Average rate of positive cultures per sputum examination estimated in 13 patients shown in Table 3 was 0.336 (89/265).

d Average rate of positive cultures per sputum examination estimated in 16 patients shown in Table 3 was 0.773 (405/524).

感染症の特殊な型である。

2. 「一過性感染症」の定義

M. avium complex による感染症を、その排菌の経過により、表2のごとく分類した。この中で、「一過性感染症」は次のごとく定義される⁹⁾。(1) X線像で、肺野に空洞を含む新鮮病巣を示し、入院当初の5~7日間の連日検痰で2回以上排菌を証明する(実際には、本報の症例22例中20例では3回以上証明されている)。(2) 入院後3ヵ月以内に培養陰性となり、菌陰性が6ヵ月以上持続されること。(3) 入院後6ヵ月以内に空洞が消失すること(浸潤乾酪巣であつた場合は、これが瘢痕化すること)。

3. 「早期菌陰転化」の定義

「一過性感染症」と対比するために、いわゆる「早期

菌陰転化」症例を設定した。この定義は、入院後3ヵ月以内に菌が陰性化し、これが6ヵ月以上持続することとした。菌が陰性化しても空洞が6ヵ月後も残存した症例が、これに相当する。

4. 検痰および抗酸菌の同定

国療中部病院では、1974年以来入院当初に5~7日間連続検痰(塗抹および培養)を行なつた。朝痰に等量の4% NaOH液を加えて15~20分間室温で振盪して液化し、その0.02mlを渦巻白金耳で1%小川培地に接種した(他の病院では0.1mlをピペットで接種)。培地には穴あきゴム栓を施して37°Cに8週培養し、4週後と8週後に集落の発育を観察した。発育した集落は、Ziehl-Neelsen法で染色鏡検して抗酸菌であることを確かめた。また PNB 培地(*p*-nitrobenzoic acid を0.5 mg/ml の

Table 3. Frequency of Transient Infection and Early Conversion among Patients with Lung Disease due to *M. avium* Complex Newly Hospitalized into National Chubu Hospital

Year	Number of newly hospitalized patients with lung disease due to mycobacteria including <i>M. tuberculosis</i>	Number of newly hospitalized patients with lung disease due to <i>M. avium</i> complex	Number of patients		
			Transient infection	Early conversion	Total
1974	287	3	1	0	1
1975	188	3	2	0	2
1976	315	4	0	2	2
1977	339	6	2	0	2
1978	353	8	1	2	3
1979	319	17	3	1	4
Total	1,901	41 ^a (100%)	9 (22.0%)	5 (12.2%)	14 (34.1%)

a Ratio of patients with lung disease due to *M. avium* complex among total number of newly hospitalized patients is 2.2% (41/1,901).

Remark. The cases of transient infection and early conversion in this table were found by a study, in which daily sputum examinations were carried out for 5 to 7 days at the time of hospitalization.

Table 4. Classification of Patients with Lung Disease due to *M. avium* Complex According to Mode of Excretion of Organism^a

Type of disease	Number of patients (Number of patients with dusty occupation ^b)
Transient infection	9 (0)
Early conversion	5 (0)
Late conversion	3 (0)
Intermittent excreter	13 (3 ^c)
Continuous excreter	16 (4 ^d)
Not specified	20 (0)
Total	66 (7)

a All patients were admitted to the National Chubu Hospital. The patients include not only the patients found in the period 1974 to 1979 (Table 3) but also those found before.

b The rate of dusty occupation was 0 in 14 patients who showed transient infection or early conversion, whereas it was 7 (24%) in 29 patients who showed intermittent or continuous bacilli discharge.

c Two welders and one cloisonné worker.

d One welder, one ceramist (potter), one molding worker, and one artificial teeth factory worker.

割合に含む1%小川培地)および対照培地(1%小川培地)に、被検株を1白金耳ずつ塗抹し、37°C 4週培養後に、PNB培地に膜状発育を示した菌を *M. tuberculosis* 以外の抗酸菌と判定し、既報¹³⁾の方法で同定した。

研究結果

1. 「一過性感染症」および「早期菌陰転化」の頻度

入院時に5~7日間連日検痰を行なった国療中部病院における頻度を表3に示す。1974年~1979年の6年間に、結核病棟に入院してきた患者数は1,901名で、この中に41名(2.2%)の *M. avium* complex 感染症が見出

された。この41名中、「一過性感染症」は22%(9/41)、「早期菌陰転化」症例は12%(5/41)の割合で見出された。したがって感染症の34%では、比較的早期に菌が陰転したことになる。

2. 排菌経過による感染症の分類

表2に示した基準によつて、国療中部病院の感染症例66例を分類してみると、表4のごとくになった。この66例中には1973年以前の症例も加えてある。66例中、観察期間が1年以上の症例は46例で、その中で長期排菌例(intermittent carriers および continuous carriers)は29例(63%)を占める。

3. 排菌経過と粉塵職歴の関係

1年以上観察した46例の患者の中に、粉塵職歴を有するものは7名あつた。この7名は、すべて長期排菌者に含まれた。したがって長期排菌者29名中7名(24%)が粉塵職歴を有していた。内訳は溶接工3名、七宝焼職工1名、陶工1名、イモノ工1名、義歯製造工1名であつた。一方「一過性感染症」および「早期菌陰転化」例には、粉塵職歴を有する者はいなかつた(表4)。

4. 排菌経過とX線所見の関係

観察期間が1年以上で、排菌経過の分類を行なつた46例の入院当初のX線像を表5に示す。「一過性感染症」例の9例は、全部が新鮮病巣の所有者であり、「早期菌陰転化」例の5例中4例もそうであつた。これに対して長期排菌例は、29例中16例(55%)が硬化壁空洞または硬化巣中空洞の所有者であつた。

5. 排菌経過と年齢の関係

「一過性感染症」および「早期菌陰転化」の患者の平均年齢は、それぞれ54.4歳および55.4歳で、間欠的長期排菌者および持続的長期排菌者の平均年齢、60.2歳および57.7歳よりも少し若い(表6)。

Table 5. Roentgenographic Feature at the Beginning of Hospitalization and Mode of Excretion of *M. avium* Complex^a

Roentgenographic feature at the beginning of hospitalization	Number of patients				
	Transient infection	Early conversion	Late conversion	Intermittent excreter	Continuous excreter
1) Solitary cavity with non-sclerotic wall (Thin-walled cavity) ^b	7 (4)	1 (1)	0	3	3
2) Cavity in infiltrative lesion	1	3	2	2	2
3) Infiltrative or caseous lesion	1	0	0	2	1
4) Cavity with sclerotic wall	0	1	0	1	5
5) Cavity in sclerotic lesion	0	0	1	5	5
Total	9	5	3	13	16

a All patients were admitted to the National Chubu Hospital.

b The number of cases with thin-walled cavity (cavities) is listed in parentheses.

Table 6. Sex and Age of Patients with Lung Disease due to *M. avium* Complex^a

	Transient infection	Early conversion	Late conversion	Intermittent excreter	Continuous excreter	Not specified	Total
Male	2	5	1	9	11	12	40
Female	7	0	2	4	5	8	26
Total number of patients	9	5	3	13	16	20	66
Average age in years ^b	54.4±15.4	55.4±11.8	66.3±11.0	60.2±18.6	57.7±13.5	58.9±17.1	58.2±15.5

a All patients were admitted to the National Chubu Hospital.

b (Mean)±(Standard deviation).

Table 7. Frequency of Transient Infection and Early Conversion among Patients with Lung Disease due to *M. avium* Complex in Other Three Hospitals^a

Hospital	Number of patients with lung disease due to <i>M. avium</i> complex	Number of patients	
		Transient infection	Early conversion
Kinki	112	6	0
Tokyo	90	7	1
Fukuoka	23	0	3
Total	225(100.0%)	13(5.8%)	4(1.8%)

a Intended daily sputum examinations for finding out transient infection or early conversion were not carried out.

6. 国療近畿中央病院, 国療東京病院および国療福岡東病院における「一過性感染症」および「早期菌陰転化」の頻度

上述のごとく, 国療中部病院では, 「一過性感染症」発見のために計画的に入院時の連日検痰を行なつたが, 近畿中央, 東京, 福岡東の3病院では, このような意図での計画的連日検痰は行なわれず, 主治医の判断に委ねられた。表7に示す症例は, 喜多¹⁴⁾が *M. intracellulare* 症の化学療法研究のために作製した調査票から選んだものである。このように, 通常の症例観察によつて発見さ

れる「一過性感染症」および「早期菌陰転化」例の頻度は, おのおの6%および2%で, 先に示した入院当初連日検痰励行によつて見出される頻度(表3)より低い。

7. 「一過性感染症」および「早期菌陰転化」症例のX線像, 性, および年齢(4病院の全症例について) 4病院で得られた全症例は, 「一過性感染症」22例, 「早期菌陰転化」例9例であつた。これらの症例のX線像を表8に, 性および年齢を表9に示す。

「一過性感染症」の全症例が新鮮病巣を示し, 「早期菌陰転化」例の9例中8例が新鮮病巣を示した。また

Table 8. Roentgenographic Feature of Cases of Transient Infection and of Early Conversion in All Four Hospitals

Roentgenographic feature at the beginning of hospitalization	Number of patients	
	Transient infection	Early conversion
1) Solitary cavity with non-sclerotic wall	11	2
2) Cavity in infiltrative lesion	4	6
3) Infiltrative or caseous lesion	7	0
4) Cavity with sclerotic wall	0	1
5) Cavity in sclerotic lesion	0	0
Total	22	9

Table 9. Sex and Age of Cases of Transient Infection and Early Conversion in All Four Hospitals

		Number of patients	
		Transient infection	Early conversion
Sex	Male	14	8
	Female	8	1
	Total	22	9
Age in years ^a		48.9±13.7	52.0±13.5

a (mean)±(Standard deviation).

「一過性感染症」の平均年齢は48.9歳、「早期菌陰転化」の平均年齢は52.0歳で、長期排菌者の平均年齢(表6)よりも、かなり若かつた。

8. 「一過性感染症」および「早期菌陰転化」症例における菌陰性化時の抗結核剤使用

表10に、本症の菌陰性時(入院当初)に使用された抗結核剤の種類を示す。

9. 再発

4病院の「一過性感染症」22例の中で、病巣が一たん吸収した後に、再燃したものが2例あつた。

第1例は、28歳女(C.K.)で、1977年4月に左上葉に単離の中等大空洞を示し、38℃の発熱、咳嗽、喀痰があり、2回排菌があつた。排菌は翌月から止まり、空洞は2ヵ月後に消失した。しかし1978年1月に、右上葉に小浸潤巣を示し、赤沈1時間値95mmとなつたが、1ヵ月後に浸潤巣は消失した。この患者は、1977年4月から1979年10月まで、RFP・INH併用で治療し、1979年10月観察を打ち切つた。

第2例は、64歳女(H.T.)で、1971年6月に右上葉に浸潤巣中の中等大空洞を示し入院した。入院時2回排菌があつた。入院後、7月、8月と菌陰性で、9月に1集落だけの排菌があり、以後排菌はなかつた。右上葉の空洞は入院3ヵ月後に消失した。しかし翌1972年3月に右上葉に小浸潤巣を生じた。この浸潤は1972年6月には消失し、同年9月に退院した。これらの2症例を含め、

「一過性感染症」の22例で、その後再発して入院したものはいない。

「早期菌陰転化」の9例中1例には再発が認められた。この患者は、50歳男(N.F.)で、1976年4月右上葉の浸潤巣中に2個の空洞を示して入院した。入院の月に、6日間の連日検痰で6回とも菌陽性(3回は100集落以上)であつた。排菌は翌5月にも陽性であつたが、6月以降陰性となつたので、翌年1977年3月に退院した。しかし空洞は退院時にも残存していた。1977年10月に咳嗽、喀痰の増加があり再入院した。再入院後、1年間に毎月検痰で5回培養陽性となつた。この患者は、1978年9月排菌が止まらぬまま、本人の都合で退院した。

考 察

1. *M. avium* complex 感染症に「一過性感染症」と呼ぶべき病型が存在しうるか

M. avium complexによる肺感染症と考えられる症例の中に、発症(空洞出現、発熱、咳嗽、喀痰の出現)から3ヵ月以内に菌が消失し、6ヵ月以内に空洞が消失する一群の症例が存在する。本報では、このような症例を「一過性感染症」と呼んだ。この他に、菌は3ヵ月以内に消失するが、空洞が消失しない症例がある。本報では、これを「早期菌陰転化」例と呼んだ。問題は、このような症例の成立機転である。東村⁵⁾⁸⁾は、前報の際に、被検菌が全抗結核剤に耐性を示すことから、化学療法によ

Table 10. Chemotherapeutic Regimens Used for Patients Who Showed Transient Infection and/or Early Conversion

Hospital	No. ^a	Patient	Sex ^b	Age (Years)	Chemotherapeutic regimen ^c
Chubu	1	■■■■	M	39	SM·RFP·INH
	2	■■■■	M	58	SM·RFP·INH
	3	■■■■	M	62	SM·RFP·INH
	4	■■■■	M	39	SM·RFP·INH
	5	■■■■	F	28	RFP·INH
	6	■■■■	M	75	KM·RFP
	7	■■■■	M	63	SM·INH·PAS
	8	■■■■	M	65	SM·INH·PAS
	9	■■■	F	61	SM·RFP·INH
Kinki	10	■■■	F	62	EB·INH
	11	■■■	M	60	KM·RFP·EB
	12	■■■	M	45	KM·EB·INH
	13	■■■	F	51	KM·INH
	14	■■■	F	35	SM·INH·PAS
	15	■■■	F	33	SM·RFP·INH
Tokyo	16	■■■	M	45	RFP·EB·INH
	17	■■■	M	38	KM·TH·INH
	18	■■■	M	43	KM·EB·INH
	19	■■■	F	64	SM·INH·PAS
	20	■■■	F	78	EB·CS
	21	■■■	M	42	SM·INH·PAS
	22	■■■	M	42	KM·RFP·EB
Chubu	23	■■■	M	55	RFP·EB·PZA
	24	■■■	M	64	SM·RFP·INH
	25	■■■	M	35	PTH·INH·PZA
	26	■■■	M	50	SM·RFP·EB
	27	■■■	M	63	RFP·EB·INH
Tokyo	28	■■■	M	35	SM·EB·INH
Fukuoka	29	■■■	M	59	KM·RFP·EB
	30	■■■	M	37	KM·RFP·EB
	31	■■■	F	70	RFP·INH

a Cases 1-22: Transient infection. Cases 23-31: Early conversion.

b M: Male; F: Female.

c Regimens used in the first six months after hospitalization.

SM: Streptomycin, 2g weekly. INH: Isoniazid, 0.3-0.4g daily.

PAS: p-Aminosalicylate, 7.5g daily. KM: Kanamycin, 3 or 4g weekly.

RFP: Rifampicin, 0.45g daily. EB: Ethambutol, 0.75 or 1.0g daily.

PZA: Pyrazinamide, 1.0 to 2.0g daily. TH: Ethionamide, 0.5g daily.

PTH: Prothioamide, 0.5g daily. CS: Cycloserine, 0.5g daily.

る菌陰性化ではないと考え、感染症の特殊な病型と考えた。

既に緒言の部で述べたように、抗結核剤投与中に菌の陰性化が起ることは、下出²⁾ および東村など (国療共同研究班)³⁾⁴⁾ により、症例の20~30%に認められている。しかし菌消失と空洞消失とを結びつけて、これが菌・宿主関係における宿主優位の結果という考えは、東村⁵⁾ によつて提出された。「一過性感染症」⁶⁾ という呼称は、この考えに基づいている。その理由としては、これらの患者の菌株が、抗結核剤に耐性を示すにもかかわらず、

菌陰性化が起ることがあげられた^{3)~5)8)}。また少数の菌株は、KM, TH, CS に感受性を示したが、これらの抗結核剤が *M. avium* complex 感染症に一般的に有効であるという実感は得られなかつた⁴⁾。また下出¹⁵⁾ は、CS 感受性を示す菌株の症例に CS を使用して効果がなかつたと報告している。

個々の抗結核剤が臨床的に有効であつたという報告は皆無であるが、併用によりある程度の効果を認めたと主張する研究者は少なくない。喜多¹⁴⁾ は KM, EB, RFP が多少とも有効であると言い、Davidson¹⁶⁾ は CPM, KM,

SM, INH, EB, TH, PZA の中の4~5剤の併用をすすめている。Dutt & Stead¹⁷⁾ は EB, TH, CS がある程度有効であると述べている。また田村など¹⁸⁾ は KM, PTH, EB が、下出¹⁹⁾ は KM・RFP・EB・INH・CS の5者併用がある程度有効であると述べている。また久世など²⁰⁾ は、マウスの実験で抗結核剤併用が多少有効であると思われたという。一方東村など³⁴⁾ は、抗結核剤の治療効果を疑問と考えている(注. INH に関しては、INH が一部の菌株の発育を促進したという観察がある²¹⁾)。

以上の臨床研究を通覧して感じられることは、抗結核剤を使用しなくても菌陰性化が起こったのではないかという疑問に対する回答がないことである。無処置対照群の設定は無理であろうから、抗結核剤の中で、あまり効果が期待できないものの組合せ使用群と、有効といわれる薬剤の組合せ使用群との比較検討が向後必要であろう(喜多¹⁴⁾の研究では、ある程度これが行なわれている)。いずれにしても、現時点では、抗結核剤の併用により、確かに *M. avium* complex 感染症を治癒させえたという証拠はないと言うべきであろう。

表10に「一過性感染症」に使用された化学療法剤を示してある。この中で注目されるのは、22例中5例(23%)が、SM・INH・PAS 3者併用療法で菌が陰性化していることである。*M. avium* complex 感染症に SM・INH・PAS 併用療法が臨床的に有効であったという報告はない。この事実は、「一過性感染症」が抗結核剤の効果によるよりは、菌・宿主関係の宿主優位によつて起こつた「一種の自然治癒現象」であるという先の東村³⁴⁾の考えを支持している。結論として、抗結核剤併用療法の効果は全く否定し去るわけにはゆかないが、「一過性感染症」の成立の大きい要素は、菌・宿主関係における宿主優位であると考えられるものである。

2. 「一過性感染症」成立の背景因子

(1) 年齢。「一過性感染症」の患者の平均年齢は49歳(4病院の全症例22例の平均年齢)(表9)であつた。これは長期排菌者の平均年齢58~60歳(表6)より若い。また *M. avium* complex 感染症の全体の平均年齢61歳よりも若い⁴⁾。

(2) X線像。「一過性感染症」のX線像は、全例が非硬化性の新鮮病巣で(表8)、治癒しうる条件を備えていた。

(3) 粉塵職歴。非定型抗酸菌症の発症要因として、粉塵吸入歴の重要性についての文献は、1958年以来多数ある^{12)22)~35)}。また英国の報告³⁶⁾に金属研磨業との関係を指摘したものがある。本報で、国療中部病院の「一過性感染症」9例中に粉塵職歴を有するものはないと述べたが(表4)、4病院の全症例22例中には、1例だけ電気溶接4年の職歴をもつものがあつた。一方長期排菌者29例には、7例の粉塵職歴経験者がみられた(表4)。

以上の観察結果は、粉塵職歴の有無が *M. avium* complex 感染症の予後に、かなり重要な影響を与えることを示唆している。

以上のように、「一過性感染症」の症例では、(1)年齢が若い、(2)病巣が新しい、(3)粉塵職歴がないなどの点で、宿主に有利な条件が備つている。これらの所見は、一たん感染症が成立しても、宿主側の条件がよければ、速やかに自然治癒することがあるという見解を支持するものといえよう。要するに、「一過性感染症」の成因は、一種の opportunistic infection である *M. avium* complex 感染症で、宿主優位のために起こつた自然治癒であると考えられる。

3. 「一過性感染症」の診断および予後

「一過性感染症」は、発症後3カ月以内に排菌が止まる症例であるゆえ、発症当初に連日検痰を行なつて診断基準を満足する排菌を証明しなければこれを診断することはできない。したがつて連日検痰の施行が診断の key point となる。また本報では、菌陰性化が6カ月以上続くことを証明することを条件とした。したがつて菌陰転後、直ちに退院した症例は、定義を満たさないことになつた。国療中部病院の症例が比較的多いのは、連日検痰の実施とともに、入院期間が比較的に長い傾向にあるのが原因である。ちなみに国療中部病院は、近畿中央病院および東京病院よりも病床回転率が悪い³⁷⁾。

「一過性感染症」の予後は、本報で示したように、一般に良好であると思われる。一方「早期菌陰転化」例では、空洞が残存するだけに、当然再発の可能性が予測される。実際に9例中1例に再排菌が起こることが観察された。

結 論

M. avium complex の肺感染症で、発症後3カ月以内に菌が陰性化し、6カ月以内に空洞が消失する症例が存在する。この症例を「一過性感染症」と定義した。「一過性感染症」の頻度は、検査方法によつて異なつてくる。発症当初に5~7日間の連日検痰を行なつて、早期に感染症の存在を診断しえた場合は、*M. avium* complex 感染症の約22%を占める。「一過性感染症」の患者は、長期排菌例と比較して年齢が若く、粉塵職歴のあるものが少ない。またX線像で非硬化性空洞(新鮮な病巣)の像を示す。浸潤乾酪巣の場合もある。「一過性感染症」は菌・宿主関係で、宿主優位の場合(宿主の条件がよい場合)に起こる感染症の一型と考えられる。

文 献

- 1) 桜井 宏他：非定型抗酸菌排菌例の臨床的検討，結核，48：560，1973（学会抄録）。
- 2) 下出久雄：非定型抗酸菌症の諸問題，日本胸部臨床，

- 32: 711, 1973.
- 3) 東村道雄他: *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像, 結核, 49: 139, 1974.
 - 4) 東村道雄他: *Mycobacterium avium-intracellulare* complexによる肺感染症の臨床像, 結核, 51: 41, 1976.
 - 5) 東村道雄: 短期間で軽快した *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症について, 結核, 51: 35, 1976.
 - 6) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の予後とツベルグリン反応の関係, 結核, 51: 71, 1976.
 - 7) 東村道雄: 非定型抗酸菌による肺疾患の診断基準案, 結核, 53: 367, 1978.
 - 8) 東村道雄: *Mycobacterium avium-intracellulare* complexによる「いわゆる一過性肺感染症」について, 結核, 53: 569, 1978.
 - 9) Tsukamura, M.: Background factors for casual isolation of *Mycobacterium intracellulare* from sputum of patients with tuberculosis, Amer. Rev. Respir. Dis., 108: 679, 1973.
 - 10) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床的研究, 日本胸部臨床, 32: 23, 1973.
 - 11) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の X線像 (一次感染と二次感染), 結核, 50: 17, 1975.
 - 12) 東村道雄: 肺非定型抗酸菌症の発症要因(総説), 結核, 52: 367, 1977.
 - 13) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria. A publication of the National Chubu Chest Hospital, Obu, Aichi, Japan, p. 1-75, 1975.
 - 14) 喜多舒彦: 非定型抗酸菌症の化学療法—特に *M. intracellulare* 症を中心として, 結核, 54: 543, 1979 (学会抄録).
 - 15) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第2報). 主として治療成績について, 日本胸部臨床, 29: 106, 1970.
 - 16) Davidson, P.T.: Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, Bulletin Int. Union against Tuberc., 51: 257, 1976.
 - 17) Dutt, A.K. and Stead, W.W.: Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, Amer. J. Med., 67: 449, 1979.
 - 18) 田村昌敏他: *Mycobacterium intracellulare* 症に対する化学療法, 結核, 54: 75, 1979.
 - 19) 下出久雄: *M. intracellulare* 症の抗結核薬多剤(4~5剤)併用療法について, 結核, 55: 186, 1980 (学会抄録).
 - 20) 久世文幸他: 実験的非定型抗酸菌症に関する研究. 2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核剤の併用効果—経尾静脈感染の成績, 結核, 54: 453, 1979.
 - 21) Tsukamura, M.: An improved medium for atypical mycobacteria, Japan. J. Microbiol., 16: 243, 1972.
 - 22) Prignot, J. and Van de Voorde, H.: Mycobactéries atypiques chromogènes et pneumoconiose des houilleurs. A propos de quatre observations. Acta Tuberc. Pneumol. Belg., 49: 192, 1958.
 - 23) Schepers, B.W.H. et al.: Fatal silicosis with complicating infection by an atypical acid fast photochromogenic bacillus, Industr. Med. Surg., 27: 27, 1958.
 - 24) Despierres, G. et al.: Rôle possible d'un bacille acido-résistant atypique non pathogène dans l'évolution fatale d'une silicose pulmonaire, Lyon Med., 201: 659, 1959.
 - 25) Gernez-Rieux, C. and Tacquet, A.: Les infections humaines à mycobactéries atypiques au cours des pneumoconioses. Étude clinique et expérimentale, Bull. Union Int. contre Tuberc., 29: 330, 1959.
 - 26) Hirsch, M.J. et al.: Infection with atypical tubercle bacilli in graphite pneumoconiosis, Arch. Int. Med., 103: 814, 1959.
 - 27) Marks, J.: Infective pneumoconiosis due to anonymous mycobacteria, Brit. Med. J., 1961: 1332, 1961.
 - 28) Tacquet, A. et al.: Quelques aspects actuels des infections broncho-pulmonaires provoquées par des mycobactéries dites atypiques, Rev. Tuberc. Pneumol., 28: 89, 1964.
 - 29) Policard, A. et al.: Influence of pulmonary dust load on the development of experimental infection by *Mycobacterium kansasii*, Nature, 5111: 177, 1967.
 - 30) Bates, J.H.: A study of pulmonary disease associated with mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*, Amer. Rev. Respir. Dis., 96: 1151, 1967.
 - 31) Bailey, W.C. et al.: Silico-mycobacterial disease in sandblasters, Amer. Rev. Respir. Dis., 110: 115, 1974.
 - 32) Marks, J.: Occupation and kansasii infection in Cardiff residents, Tubercle, 56: 311, 1975.
 - 33) 須藤憲三: 本邦における非定型抗酸菌症の臨床的研究. 第2報 非定型抗酸菌症の臨床的観察, 結核, 41: 165, 1966.
 - 34) 喜多舒彦: 第Ⅲ群菌の臨床. 結核, 47: 378, 1972 (学会抄録).
 - 35) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究. 第10報 粉塵吸入の影響について, 日本胸部臨床, 38: 765, 1979.
 - 36) Research Committee of British Thoracic and Tuberculosis Association: Opportunistic mycobacterial pulmonary infection and occupational dust exposure: An investigation in England and Wales, Tubercle, 56: 295, 1975.
 - 37) 東村道雄他: 「非定型抗酸菌症」発生率の地域差について, 結核, 51: 447, 1976.