

原 著

X線像からみた *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare*
Complex による肺感染症の空洞と肺結核の空洞の比較

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 56 年 1 月 21 日

A COMPARATIVE STUDY OF THE FATE OF CAVITIES BETWEEN LUNG
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE DUE TO *MYCOBACTERIUM*
AVIUM-MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE COMPLEX

Michio TSUKAMURA*

(Received for publication January 21, 1981)

The present author (Tsukamura, M.: Kekkaku, 50: 17-30, 1975; 56: 23-33, 1981) divided the X-ray picture of lung disease due to *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) into two types: Primary infection type and secondary infection type. Although the X-ray feature of the secondary infection type, which is due to secondary infection of the *M. avium* complex into tuberculous cavities, could not be differentiated from that of lung tuberculosis, the X-ray feature of the primary infection type was characterized by 'strong tendency to caseation' and 'deficiency of fibrotic process'. In an aid to observe whether the characteristics of the disease due to *M. avium* complex is based on either host condition (decreased immune response of the host) or parasite condition (different composition of bacterial substances), a comparative study of the X-ray picture was carried out between lung tuberculosis and disease due to *M. avium* complex in the present study.

Patients who were previously untreated or, if any, treated within three months by chemotherapy and showed rapid conversion of tubercle bacilli in sputum (disappearance of causative organisms by culture within three months) after hospitalization were subjected to the study. The patients showed fresh, non-sclerotic cavitory lesion in their X-ray picture at the hospitalization. Out of 115 patients who had lung tuberculosis, 107 showed rapid conversion of sputum cultures within three months (Table 1). Out of these 107, 99 (92.5%) showed disappearance of cavities within six months after the sputum conversion (Table 3). In contrast, out of 15 patients who had lung disease due to *M. avium* complex and showed rapid conversion of sputum, 9 (60.0%) showed disappearance of cavities within six months. Furthermore, such comparison was carried out between patients with lung tuberculosis, who were more than 50 years-old, and patients with lung disease due to *M. avium* complex. The rate of disappearance of cavities in tuberculous patients (40/45 or 88.9%) was much higher than that of patients with lung disease due to *M. avium* complex (60.0%) (Table 4). It was shown thus that the disappearance of cavities in patients with lung disease due to *M. avium* complex was rather difficult to occur even when parasite factor was diminished by the sputum conversion.

Previously, the present author (Tsukamura, M.: Kekkaku, 51: 369-372, 1976) reported two cases who showed no acid-fast organism in their sputum for a long time and showed *M. avium* complex from

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

cavities of resected lungs, and one case who showed a thin-walled cavity without showing acid-fast organism for 4 years and then showed *M. avium* complex in its sputum persistently. Thin-walled cavities without excreting acid-fast organism in sputum were shown in six patients of the present study, and such findings may be characteristic for lung disease due to *M. avium* complex.

Furthermore, as an evidence suggesting that the characteristic feature of X-ray picture of lung disease due to *M. avium* complex is produced by host condition, a peculiar case of lung tuberculosis plus *diabetes mellitus*, who showed a X-ray picture similar to that of lung disease due to *M. avium* complex, was shown in the present study (Photo. 2).

In conclusion, two factors are considered as the factors which produce the persistence of culture-negative cavities in the lung disease due to *M. avium* complex: 1) persistence of small amount of *M. avium* complex organisms in cavity wall, which may appear as culture-negative; 2) host condition with attenuated immune response.

緒 言

Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare complex (以下, *M. avium* complex) による肺感染症のX線像が, 肺結核のそれと異なることに, 最初に注目したのは Chapman¹⁾²⁾である。彼は非定型抗酸菌症のX線所見の特徴として次の点をあげた。(1) 薄壁空洞が多い。(2) 気管支性散布巣が少ない。(3) 肺門拳上影を欠く。(4) 肋膜反応が少ない。

東村³⁾⁴⁾は, *M. avium* complex 感染症を「一次感染型」と「二次感染型」に分け, 「一次感染型」は「健康肺」に *M. avium* complex が直接感染した像であり, 「二次感染型」は肺結核空洞に *M. avium* complex が二次感染した像であると考えた。そして, 「二次感染型」のX線像は肺結核のそれとは区別できないが, 「一次感染型」のX線像は, ある程度の期間の経過を観察すれば, 肺結核のそれと区別できることが多いと述べた。「一次感染型」のX線像の特徴は, 「著明な乾酪化の進行」と「微弱な線維化反応」の2点に要約された。また東村⁵⁾は, *M. avium* complex 症と肺結核症のX線像を比較し, 前者に薄壁空洞像が多いことを実際に観察した(この比較は1972年の東村⁵⁾の報告まで, 実際に行なわれてなかつた)。この薄壁空洞の成因も, 上期の2つの特徴の帰結するところと思われた⁴⁾。これらの特徴は, 最近田島⁶⁾によつて, 病理学的観察によりある程度裏づけられた。

したがつて問題を「一次感染型」にしぼると, どうして, このような特徴が現れたのかということが問題となる。この原因としては, 宿主側要因(宿主の免疫反応の異常)と菌側要因(結核菌と *M. avium* complex の菌体成分の差異)の2つの可能性が考えられる。この点について, 東村⁴⁾は *M. avium* complex と菌体成分が異なる *M. chelonae* 感染症でも類似のX線像がみられることから,

宿主側要因の方が主役を演じているものと想像した。本報では, この問題を別の観点から再び検討することにした。すなわち *M. avium* complex 症と肺結核症の排菌経過と空洞の消長とを比較することにより, この問題の解決の緒口を見出そうと試みた。その結果, 肺結核症では, 通常排菌の消失とともに空洞も消失するのに対して, *M. avium* complex 症では, 排菌消失が必ずしも空洞消失につながらない場合が多いとわかつた。このように, 排菌消失という菌側要因の消失(減弱)にもかかわらず, X線像の相違が存在することから, *M. avium* complex 症のX線像の特徴は, 宿主側要因の関与するところが多いと思われた。

研究材料および方法

国立療養所中部病院に入院し, 肺結核症または *M. avium* complex 感染症と診断された患者の中で, 入院時X線像で新鮮な非硬化壁空洞像を示し, かつ入院前の治療期間が3カ月以内のものをまず選んだ。これらの患者の中で, 入院後抗結核剤を投与し, 3カ月以内に排菌が消失し, しかも排菌消失後6カ月以上の期間, 入院観察できた患者だけに対象を限定した。肺結核症の症例は1976~1979年の入院患者から, *M. avium* complex 症の患者は1971~1979年の入院患者から研究対象をとつた。対象患者については, 入院した月に3回以上連日検痰(蛍光法および培養による抗酸菌の検査)を行ない, 以後毎月1回の検痰を行なつた。また入院時に平面および断層撮影によるX線像の観察を行ない, 以後3カ月に1回以上の頻度でX線像を観察した。

肺結核症または *M. avium* complex 症としての診断の基準としては, 次の条件を必須条件とした⁷⁾。(1) 入院した月の連日検痰で2回以上, 同一菌種の排菌を培養で証明する(ただし *M. avium* complex 症では, 入院した月を含めて3カ月以内に5~9回の検痰を行なつて, 2

Table 1. Rate of Rapid Conversion of Sputum (Negative Conversion of Sputum Cultures within Three Months after Hospitalization) in Tuberculous Patients Who Had Fresh, Infiltrative Cavitory Lesion

Sex	Number of patients observed	Average age of patients in years ^a	Number of patients who showed rapid conversion of sputum cultures
Male	86(100%)	45.0±16.3	79(92%)
Female	29(100%)	50.1±19.2	28(97%)
Total	115(100%)	46.3±17.1	107(93%)

a (Mean)±(Standard deviation)

Table 2. Regimen of Chemotherapy Which Caused Rapid Conversion of Sputum in Tuberculous Patients Who Had Fresh Infiltrative Cavitory Lesion

Kind of chemotherapy	Number of patients who received chemotherapy	Number of patients who showed rapid conversion of sputum
RFP + other drugs		
RFP·INH·SM	48	47
RFP·INH·EB	21	18
RFP·INH	8	8
RFP·INH·EVM	7	7
RFP·INH·KM	2	2
RFP·INH·PZA	1	1
RFP·INH·PAS	1	1
RFP·EB·TH	1	1
RFP·EB	1	1
RFP·INH·EB·KM	1	0
SM·INH·PAS	15 (100.0%)	13 (86.7%)
Others		
SM·EB·INH	4	3
EB·INH	2	2
SM·INH	2	2
EB·INH·KM	1	1
Total	115 (100.0%)	107 (93.0%)

RFP: Rifampicin 0.45g daily, INH: Isoniazid 0.2 to 0.4g daily, SM: Streptomycin 1g per day twice weekly, EB: Ethambutol 0.75 to 1.0g daily, EVM: Enviomycin 1g per day three times weekly, KM: Kanamycin 1g per day three times weekly, PZA: Pyrazinamide 2g daily, PAS: *p*-Aminosalicylate 7.5g daily, TH: Ethionamide 0.5g daily.

回以上 *M. avium* complex を証明した場合も含める)。

(2) 上記の排菌と一致して、X線像で新しい非硬化壁空洞を含む病巣を証明する。

分離された抗酸菌の同定は既報⁹⁾の方法によつた。ただし結核菌の同定は、Ziehl-Neelsen 染色で抗酸性の菌が *p*-nitrobenzoic acid 培地 (PNB 培地) に発育陰性を示すことによつた⁹⁾。

研究結果

1. 肺結核症における排菌消失と空洞消失の関係
 - 1) 新鮮病巣を示す患者における早期菌陰転例

新しい病巣を示した患者115名に、入院後化学療法を行なつた結果、107名(107/115:93%)の患者が3カ月以内に培養陰性となり、陰性が6カ月以上続くのを観察できた(表1)。この症例を以下「早期陰転例」と呼ぶ。早期陰転例に使用された化学療法の種類を表2に示す。入院時の排菌の間接法耐性検査で耐性を示した症例は、早期陰転例の中にはなかつた(注: Primary drug resistance (3カ月以内の化学療法例を含む)はINH 0.1μg/ml 耐性がSM·EB·INH 使用例に2例, RFP·EB·INH·KM 使用例に1例, RFP·EB·INH 使用例に1例あり、これらの症例の菌陰性化は6~7カ月後となつている)。

Table 3. Rate of Disappearance of Cavities in Tuberculous Patients Within Six Months after Rapid Conversion of Sputum

Sex	Number of patients who showed rapid conversion of sputum cultures	Average age in years ^a	Number of patients who showed disappearance of cavities
Male	79(100.0%)	44.7±16.6	73(92.4%)
Female	28(100.0%)	42.3±18.1	26(92.9%)
Total	107(100.0%)	45.9±17.0	99(92.5%)

a (Mean)±(Standard deviation)

Table 4. Comparison of Rate of Disappearance of Cavities between Tuberculous Patients, Who Were More than Fifty Year-Old, and Patients with Lung Disease due to *M. avium* Complex

	Number of patients who showed rapid conversion of sputum ^a	Average age in years ^b	Number of patients who showed disappearance of cavities within 6 months ^c
Lung tuberculosis ^d	45(100.0%)	62.8± 8.6	40(88.9%)
Lung disease due to <i>M. avium</i> complex ^d	15(100.0%)	56.9±14.1	9(60.0%)

- a 'Rapid conversion' means that negative conversion of sputum cultures has occurred within 3 months after hospitalization.
- b (Mean)±(Standard deviation).
- c Disappearance of cavities occurred within 6 months after disappearance of causative organisms from sputum.
- d There is a significant difference of the rate of disappearance of cavities between these two groups at the level $p < 0.05$ by the χ^2 -test ($\chi^2 = 4.49$).

Table 5. Mode of Excretion of Causative Organisms in Patients, X-ray Picture of Whom Are Shown in Photographs 1 and 2

Case	Age	Sex	Causative organism in sputum									
			Month									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
No. 1 ■	63	Female	Smear	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Culture	3	6	-	2	-	-	-	-	-
No. 2 ■	60	Male	Smear	VI	V	IV	-	IV	-	-	-	-
			Culture	++	++	+	+	18	-	-	-	-

Case 1 had lung disease due to *M. avium* complex and treated with regimen RFP·INH·EVM plus minocycline (100 mg daily, *per os*).

Case 2 had lung tuberculosis and *diabetes mellitus* and treated with regimen SM·INH·PAS. Blood sugar level (mg/dl) after administration of 50 g of glucose; 0 hour, 157; 1 hour, 279; 2 hours, 371; 3 hours, 333.

Smear: Gaffky number. Culture: ++, partially confluent growth; +, a few hundred colonies; actual number is the number of colonies.

2) 早期陰転例における空洞の消失状況

早期陰転例 (入院後の治療により3カ月以内に培養陰性となり、陰性が続くのを6カ月以上観察できた例) 107名のX線像の経過を観察すると、排菌停止後6カ月以内に空洞が消失した症例数は99名 (99/107: 92.5%) であつた(表3)。

2. 肺結核症と *M. avium* complex 症における早期陰転例での空洞消失率の比較

肺結核症の早期陰転例では上述のごとく107名中99名(92.5%)で、排菌停止6カ月以内に空洞が消失した。これに対して、*M. avium* complex 症では、15名中9名(60.0%)に6カ月以内の空洞消失がみられた。すなわち *M. avium* complex 症では、結核症に比較して排菌停止後も空洞が消失しないものが多い。しかし肺結核症の平均年齢をみると 45.9±17.0 であるのに対し、*M. avium* complex 症では患者に高齢の者が多く、平均年齢は56.9

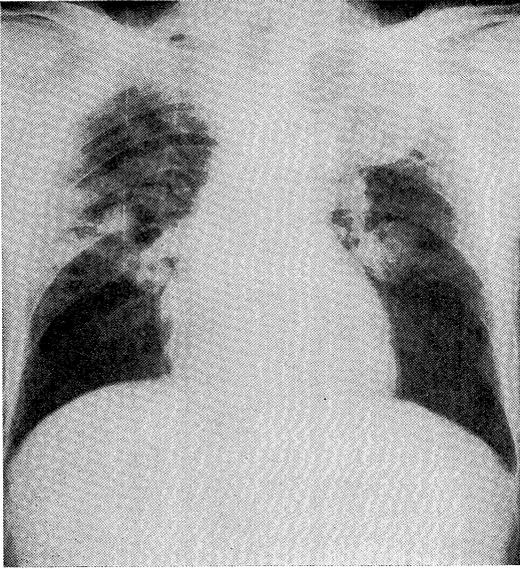


a. Tomography (9 cm) on the 18th December 1979; culture-positive; a thin-walled cavity with pericavitary infiltrative lesion.

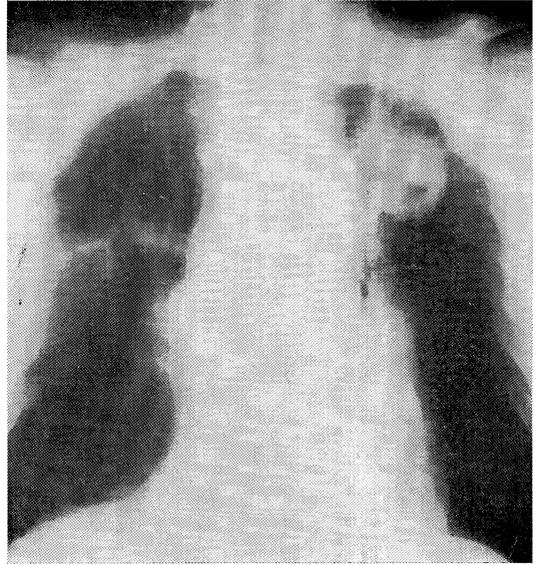


b. Tomography (9 cm) on the 15th October 1980; a thin-walled cavity still remains after negative conversion of sputum (sputum became culture-negative from February 1980).

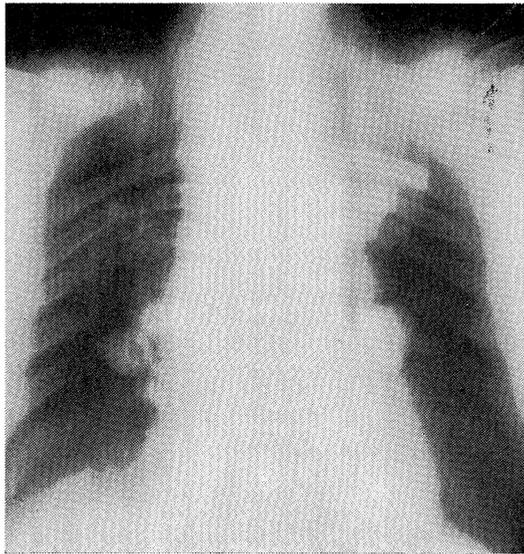
Photo. 1. Roentgenographic feature of a patient with lung mycobacteriosis due to *M. avium* complex (I.N.), 63 year-old female (refer to Table 5).



a. X-ray picture on the 8th October 1976. A large thick-walled cavity in left upper lobe and thick-walled cavities in both lower lobes. The feature is similar to that of lung disease due to *M. avium* complex.



b. Tomography (7 cm) on the 19th October 1976. A thick-walled cavity shows a strong tendency to caseation.



c. Tomography (5 cm) on the 19th October 1976. A thick-walled cavity in right lower lobe and a caseous round lesion in left lower lobe.

Photo. 2. Roentgenographic feature of a patient with lung tuberculosis plus *diabetes mellitus* (T.S.), 60 year-old male (refer to Table 5).

±14.1であった。したがって年齢による空洞消失率の差を除外するために、肺結核患者で年齢50歳以上の症例を取り出して比較してみた。肺結核症で年齢50歳以上をとると、平均年齢は62.8±8.6、症例数45名となり、この中で空洞消失が6カ月以内に起こつたのは40名であった。したがって肺結核症での空洞消失率は88.9%となつたが、*M. avium complex* 症の消失率60.0%と比較すると有意の差が認められた (χ^2 -test; 危険率5%以下) (表4)。

3. 症例の例示 (表5)

次に *M. avium complex* 症で排菌消失後も空洞が残存した症例と肺結核でありながら *M. avium complex* 症類似のX線像を呈した症例を1例ずつ例示する。

症例1 63歳女。1976年11月に肺結核と診断され、中部病院に入院し RFP・INH (RFP 0.45g 毎日, INH 0.4g 毎日) の経口投与を受けた。当時右上葉に薄壁単離の小空洞があつたが排菌はなかつた。1977年7月から通院で INH 単独の投与を受けたが、この間空洞は存続していた。しかし排菌は塗抹培養 (毎月検痰) とともに陰性であつた。1979年7月の培養で *M. avium complex* 1集落が検出されたが、症状に著変はなかつた。ところが、1979年12月のX線像 (写真1a) で右上葉の空洞周囲に浸潤像が生じたので中部病院に再入院した。入院後の連日検痰で *M. avium complex* 3集落および6集落を検出し、翌月にも2集落を検出した。入院後 RFP・INH・EVM (RFP 0.45g 毎日, INH 0.2g 毎日, EVM 1日1g 週3回) とともに minocycline 1日100mg 毎日の経口投与を受けた。排菌は2カ月後に消失し、空洞周囲の浸潤も2カ月後に消失したが、空洞自体は存続し、1980年10月のX線像 (写真1b) でも薄壁単離空洞として残存している。

症例2 60歳男。1975年11月に糖尿病と診断された。翌1976年7月に喀痰、咳嗽、発熱 (38°C 以上) が10日間続いたためX線撮影を行ない、肺結核と言われて中部病院に入院した。入院時の連日検痰で3回とも大量の結核菌が検出された。glucose 50g 負荷後の血中糖濃度 (mg/dl) は、0時間値157, 1時間値279, 2時間値371, 3時間値333 であつた。この患者は食餌療法を行なうとともに SM・INH・PAS (SM 1日1g 週2回, INH 0.4g 毎日, PAS 7.5g 毎日) で治療され、4カ月後に培養陰性となつた。排菌は以後陰性が続き、1977年3月に退院した。この症例は4カ月後に菌が陰性化しているので、「早期陰転例」には入らない。この患者を例示した理由は、そのX線像が *M. avium complex* 症のそれに類似し、入院当時の排菌時も、排菌が消失して5カ月後の退院時にもX線像が殆んど不変であつたためである。その入院3カ月後のX線像を写真2のa, b, cに示す。X線像では著明な乾酪化を示す空洞像がみられ、しかも線維化の傾向が殆んどみられない。この像は排菌が止まつた後も不

変であつた。このような症例はまれで、本研究でも115名の新鮮病像を示す患者の中に1名だけみられた。なお本例の排菌は6回とも結核菌と同定された。

考 察

前に我々は *M. avium complex* による肺感染症を「一次感染型」と「二次感染型」に分けた。「二次感染型」は肺結核空洞への二次感染と考えられ、そのX線像は肺結核と区別できない。しかし「一次感染型」のX線像は「著明な乾酪化」と「線維化の欠如」という特徴により肺結核と区別できることが多い³⁾⁴⁾。ただし、これらの特徴も1枚のX線像では区別しがたいことも多く、本症の経過を長期に観察してはじめて認めうるものである。換言すれば、上記の特徴は *M. avium complex* 症の「一次感染型」に類々みられるとはいえず、肺結核にもまれにこれに類するX線像を示すものがあり、要は確率の問題で絶対的な区別点というわけではない⁴⁾。それでは、*M. avium complex* 症が頻々上記の特徴を示す原因は菌側 (菌体成分が結核菌と異なる) にあるのか、または宿主側 (宿主の免疫反応が異なる) にあるのであろうか。

本報では、排菌が3カ月以内に停止した症例の空洞消失率について、肺結核と *M. avium complex* 症の間に差があることを観察した。排菌が止まることは、空洞内における菌の増殖が停止した場合と考えられる。このように菌側要因に大きい変化——菌側要因の著明な消退が起こつても、その後の空洞消失率に差があることは、*M. avium complex* 症の空洞像の特徴も宿主側の要因が大きいことを示唆するように思われる。しかし、次のような解釈も可能である。すなわち肺結核では化学療法が奏功するために、化学療法剤で発育を停止した菌は生体細胞によつて処理されやすい。一方 *M. avium complex* 症では、化学療法が事実上無効であるため、菌は生体細胞によつて処理されにくく、排菌が止まつても生体細胞内に包埋された菌と生体細胞との相互作用が停止せず空洞も残存するという説明である。

しかし本報で例示したように、肺結核でも *M. avium complex* 症と類似のX線像を示す症例がまれにみられる (写真2)。このように肺結核であつても宿主の免疫反応に欠陥があると想像される場合 (例示症例では糖尿病の合併がある) に、*M. avium complex* 症と類似のX線像がみられたことは、*M. avium complex* 症のX線像の特徴形成の要因として宿主側の要因も関与している可能性を考えさせる。要するに、*M. avium complex* 症のX線像の特徴の形成要因としては、菌側および宿主側の双方の要因の関与が考えうる。

我々は、前にX線像で薄壁単離空洞を示しながら長期にわたつて排菌がなく、肺切除によつてはじめて切除肺から *M. avium complex* を分離した2症例と、薄壁空洞

がありながら4年間排菌がなく、4年を経てはじめて *M. avium* complex の連続排菌が始まった1症例を報告した¹⁰⁾。本報でも、早期に菌が陰性化した *M. avium* complex 症15例のうち6例は、長期に空洞が残存している。このように排菌を示さない薄壁空洞は、*M. avium* complex 症でまれならずみられることは注目に値する。

比較的新しい結核病巣は、本報に示したように、排菌が止まれば空洞も消失するのが普通である。したがって、排菌のない薄壁空洞をみれば *M. avium* complex 症と考えても多くの場合当たつていると言える。

結 論

新しい病巣を有する肺結核の場合は、菌が陰性化すれば空洞も消失するのが普通である。一方 *M. avium* complex 肺感染症の場合は、菌が陰性化しても空洞が消失しないことがまれではない(症例の40%は消失しない)。起炎菌が消失しても空洞消失率が異なることは、肺結核症と *M. avium* complex 症の間に、菌側条件の差だけでなく、宿主条件の差もあることを示唆している。著者は前に *M. avium* complex 症の「一次感染型」のX線像の特徴として「著明な乾酪化」と「微弱な線維化反応」の2つをあげたが、このような特徴も主として宿主側要因によつて作られることが示唆される。肺結核でも宿主側条件によつて、まれに *M. avium* complex 症類似のX線像を示すことがある(糖尿病合併の肺結核の1症例を示

した)。

排菌のない薄壁空洞は、*M. avium* complex 症にまれならずみられる現象で、このような空洞をみた場合、*M. avium* complex 症の存在を考えてよいと思われる。

文 献

- 1) Chapman, J.S.: Present status of unclassified mycobacteria, *Amer. J. Med.*, 33: 471, 1962.
- 2) Chapman, J.S.: Atypical mycobacterial infections, *Med. Clin. North Amer.*, 51: 503, 1967.
- 3) 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.
- 4) 東村道雄: *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex による肺感染症のX線像の特徴, *結核*, 56: 23, 1981.
- 5) 東村道雄: 肺「非定型」抗酸菌症と肺結核症の臨床像の比較, *結核*, 52: 429, 1977.
- 6) 田島 洋: 非定型抗酸菌症の病理, *結核*, 54: 541, 1979.
- 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) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria. A publication of the National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan, p. 1-75, 1975.
- 9) Tsukamura, M. and Tsukamura, S.: Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* by p-nitrobenzoic acid susceptibility. *Tubercle*, 45: 64, 1964.
- 10) 東村道雄: 非定型抗酸菌感染による「菌陰性」空洞, *結核*, 51: 369, 1976.