

原 著

抗酸菌培養陽性の新入院肺疾患患者中の非定型  
抗酸菌症患者の比率

東村道雄・外山春雄  
深谷勇二・青木まり子

国立療養所中部病院

受付 昭和 56 年 6 月 22 日

RATIO OF NUMBER OF PATIENTS WITH LUNG DISEASE DUE TO  
*MYCOBACTERIUM AVIUM-M. INTRACELLULARE* COMPLEX  
AGAINST NUMBER OF PATIENTS WHO SHOWED  
CULTURE-POSITIVE SPUTUM SPECIMENS

Michio TSUKAMURA\*, Haruo TOYAMA, Yuji FUKAYA and Mariko AOKI

(Received for publication June 22, 1981)

The ratio of the number of patients with lung disease due to *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) against the number of patients who showed positive cultures of acid-fast organism was estimated in the present study.

1. During the period of three years, 1978—1980, a total of 974 patients were hospitalized newly into the lung tuberculosis departments of the National Chubu Hospital. Out of these patients, 405 (41.6%) were those showing positive cultures of acid-fast organisms, including *Mycobacterium tuberculosis*. The patients were examined for acid-fast organisms by 3 to 7 days examinations of the sputum specimen in the first month of the hospitalization. The acid-fast organisms isolated were tested for their growth on the Ogawa egg medium containing 0.5 mg/ml *p*-nitrobenzoic acid (PNB medium), and the organisms which did not grow on the PNB medium were regarded as *M. tuberculosis* (Tsukamura, M. and Tsukamura, S.: Tubercle, 45: 64-65, 1964). The acid-fast organisms which grew on the medium were identified according to the schedule previously described (Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria, p. 1-75, National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan, 1975). The diagnosis of atypical mycobacteriosis was carried out according to the criteria of Tsukamura (Tsukamura, M.: Kekkaku, 53: 367-376, 1978). Of the patients hospitalized during the period of three years, a total of 38 patients were diagnosed as suffering from lung disease due to atypical mycobacteria (36, *M. avium* complex and 2, *M. fortuitum*).

The ratio of the patients with atypical mycobacteriosis was estimated as 3.9% of the patients newly hospitalized into the tuberculosis departments, and as 9.4% of the patients who showed positive cultures of acid-fast organisms (Table 1). The latter ratio was first estimated in the present study. The former ratio was higher than the ratio, 2.8%, estimated in nine hospitals of Japan in 1979.

2. The average age of 38 patients with atypical mycobacteriosis was higher than the average

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

age of culture-positive tuberculous patients (Table 2). The average age of 77 patients with lung disease due to the *M. avium* complex, who were found in the above period and before, was also significantly higher than the average age of culture-positive tuberculous patients (Table 3).

3. From the ratios estimated in Table 1, the prevalence rate of lung disease due to *M. avium* complex in the Aichi prefecture was estimated as 2.36 or 2.34 per 10<sup>5</sup> population per year (Table 4). The rate estimated in the Aichi prefecture was higher than the rate, 1.30 per 10<sup>5</sup> population per year, which was estimated by the co-operative study for the whole country in 1979 (Tsukamura, M. et al.: *Kekkaku*, 56: 391-401, 1981).

4. The ratio of the number of patients, in whom acid-fast organism was observed in smear but was not isolated by culture, against the number of patients who showed positive cultures of acid-fast organism was estimated as 2.2%, and the ratio of that against the number of patients who showed acid-fast organism on smear was estimated as 3.2% (Table 5).

## 緒 言

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(国療共研)<sup>1)</sup>では、最近 1976~1979 年の4年間における新規入院肺結核患者の中の非定型抗酸菌症患者の比率が2.47% (324/13,119)であつたことを報告した。この比率から計算した非定型抗酸菌症の年間新規発生率は人口10万当り約1.6であつた。以上のように肺結核として新規入院してくる患者の中の本症の比率は平均2.47%と分かつたが、培養陽性患者中の比率については、これまで報告がない。この数値がいくらであるかは、臨床家の興味を引く点と思われる。国療共研でも、この数値の測定を考えたことがあつたが、新規入院患者中の培養陽性者の数を、過去に遡つて調査することは意外に手間のかかる作業であるため、これを断念した。今回、この数値を国療中部病院の新規入院患者について測定したので報告する。

## 研究材料および方法

国立療養所中部病院の肺結核病棟に、1978年1月1日から1980年12月31日までの3年間に新たに入院してきた患者を調査対象とした。これら新規入院患者については、入院第1月に3~7回の連日検痰を行なつた。すなわち、朝痰1個に等量の4% (または2%) NaOH液を加えて室温で15分間振盪して痰を液化し、その0.02 mlを渦巻白金耳で2白金耳ずつ1%小川培地に接種し、37°C 8週間培養した。培養陽性の菌は、Ziehl-Neelsen染色で染色鏡検し、抗酸菌であることを確かめた。次いで、培養陽性菌の1白金耳を1%小川培地およびPNB培地(*p*-nitrobenzoic acidを0.5 mg/mlの割合に含有する1%小川培地)に接種し、37°C 4週培養してPNB培地の発育の有無を対象培地の発育と比較しつつ判定した。PNB培地に発育しない菌は *Mycobacterium tuberculosis* と判定した。PNB培地に発育した菌株は既報<sup>2)</sup>の方法により同定した。

なお、上述の培養の前には、喀痰の塗抹標本を作り、auramin染色の後に蛍光法で観察した。

非定型抗酸菌症の診断は既報の診断基準案<sup>3)</sup>に従つて行なつた。

## 研究結果

### 1. 培養陽性患者中の非定型抗酸菌症患者の比率

1978~1980年の3年間に肺結核病棟に入院した患者(入院時に一応肺結核と臨床的に診断された患者)は合計974名であつた。この中で405名が入院後の検痰で培養陽性を示した。したがつて入院患者中の抗酸菌培養陽性者の比率は41.6% (405/974)であつた。

この培養陽性者405名中38名(9.4%)が、その後の培養検査によつて非定型抗酸菌症と診断された。したがつて残りの367名(90.6%)が肺結核と診断された(表1)。

38名の非定型抗酸菌症の内訳は、*Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex症(*M. avium* complex症)が36名で、*Mycobacterium fortuitum*症が2名であつた。

肺結核病棟の新規入院患者(培養陰性者を含む)全体の中の非定型抗酸菌症患者の比率は3.9% (38/974)であつた。

### 2. 非定型抗酸菌症患者と肺結核患者の年齢の比較

非定型抗酸菌症と肺結核症の年齢を比較する場合、非定型抗酸菌症は全例培養陽性であるから、対照とする肺結核症も培養陽性によつて肺結核と確認された症例をとるのが合理的と思われる。その意味で、非定型抗酸菌症38名と培養陽性の肺結核症367名(両者ともに1978~1980年の3年間の新規入院患者)の年齢を比較してみた。非定型抗酸菌症患者の平均年齢は60.45±14.69、培養陽性の肺結核患者の平均年齢は51.27±17.65で、非定型抗酸菌症患者の平均年齢の方が高く、両者の間に有意の差が認められた(t-testで $p < 0.01$ ) (表2)。

次に、上記の3年間だけでなく、それ以前の分も含め

Table 1. Ratio of Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria Who Were Found among All Newly Hospitalized Patients and among Patients Who Showed Positive Cultures of Acid-Fast Organisms

| Study year | Number of patients who were hospitalized into lung tuberculosis departments <sup>a</sup> : A | Number of patients who showed positive cultures of an acidfast organism <sup>b</sup> : B | Number of patients with atypical mycobacteriosis found in newly hospitalized patients <sup>c</sup> : C | Ratio (C/A) × 100% | Ratio (C/B) × 100% |
|------------|--|--|--|--------------------|--------------------|
| 1978       | 353  | 139  | 9  | 2.55               | 6.47               |
| 1979       | 319  | 134  | 17   | 5.33               | 12.69              |
| 1980       | 302  | 132  | 12   | 3.98               | 9.09               |
| Total      | 974  | 405 <sup>d</sup>   | 38   | 3.90               | 9.38               |

a Patients who were diagnosed clinically as suffering from lung disease due to mycobacteria, including culture-negative patients.

b Patients with culture-positive lung tuberculosis and those with culture-positive lung atypical mycobacteriosis.

c Out of 38 patients, 36 with lung disease due to *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) and 2 with lung disease due to *M. fortuitum*.

d Out of all 974 patients newly admitted in the period of three years, 405 (41.6%) showed positive-cultures of acid-fast organism.

Table 2. Comparison of Age and Sex between Culture-Positive Tuberculous Patients and Patients with Lung Disease due to Atypical Mycobacteria<sup>a</sup>

|   | Sex    | Number of patients | Age in years <sup>b</sup>  |
|---|--------|--------------------|----------------------------|
| Culture-positive tuberculous patients           | Male   | 297                | 52.24 ± 15.19              |
|   | Female | 70                 | 47.16 ± 20.63              |
|   | Total  | 367                | 51.27 ± 17.65 <sup>c</sup> |
| Atypical mycobacteriosis (all culture-positive) | Male   | 29                 | 59.41 ± 13.87              |
|   | Female | 9                  | 63.78 ± 17.58              |
|   | Total  | 38                 | 60.45 ± 14.69 <sup>c</sup> |

a All patients were hospitalized in the period of 1978–1980.

b (Mean) ± (Standard deviation).

c The average age of patients with atypical mycobacteriosis is significantly higher than that of culture-positive tuberculous patients ( $p < 0.01$  by the t-test).

た *M. avium* complex 症患者77名の平均年齢は 57.26 ± 15.97 であった (表3)。

この77名中で、1978～1980年に発見された本症患者の平均年齢は 60.47 ± 15.15 ( $n=36$ ) であったが、それ以前 (1967～1977年) に発見された本症患者41名の平均年齢は 54.44 ± 16.80 であった。すなわち、最近3年間に見出された患者の平均年齢の方が高い傾向を示したが、この差は統計学的に有意ではなかった (t-test,  $p > 0.05$ )。

この77名の *M. avium* complex 症77名の平均年齢 57.26 ± 15.97を、培養陽性の肺結核患者367名の平均年齢 51.27 ± 17.65 と比較すると、統計学的に有意の差 (t-test,  $p < 0.01$ ) がみられた。したがって *M. avium* complex 症の患者の平均年齢は、培養陽性の肺結核患者

Table 3. Sex and Age of Patients with Lung Disease due to *Mycobacterium avium-M. intracellulare* Complex

| Patients                  | Sex      | Number of patients | Age in years <sup>a</sup>  |
|---------------------------|----------|--------------------|----------------------------|
| Hospitalized before 1977  | Male     | 27                 | 52.51 ± 15.11              |
|                           | Female   | 14                 | 58.15 ± 19.75              |
|                           | Subtotal | 41                 | 54.44 ± 16.80 <sup>b</sup> |
| Hospitalized in 1978–1980 | Male     | 27                 | 59.37 ± 14.32              |
|                           | Female   | 9                  | 63.78 ± 17.58              |
|                           | Subtotal | 36                 | 60.47 ± 15.15 <sup>b</sup> |
| Total                     | Male     | 54                 | 55.94 ± 14.72              |
|                           | Female   | 23                 | 60.35 ± 18.95              |
|                           | Total    | 77                 | 57.26 ± 15.97 <sup>c</sup> |

a (Mean) ± (Standard deviation).

b There is no significant difference between these values by the t-test ( $p > 0.05$ ).

c The average age of the patients with lung disease due to *M. avium* complex, 57.26 ± 15.97 years ( $n=77$ ), is significantly higher than the average age of the culture-positive tuberculous patients, 51.27 ± 17.65 ( $n=367$ ) (Table 2), when tested by the t-test ( $p < 0.01$ ).

の平均年齢より高いと考えられた。

### 3. 愛知県における *M. avium* complex 肺感染症の発生率

表1に示した統計値と「結核の統計1980」<sup>4)</sup> (1979年度の統計を示す) から、愛知県における *M. avium* complex 症発生率を計算すると 2.36～2.34/人口10万/年 となった (表4)。この場合、新規入院患者 (培養陰性者を含む) 中の本症患者の比率 3.7% (36/974) の数値を使用しても、また培養陽性の新規入院患者中の本症の比率 8.9%

Table 4. Prevalence Rate of Lung Disease due to *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* Complex in Aichi Prefecture

|  | Prevalence rate of 'active' or 'infectious' lung tuberculosis <sup>a</sup> | Ratio of the number of patients with lung disease due to <i>M. avium</i> complex against the number of patients with lung disease who were hospitalized into tuberculosis departments <sup>b</sup> : C1 or C2 | Prevalence rate of lung disease due to <i>M. avium</i> complex in Aichi prefecture <sup>c</sup> |
|--|--|---|---|
| Prevalence rate of clinically 'active' lung tuberculosis in Aichi prefecture | 63.9 per 10 <sup>5</sup> population per year: A                            | C1 = (36/974) = 0.03696   | (A × C1) = 2.36 per 10 <sup>5</sup> population per year   |
| Prevalence rate of 'infectious' lung tuberculosis in Aichi prefecture        | 26.3 per 10 <sup>5</sup> population per year: B                            | C2 = (36/405) = 0.08888   | (B × C2) = 2.34 per 10 <sup>5</sup> population per year   |

a The data were prepared citing "Statistics of Tuberculosis" (the year 1979), Tuberculosis and Adult Disease Department of the Public Health Bureau of the Japanese Ministry of Health and Welfare, 1980, Japan Antituberculosis Association (Publisher), Tokyo.

b These data were shown in Table 1. C1 is the ratio of the number of patients with lung disease due to *M. avium* complex against the number of patients newly hospitalized into tuberculosis departments, and C2 is the ratio of those against the number of culture-positive patients.

c The prevalence rate of lung disease due to *M. avium* complex in whole Japan was estimated as follows. The ratio of the number of patients with lung disease due to *M. avium* complex against the number of patients who were hospitalized in tuberculosis departments of nine hospitals locating in various places was 0.0221 (60/2,713) in the year 1979. The prevalence rate of active lung tuberculosis was 58.8 per 10<sup>5</sup> population per year in the year 1979. Thus, the prevalence rate of lung disease due to *M. avium* complex in Japan is (58.8/10<sup>5</sup>/year) × 0.0221 = 1.30 per 10<sup>5</sup> population per year. It is lower than that in Aichi prefecture.

Table 5. Ratio of the Number of Patients Who Showed Smear-Positive and Culture-Negative Results against the Number of Patients Who Showed Culture-Positive or Smear-Positive Results

| Year  | Number of patients who showed smear-positive and culture-negative results: A | Number of patients who showed culture-positive results: B | Ratio (A/B) × 100% | Number of patients who showed smear-positive results: C | Ratio (A/C) × 100% |
|-------|--|---|--------------------|---|--------------------|
| 1978  | 3  | 139   | 2.16               | 102   | 2.94               |
| 1979  | 3  | 134   | 2.24               | 90  | 3.33               |
| 1980  | 3  | 132   | 2.27               | 88  | 3.41               |
| Total | 9  | 405   | 2.22               | 280   | 3.21               |

(36/405) の数値を使用しても同じ結果が得られた。

「結核の統計」<sup>1)</sup>によると、1979年の愛知県の人口は 6,176 × 10<sup>3</sup> (名古屋市 208万9千, 名古屋市以外 408万7千) であつた。活動性肺結核の新登録者数は 3,949 (名古屋市 1,668, 名古屋市以外 2,281), 感染性肺結核のそれは 1,622 (名古屋市 604, 名古屋市以外 1,018) であつた。したがつて、1979年における「活動性肺結核」の発生率は人口10万当り 63.9, 「感染性肺結核」の発生率は人口10万当り 26.3 と計算される。我々が求めた「*M. avium* complex 症患者对新規入院患者数の比率」および「*M. avium* complex 症患者对培養陽性肺結核患者数の比率」を、おのおの「活動性肺結核患者発生率」および「感染性肺結核患者発生率」に乗じると *M. avium* complex 症発生率が得られる。第1法によつて得た *M. avium*

complex 症発生率が人口10万対2.36, 第2法によつて得たそれが人口10万対2.34で、両者はほぼ一致した数値を与えた。

ちなみに、1979年度の国療共研<sup>1)</sup>の調査結果によると、国療共研9施設の1979年の肺結核病棟新入院患者中の本症患者の比率は 0.0221 (60/2,713) であつた。これを、1979年度の全国の活動性肺結核患者発生率、人口10万対 58.8に乗じると、全国の本症発生率推定値は人口10万対 1.30となる。この数値は愛知県の発生率人口10万対2.34 ~ 2.36よりかなり低い。

#### 4. 「塗抹陽性, 培養陰性患者」の比率

いわゆる「塗抹陽性, 培養陰性」を示す患者は、新規入院患者中に毎年3名ずつ認められた。このような患者の培養陽性患者に対する比率は 2.2%, 塗抹陽性患者に

対する比率は3.2%であつた(表5)。この値は、本報の主題とは関係ないが、統計値として参考までに示した。

## 考 察

### 1. 培養陽性患者中の非定型抗酸菌症患者の比率

臨床的に肺結核と診断されて結核病棟に入院してくる患者(「結核の統計」<sup>4)</sup>における活動性肺結核患者に相当する)中の非定型抗酸菌症患者の比率については国療共研<sup>5)</sup>の報告がある。この率は1971年の0.67%から年々増加し1978年には3.07%に達している。国療共研では、この現象を「非定型抗酸菌症の発生率はほぼ横這いであるが、肺結核患者の発生率が年々減少しているために、比率が相対的に上昇している」と考えた<sup>5)</sup>。以上のように、いわゆる「活動性肺結核患者」中の非定型抗酸菌症患者の比率は平均3.0%前後と測定された(1979年の中部病院での測定値は3.9%)。

さらに、臨床家が興味をもつことは、「それでは培養陽性患者中の本症患者の比率はいかほどか」ということであろう。この数値を測定した報告は今までなかつたが、本報では、この値が約9.4%であると分かつた。しかし、本症の発生率には地域差があり、中部病院の存在する愛知県の発生率は全国平均よりやや高いと推定されるから<sup>5)</sup>、この値の全国平均値は上記の値よりやや低い値であろうと思われる。いずれにしても、培養陽性患者の約1割は非定型抗酸菌症の患者であると考えてよい。

### 2. 非定型抗酸菌症患者の年齢

非定型抗酸菌症の患者の年齢が40歳以上に多いことは多くの研究者により報告されている(東村<sup>6)</sup>の総説参照)。しかし、肺結核症の患者も中年以降に多い現状では、果たして非定型抗酸菌症の年齢が肺結核症のそれと比較しても高いのかどうか問題となる。しかるに、これについての比較研究は従来行なわれていなかった。国療共研<sup>7-10)</sup>は *M. avium complex* 症の患者の年齢について前に報告し、その中の2編<sup>8,9)</sup>では、肺結核患者の年齢と比較して本症患者の年齢の方が高いことを報告した。しかし、これらの研究では、肺結核との間に統計学的有意差はみられなかつた。

今回、この研究では、*M. avium complex* 症患者も肺結核症患者も3年間の新規入院患者に限定し、加えて、肺結核患者は培養陽性で、排菌を結核菌と確認した者に限定した。その結果、*M. avium complex* 症患者の平均年齢が肺結核症の患者の平均年齢よりも高く、しかも、両者の間に統計学的有意差があることが認められた。

### 3. 愛知県における *M. avium complex* 症の発生率

愛知県における *M. avium complex* 症の発生率は、「活動性肺結核患者数」对本症の比率から計算して人口10万対2.36、「感染性肺結核患者数」对本症の比率から計算して人口10万対2.34で、どちらの方法でもほぼ同じ発生

率が得られた。これは、中部病院における「培養陽性の新規入院患者数」対「結核病棟新規入院患者数」の比率が41.6%、愛知県における「感染性肺結核の新登録患者数」対「活動性肺結核の新登録患者数」の比率が41.1%(1,622/3,949)で、両者がほぼ等しいことによると思われる。これは、中部病院のような国立療養所への入院患者の質と、一般病院で発見された肺結核患者の質とが、あまりちがわないことを示唆している。事実、この地方の一般病院は通常結核病棟をもたず、肺結核と診断された患者は、専門病院に紹介されることが多い。このような事情で、培養陽性患者の比率が中部病院新規入院患者と一般登録患者とではほぼ等しい値を与えたものと思われる。したがって、我々が測定した本症の発生率は、恐らく本症の真の発生率とはなほだしく異なることはないと思われる。

本症の発生率に地域差があることは、国療共研<sup>11,12)</sup>によつて明らかにされたところであるが、愛知県は比較的発生率が高い地域に属する。上述したように、本症の全国的な発生率の推定値としては、人口10万対1.30の値が得られた。したがって、愛知県の発生率人口10万対2.3は、全国平均値よりやや高いといえる。

## 結 論

1. 1978~1980年の3年間に新規入院した患者中の *Mycobacterium avium-M. intracellulare complex* による肺感染症 (*M. avium complex* 症) 患者の比率は3.9%であつた。また、培養陽性患者中の本症患者の比率は9.4%であつた。すなわち、抗酸菌培養陽性患者405名中38名(9.4%)が *M. avium complex* 症の患者で、残り367名(90.6%)が肺結核患者であつた。

2. 培養陽性の新規入院肺結核患者367名の平均年齢は51.27±17.65であり、同じ期間に新規入院した非定型抗酸菌症患者の平均年齢は60.45±14.69であり、後者の平均年齢が統計的有意差を示して高かつた。非定型抗酸菌症患者の中の *M. avium complex* 症患者36名の平均年齢は60.47±15.15で、これも、培養陽性肺結核患者の平均年齢より統計的有意の差を示して高かつた。(注:比較は t-test により  $p < 0.01$ )。

3. 愛知県における *M. avium complex* 症発生率は、1979年の結核統計値と本研究によつて観察した「新規入院患者中の本症患者の比率」を基礎として計算した結果、人口10万対2.3~2.4と測定された。この値は全国平均の本症発生率推定値人口10万対1.30より少しく高い。

## 文 献

- 1) 東村道雄他(国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班):非定型抗酸菌による肺感染症に関する研究(1979年度研究報告),結核,56:391,1981.
- 2) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria,

- p. 1—75, National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan, 1975.
- 3) 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.
  - 4) 「結核の統計(1980)」, 厚生省公衆衛生局結核成人病課編, p. 1~111, 結核予防会, 東京.
  - 5) 東村道雄他 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班): 日本における肺非定型抗酸菌症の疫学的・細菌学的研究, 結核, 55: 273, 1980.
  - 6) 東村道雄: 肺非定型抗酸菌症の発症要因, 結核, 52: 367, 1977.
  - 7) 東村道雄他 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班): *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像, 結核, 49: 139, 1974.
  - 8) 東村道雄他 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班): *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex による肺感染症の臨床像, 結核, 51: 41, 1976.
  - 9) 東村道雄他 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班): 国立療養所における「非定型」抗酸菌による肺疾患について(1974~1975年度報告), 結核, 51: 99, 1976.
  - 10) 東村道雄他 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班): 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, 結核, 54: 393, 1979.