

短 報

DNA Probe テストによって同定された *Mycobacterium avium* と
Mycobacterium intracellulare による肺感染症の病像比較

浦野哲哉・野崎博之・松本信吾
永富鳳一・嘉数喜徳・綿引定昭
広木文雄・儀武三郎・青柳昭雄

国立療養所東埼玉病院内科

浅見 修

同 検 査 科

藤野忠彦

国立療養所晴嵐荘病院内科

受付 平成2年6月1日

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE LUNG DISEASES DUE TO *MYCOBACTERIUM*
AVIUM AND *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE*
CLASSIFIED BY DNA PROBE TEST

Tethuya URANO*, Hiroyuki NOZAKI, Shingo MATSUMOTO, Hoichi NAGATOMI,
Yoshinori KAKAZU, Sadaaki WATABIKI, Fumio HIROKI, Saburo YOSHITAKE,
Teruo AOYAGI, Osamu ASAMI and Tadahiko FUJINO

(Received for publication June 1, 1990)

Clinical characteristics of the lung diseases due to *M. avium* and *M. intracellulare* classified by DNA probe test were investigated. Between *M. avium* and *M. intracellulare*, there was no significant differences in the samples' backgrounds and the clinical characteristics except for their prognoses. The prognosis of the lung diseases due to *M. intracellulare* was better than those due to *M. avium*, and *M. avium* was revealed to be highly susceptible to Cycloserine than *M. intracellulare*. No remarkable difference was found in the susceptibility to other antituberculous drugs.

Key words : DNA probe, *Mycobacterium*
avium, *Mycobacterium intracellulare*

キーワード : DNA probe, *Mycobacterium*
avium, *Mycobacterium intracellulare*

* From the Internal Medicine, National Higashisaitama Hospital, 4147 Kurohama
Hasuda-shi 349-01 Japan.

近年、結核患者が減少しているのに対して、非定型抗酸菌症は年々増加している。さらに最近、AIDSに続発する2次感染症としても注目されており、呼吸器感染症の重要な起炎菌のひとつに数えられるに至っている。わが国における非定型抗酸菌症では、原因菌として *Mycobacterium avium* complex が約70%を占めるといわれている¹⁾。*Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* は、生物学的性状が極めて近似するため両菌種の鑑別は困難であり、*Mycobacterium avium* complex と総称されている。近年、それぞれの菌種の Ribosomal RNA に特異的な DNA Probe が作製され、¹²⁵I で標識した DNA Probe と検体の Hybridization を行うことにより両菌種を同定する、MAC 迅速同定キット (Gen-Probe® Rapid Diagnostic System: Gen-Probe Inc., San Diego, Calif., U.S.A.) が市販された。現在までにこのキットが *M. avium* と *M. intracellulare* の鑑別、同定上極めて有用であることが示されている^{2)~4)}。

われわれはこの DNA Probe を用いて両菌種を同定し、それぞれの菌種による臨床像の差異について検討した。

対象菌株は治療開始時に本院で、非定型抗酸菌症と診断された患者喀痰より分離され保存された *M. avium* complex 61 株で、これらの菌株を Special Reference Laboratories (SRL) に送付し、*M. avium* *M. intracellulare* に特異的な ¹²⁵I-DNA Probe を使用して両菌種を同定した。

核酸 Hybridization 測定法は、相補的な 1 本鎖 DNA が適当な条件下で安定な 2 本鎖 DNA 複合体 (Hybrid) を形成することを利用した方法である。本法では、*M. avium*, *M. intracellulare* が持つ Ribosomal RNA に相補的な ¹²⁵I-DNA Probe を用いた。Ribosomal RNA は溶菌処理と超音波処理により菌体から遊離される。遊離した Ribosomal RNA は ¹²⁵I-DNA Probe と結合し、安定な DNA:RNA Hybrid を形成する。分離用懸濁液は吸着剤を含んでおり、DNA:RNA Hybrid を吸着し、洗浄操作により未反応の DNA Probe から分離する。吸着された ¹²⁵I-DNA:RNA Hybrid の放射活性をガンマカウンターで測定し、測定結果は、% Hybridization = 100 × (検体 cpm - バックグラウンド cpm) / (総 cpm - バックグラウンド cpm) として求められる。% Hybridization が 10% 以上の時、反応陽性として菌種を同定した。

Mycobacterium avium complex 61 菌株の内 *M. avium* と同定されたものは 48 株 78.7%, *M. intracellulare* と同定されたものは 13 株 21.3% であり、本院においては *M. avium* が優位であった。斎藤ら⁵⁾によれば、全国的に DNA Probe を用いて *M. avium*,

表1 *M. avium* と *M. intracellulare* による肺感染症の背景および病像比較

	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
性別 男	26 (54.2%)	9 (69.2%)
性別 女	22 (45.8%)	4 (30.8%)
年齢50歳以上	43 (89.6%)	12 (92.3%)
II ₃ + I	21 (43.6%)	4 (30.8%)
結核の既往 (+)	27 (57.4%)	7 (53.8%)
赤沈 ≥ 50mm/時間	21 (44.6%)	5 (38.5%)
Gaffky 4号以上	14 (29.8%)	5 (38.5%)
培養 ≥ 3+	19 (41.3%)	8 (61.5%)
合併症 (+)	26 (54.2%)	3 (25.0%)
悪化および死亡	11 (24.4%)	1 (9.1%)

表2 抗結核剤に対する耐性検査成績

		<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
CS	完全耐性	3 (7.0%)	3 (27.3%)
	感性	29 (67.4%)	2 (18.2%)
RFP	完全耐性	38 (88.4%)	9 (81.8%)
	感性	2 (4.7%)	0 (0.0%)
SM	完全耐性	26 (60.5%)	7 (63.6%)
	感性	1 (2.4%)	1 (9.1%)
INH	完全耐性	35 (81.4%)	11 (100.0%)
	感性	2 (4.7%)	0 (0.0%)
EB	完全耐性	35 (81.4%)	11 (100.0%)
	感性	2 (4.7%)	0 (0.0%)
KM	完全耐性	17 (39.5%)	6 (54.5%)
	感性	3 (7.0%)	1 (9.1%)
TH	完全耐性	26 (58.1%)	7 (63.6%)
	感性	5 (11.6%)	3 (27.3%)
EVM	完全耐性	24 (55.8%)	7 (63.6%)
	感性	3 (7.0%)	0 (0.0%)
CPM	完全耐性	37 (86.0%)	11 (100.0%)
	感性	1 (2.4%)	0 (0.0%)
PAS	完全耐性	39 (90.7%)	11 (100.0%)
	感性	1 (2.4%)	0 (0.0%)

M. intracellulare の分布を調査した結果、九州、四国地区では *M. intracellulare* が優位であり、東海、近畿、中国地区では同等、関東、北海道地区では *M. avium* が優位となっており、本院の成績も他の関東地区の施設と同様のものとなった。

両群の背景は表1に示すとおりであった。年齢、性別で両群に差を認めなかった。胸部X線上学会分類Ⅱ型+Ⅰ型の占める割合、結核の既往についても、両群に有意な差を認めなかった。赤沈値、塗抹成績、培養成績においても、両群に有意差を認めなかった。合併症を伴う症例は、*M. avium* 26例、54.2%、*M. intracellulare* 3例、25.0%と*M. avium*に高率であった。

*M. avium*の合併症の内訳は多彩であり、重複を含め、陳旧性肺結核以外の呼吸器疾患は4例（気管支拡張症、慢性気管支炎、肺線維症、喘息が1例ずつ）、高血圧5例、虚血性心疾患3例、脳血管障害2例、糖尿病2例、慢性肝炎2例等であった。リウマチ性疾患として慢性関節リウマチを1例認めたが、ステロイド剤の投与は受けていなかった。

*M. intracellulare*の合併症は胃癌、膿胸、心不全が1例ずつであった。両群の症例ともステロイド使用例はなかった。予後に関して、悪化および死亡は、*M. avium* 24.4%、*M. intracellulare* 9.1%で、*M. avium*の予後が不良であった。

*M. avium*の死亡例は8例あり、7例が呼吸不全によるもので、1例が肺性心によるものであった。8例中5例には呼吸器疾患（陳旧性肺結核4例、肺線維症1例）の合併があった。他の3例には呼吸器疾患の合併を認めなかった。

*M. intracellulare*の死亡例は2例で、死因はともに呼吸不全であった。1例は膿胸の既往を持ち軽度の慢性呼吸不全が基礎に存在した。他の1例には胃癌の合併があった。

耐性検査成績では表2に示すとおりCS (40 µg/ml)において、*M. avium*が有意に高い感受性を示した。これは χ^2 乗検定で1%以下の危険率で有意であった。その他RFP, INH, EB, SMをはじめとする他の抗結核剤に関する耐性検査では、両群に有意差を認めなかった。

DNA Probeを用いて*M. avium*, *M. intracellu-*

*lare*の病像比較を行い以下の点が明らかとなった。1) 両群の背景因子には有意な差を認めない。2) *M. intracellulare*は*M. avium*に比し合併症のないものが高率で予後も良好である傾向がみられた。3) *M. avium*は*M. intracellulare*に比べCSに有意に高い感受性を示した。他の抗結核剤に対する耐性には差を認めなかった。

今後、症例数を重ねることで、両菌種による臨床像の差異がさらに明らかになり、非定型抗酸菌症の治療方針の決定、予後判定により有用となると考えられる。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：日本における非定型抗酸菌感染症の研究，結核，63：493，1988。
- 2) 斎藤 肇，富岡治明，佐藤勝昌他：Gen-Probe[®]による *Mycobacterium avium-intracellulare* complex の鑑別・同定，結核，63：261~264，1988。
- 3) Drake, T.A., Hindler, J.A., Berlin, O.G. et al. : Rapid identification of *Mycobacterium avium* complex in cultures using DNA probes, J Clin Microbiol, 25 : 1442-1445, 1987.
- 4) Kiehn, T.E. and Edwards, F.F. : Rapid identification using a specific DNA probe of *Mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome, J Clin Microbiol, 25 : 1551-1552, 1987.
- 5) H. Saito, H. Tomioka, K. Sato et al. : Identification and Partial Characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by Using DNA Probes, J Clin Microbiol, 27 : 994, 1989.