

原 著

DNA Probe で同定されたわが国の *Mycobacterium avium*
肺感染症と *Mycobacterium intracellulare*
肺感染症の病像の比較

水 谷 清 二

結核予防会複十字病院呼吸器内科
名古屋市立大学医学部第2内科
受付 平成2年8月3日

A COMPERATIVE STUDY OF PULMONARY DISEASE
DUE TO *MYCOBACTERIUM AVIUM* AND *M.*
INTRACELLULARE IDENTIFIED BY A NEWLY
DEVELOPED DNA PROBE (GEN-PROBE®)

Seizi MIZUTANI*

(Received for publication August 3, 1990)

By using DNA Probe, cases due to *M. avium* complex in Japan were grouped into those *M. avium* and *M. intracellulare* and their clinical patients were compared by multifactorial analysis. A total of 179 cases was studied (103 due to *M. avium* and 76 due to *M. intracellulare*). *M. avium* cases were found more commonly around Tokyo and north, whereas *M. intracellulare* cases were seen more frequently in the western part of Japan. Background factors (sex, age, past history, complications, bacterial status, mode of detection, and symptoms) were similar among the cases due to *M. avium* and *M. intracellulare*. No difference was seen in the chest X-ray. Weighing up to the disappearance of bacterial excretion revealed heavier in the quantity of bacterial excretion in *M. avium* cases, but not much in chemotherapy. In *M. intracellulare* cases on the other hand, chemotherapy played a more weighed role. In both groupes, EB was weighed heavier among the drugs. Among the additionally used drugs, SM was useful in *M. avium* and KM in *M. intracellulare*. RFP was useful in combined therapy. The usefulness of INH was lower.

In areas western to Osaka and vicinity, MAC was reported to exert favorable effect. In case this is true, higher prevalence of *M. intracellulare* and the use of KM, EB, RFP in these areas may explain such phenomena.

Key words : DNA Probe, *M. avium*, *M. intracellulare*, Multifactorial analysis, Non-tuberculous Mycobacteriosis

キーワードズ: DNA プローブ, *M. avium*, *M. intracellulare*, 多要因分析, 非定型抗酸菌症

* From the Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

緒言

Mycobacterium avium complex (以下MAC) 症に対する治療方式は、SMまたはKMにRFPを含む3剤以上の併用療法が比較的広く使用されているが¹⁾²⁾、このような組み合わせでも悪化、排菌持続、再排菌をせしめる症例が多く、今後の研究の進展が望まれるところである。この問題と関連して以前よりわが国のMAC症の治療効果が関東地方より関西地方で勝れているとの報告があり³⁾、その確認および、もし事実であるとすればその原因の追求も問題点の一つであろう。

近年分子生物学的な方法の導入によるDNA Probeを用いてMACを*Mycobacterium avium* (以下M. a.)と*Mycobacterium intracellulare* (以下M. i.)の2菌種に分けることが可能となり、斎藤によりわが国のMAC症が近畿地方を境に東にはM. a. 症が多く、西にはM. i. 症が多く分布していることが発見されており、血清型での分類に訂正を要するとの知見も新たに報告されている⁴⁾。

本研究では従来MAC症として一括されていたM. a. 症とM. i. 症を2菌種にわけて、それぞれの臨床像を比較検討するとともに、上述の関西と関東におけるMAC症の臨床経過の差がM. a. 症とM. i. 症の臨床像の差によるものであるかを検討した。

対象ならびに方法

1. 研究対象

国立療養所を中心とした全国20の医療施設(表1)を直接訪問し、各施設に保存されていた非定型抗酸菌症と考えられる患者から排菌されたMACの菌株の分与を受けてGen Probe社(San Diego, USA)のMAC迅速同定キット(Gen Probe®)でM. a. とM. i. に同定するとともに、その排菌源である患者に関する臨床成績を収集検討した。

検討した症例はM. a. 症103例、M. i. 症76例の合計179例であり、病像の比較には全症例を使用した。

これらの観察期間は、表2に示すごとく1年以上の観察期間をもつものはM. a. 症では90例(87.4%)であり、M. i. 症では67例(88.2%)であった。また5年を超える観察期間をもつものは、M. a. 症では31例(30.1%)、M. i. 症では16例(21.1%)であった。

またこれらの治療内容別内訳は表3に示すごとく、M. a. 症では初回治療85例で化学療法のみ78例(70例は治療開始後1年以上の観察例、8例は6カ月以上1年未満)、1年以内の手術例4例、経過観察のみ3例、既往治療ありは18例で化学療法のみ15例、経過観察のみ2例、1年以内の手術例1例であった。一方、M. i. 症では初回治療66例で、化学療法のみ61例(54例は

表1 協力施設(19施設)

国療	札幌南病院	7例
国療	新潟病院	2例
国療	霞ヶ浦病院	1例
国療	晴嵐荘病院	3例
	久我山病院	6例
国療	近畿中央病院	18例
府立	羽曳野病院	2例
国療	利根山病院	2例
国療	南岡山病院	4例
国療	山陽荘病院	6例
	川崎医科大学	3例
淳風会	旭ヶ丘病院	4例
国療	広島病院	15例
国療	松江病院	3例
国療	東高知病院	3例
国療	愛媛病院	2例
国療	福岡東病院	7例
国療	大牟田病院	10例
国療	再春荘病院	6例

その他 結核予防会複十字病院

表2 治療開始後の観察期間

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
≤ 6カ月	3	2
≤ 12	10 (9.7%)	7 (9.2%)
≤ 24	24 (23.3%)	15 (19.7%)
≤ 36	15 (14.6%)	13 (17.1%)
≤ 48	9 (8.7%)	14 (18.4%)
≤ 60	11 (10.7%)	9 (11.8%)
61 ≤	31 (30.1%)	16 (21.1%)

表3 症例の治療別内訳

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
既往治療歴なし	85	66
治療のみ	78	61
≥ 12(m)	70	54
12 >, ≥ 6	8	7
1年以内に手術	4	2
経過観察のみ	3	3
既往治療歴あり	18	10
治療のみ	15	9
経過観察のみ	2	1
1年以内に手術	1	0

化療開始後1年以上の観察例, 7例は6カ月以上1年未満), 1年以内の手術例2例, 経過観察のみ3例, 既往化療ありは10例で, 化学療法のみ9例, 経過観察のみ1例であった。化療効果の検討は主に初回化療で化療開始後1年以上経過を追えたもの M. a. 症70例, M. i. 症54例についておこなった。

2. 研究方法

菌種の同定の原理は, 2種類の ribosomal RNA に特異な ^{125}I -標識単鎖 DNA Probe を利用するもので, 手技は Gen Probe 社のマニュアルに従い, 以下のごとくおこなった。1%小川培地で37°Cで約30日培養した MAC の集落から McFarland No. 1 の菌液を調整し, その0.1 ml を Lysing reagent チューブに移し, 菌液を50~70°Cで超音波処理した。次に ^{125}I -標識 M. a., M. i. DNA Probe Solution 1 ml を加えて72°C, 60分間静置した。反応後ハイドロキシアパタイトを含む分離懸濁液4 ml を加えて十分混和後72°C, 5分間静置, 再度混和後2,000Gで2分間遠心, 上清を捨てた後沈渣に4 ml の洗浄液を加え攪拌混和後2,000Gで2分間遠心し, 沈渣中の放射活性を Gamma counter で測定し, % hybridization を (Sample cpm-Back ground cpm)/(Total cpm-Back Ground cpm) × 100 (%) に従って測定し10%以上を陽性とした。

非定型抗酸菌症の診断は, 国立療養所共同研究班の診断基準を使用した。

非定型抗酸菌症は一般に肺に既往の病変がない, いわゆる一次感染型と肺の既往病変を基礎に発症したと考えられる, いわゆる二次感染型に分けて考えられているため, 本研究にも一部にはその分類を採用した。

胸部X線所見の分類は学会分類によった。MAC 症の場合その多くは肺結核類似の胸部X線所見を示すが, 一部にはこれと異なった種々のX線所見のパターンを示すことがあり, 以下の5つの病型に分けて検討した。

①結核類似型: 胸部X線所見で肺結核との鑑別が容易でない症例。

②中舌型: 病変がほぼ中葉, 舌状部に限局しているもので, 同部の容積減少と気管支拡張を認める。同部に存在する慢性気道病変を基礎に MAC が感染発病したものと考えられており, 咳・痰が多く, 時に血痰・咯血をみるもの。この型には女性が多い。

③びまん型: 全肺にびまん性に浸潤影, 淡い粒状影, 器質化像をみるもので, 中舌部にも病変がみられることが多く, 広範な気道病変を持つものと考えられている。この型も女性が多い。

④ブラ感染型: 既存のブラ, 気腫性病変に感染発病したもので, 比較読影をして初めてブラの上に発症したことに気付くことがある。

⑤膿胸型: 慢性の膿胸を合併したもの。

菌の薬剤耐性については, 既往化学療法歴のない初回治療例についてのみ検討し, 1%小川培地を用い, 3~4週を主体に判定したが, 一部対照培地ででの発育が十分でなく, 判定に苦慮した症例では4~6週で判定した。使用した薬剤の培地濃度は結核において通常おこなわれているのと同じく KM 100 mcg/ml; SM 20mcg/ml; CPM 100 mcg/ml; INH 0.1 mcg/ml, 1.0 mcg/ml, 5.0 mcg/ml; EB 2.5 mcg/ml, 5.0 mcg/ml; PAS 1.0 mcg/ml; TH 25 mcg/ml; CS 40 mcg/ml; RFP 50 mcg/ml で検討した。

症例の経過, 予後とくに化療の効果については排菌経過を中心に判定し, ①停止 (化療開始後培養が陰性化し, 引き続き6カ月以上継続するもの), ②少量化 (化療開始前にたいして2段階以上培養成績が減じたもので, ++~+++では100コロニー以下になったものとし, 30コロニー以下の症例はこれに含めた。またその期間は6カ月以上継続とした), ③排菌持続・悪化 (以下持続) (上記以外のもので排菌量が1段階減少したものはこれに含めた), ④再排菌 (停止の条件を満足する菌停止の期間の後, 再排菌をみたもの) に分類した。排菌の経過は化療開始後1年後に判定し, 化療開始後の観察期間が6カ月を超えるも1年未満のものは別に記載した。

統計学的検討は主に χ^2 -検定を使用し, 危険率 $P < 0.05$ で判定した。

MAC 感染症の治療成績は M. a. 症か M. i. 症かのほか, 治療前の排菌量や症例の病型などの背景因子, 使用された各種の抗結核薬の組み合わせなど多くの要因により影響をうけるため, これらの要因の重みづけを知るためには多要因分析をおこなう必要があるので, 林II類による分析をおこなった。

今回分析をおこなった症例は初回化療例のうち, 途中に手術をおこなった例, 経過観察のみの例, 観察期間が1年未満の例を除いた M. a. 症70例, M. i. 症54例計124例であり, 分析には外的基準として化療開始後1年の時点で, 排菌停止したか, 否かに関して M. a. 症, M. i. 症別に, 排菌量 (a: ~++, b: +++~), 病型 (a: I・II₃, b: a以外), EB (a: 使用せず, b: 使用), RFP (a: 使用せず, b: 使用), SM (a: 使用せず, b: 使用), KM (a: 使用せず, b: 使用), INH (a: 使用せず, b: 使用) の7アイテム, 14カテゴリーの重みづけをおこない, その結果得られたそれぞれの partial correlation coefficient の低いものから, 順次そのアイテムを除いて簡素化し, 4アイテム (M. a. 症については排菌量, EB 使用, RFP 使用, SM 使用; M. i. 症に関しては排菌量, EB 使用, RFP 使用, KM 使用) までに整理し, それによって, 症例ごとにそれぞれのアイテムの各 category score を

合計して得た sample score 別に排菌停止の予測をおこなった。

さらに菌種の種類による排菌停止に与える影響を知るため、全例について排菌停止したか否かについて、上記の操作により残った4アイテムである排菌量、EB 使用、RFP 使用、SM または KM 使用 (M. a. 症については SM 使用、M. i. 症に関しては KM 使用であったので全体の検討には SM または KM 使用とした) に菌種別 (a : M. a. 症, b : M. i. 症) を加えた5アイテムについてそれぞれの重みづけを再計算した⁵⁾⁶⁾。

研究結果

1. 我が国における M. avium 症と M. intracellulare 症の地理的分布 (図1)

北海道では M. a. 症 6 例, M. i. 症 1 例, 関東地方では M. a. 症 65 例, M. i. 症 21 例, 北陸地方では M. a. 症 0 例, M. i. 症 2 例, 近畿地方では M. a. 症 12 例, M. i. 症 9 例, 中・四国地方では M. a. 症 15 例, M. i. 症 25 例, 九州地方では M. a. 症 5 例, M. i. 症 18 例であり、関東以北は M. a. 症の比率が高く、関西以西では M. i. 症の比率が高いことが明らかにされた。

2. M. avium 症と M. intracellulare 症の病像の比較

1) 性, 年齢 (表4)

M. a. 症の男女比は 42 : 61, 年齢は全体の平均で 63.1 ± 12.0 歳, 男性では 64.1 ± 12.8 歳, 女性では 62.5 ± 11.4 歳, 60 歳以上のものの比率は 64.4 % であった。一方, M. i. 症の男女比は 39 : 37, 年齢は全体の平均で 65.9 ± 12.4 歳, 男性では 64.8 ± 14.2 歳, 女性では 67.0 ± 10.1 歳, 60 歳以上のものの比率は 69.7 % であり,

表4 性, 年齢, 体重

		M. a. 症	M. i. 症
男性 n = 81	~29歳	0	0
	~39	1	2
	~49	6(14.3%)	5(12.8%)
	~59	9(21.4%)	6(15.4%)
	~69	11(26.2%)	11(28.2%)
	~79	10(23.8%)	8(20.5%)
	80~	5(11.9%)	7(17.9%)
女性 n = 98	~29歳	0	0
	~39	2	0
	~49	6(9.8%)	2
	~59	13(21.3%)	8(21.6%)
	~69	21(34.4%)	10(27.0%)
	~79	15(24.6%)	15(40.5%)
	80~	3	2
不明	1	0	
標準体重 に対する 体重比 (Broca)	+20% <	3(3.2%)	3(4.4%)
	+10 <	5(5.3%)	1(1.5%)
	0 <	7(7.4%)	3(4.4%)
	-10 <	20(21.3%)	13(19.1%)
	-20 <	26(27.7%)	27(39.7%)
	-30 <	26(27.7%)	12(17.6%)
	-30%以下	7(7.4%)	9(13.2)
不明	9	8	

M. a. 症のほうに女性の多い傾向がみられたが、有意差ではなく、そのほかにも両者には有意差はみられなかった。

2) 身長, 体重, 標準体重 (表4)

M. a. 症の全体の平均身長は 155.1 ± 8.7 cm, 男性では 162.2 ± 7.1 cm, 女性では 149.9 ± 5.6 cm, 全体の平均体重は 42.7 ± 8.0 kg で, 男性では 47.1 ± 7.6 kg, 女性では 39.4 ± 6.6 kg, 標準体重に対する各症例の体重比率 (Broca の指数) は平均で -13.9 % であった。一方, M. i. 症の全体の平均身長は 154.9 ± 9.7 cm, 男性では 162.2 ± 6.8 cm, 女性では 147.5 ± 5.8 cm, 全体の平均体重は 42.1 ± 7.6 kg で, 男性では 46.6 ± 5.6 kg, 女性では 37.4 ± 6.6 kg, Broca の指数は平均で -14.8 % であった。ともに痩せた症例が多くみられたが、両者の間には有意差はみられていない。

3) 既往歴 (表5)

M. a. 症のうち何らかの呼吸器疾患の既往または合併症を持つものは 103 例中 79.6 % であり、その内訳は結核 57.3 %, 気管支拡張症・慢性気管支炎 18.4 %, 塵肺 6.8 %, 肺炎 5.8 % などであった。全身疾患の既往または合併症を持つものは 43.7 % であり、その内訳は消化

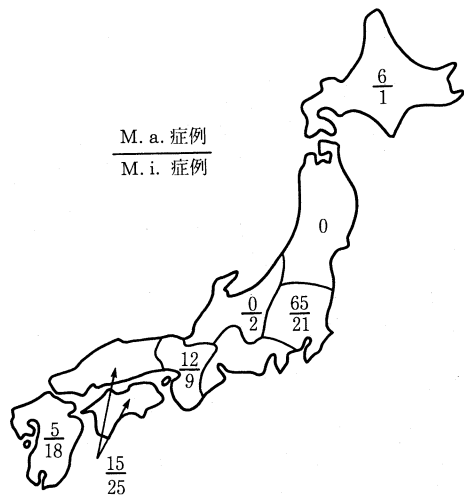


図1 M. avium 症と M. intracellulare 症の地域分布

表5 既往, 合併症

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
	有り	82(79.6%)
	無し	19(18.4%)
	不明	2(1.9%)
呼吸器疾患	肺結核	59(57.3%)
	気拡, 慢気	19(18.4)
	肺炎	6(5.8)
	塵肺	7(6.8)
	中舌症候群	5(4.9)
	肺癌	1
	間質性肺炎	0
	気胸	2
	肺気腫	2
	その他	7
	有り	45(43.7%)
	無し	58(56.3%)
全身性疾患	消化性潰瘍	11(10.7%)
	糖尿病	7(6.8)
	胆石	6(5.8)
	癌	4(3.9)
	不整脈	4(3.9)
	R. A	2
	高血圧	2
	腸切	2
	婦人科手術	2
	その他	12
重複(+)		

性潰瘍 10.7%, 糖尿病 6.8%, 胆石症 5.8%, 癌 3.9% などであった。一方, M. i. 症 76 例のうち何らかの呼吸器疾患の既往または合併症を持つものは 72.4% であり, その内訳は結核 53.9%, 気管支拡張症・慢性気管支炎 7.9%, 塵肺 3.9%, 肺炎 9.2% などであった。全身疾患の既往または合併症を持つものは 53.9% であり, その内訳は消化性潰瘍 13.2%, 糖尿病 6.6%, 胆石症 5.3%, 癌 5.3% などであった。

これらの比較では両菌種ともに何らかの呼吸器疾患の既往をもつものが多く, 特に結核の化学療法または外科療法を受けたものが多く, 続いて気管支拡張症, 慢性気管支炎, 中葉症候群などの慢性気道感染症をもつもの, さらに塵肺, 肺炎, 気胸, 肺気腫が多くみられているが, 両者に差はみられなかった。

4) 発見動機, 一次感染型と二次感染型, 初回治療と再治療 (表 6)

発見動機は M. a. 症 103 例中自覚症によるもの 79.6%, 検診その他によるもの 15.5%, 不明 2.9% で, 一方, M. i. 症 76 例では自覚症によるもの 82.9%, 検診その他によるもの 13.2%, 不明 3.9% であり, いずれも自覚症による発見が多いが, 両者に差はみられなかった。

M. a. 症では, 一次感染型 6.8%, 二次感染型 92.2%, 不明 1.0%, 一方, M. i. 症は, 一次感染型 7.9%, 二次感染型 89.5%, 不明 2.6% で, とともに二次感染型が約 90% を示すが, 両者に差はみられなかった。

過去に非定型抗酸菌症として化学療法を受けたか否かでは, M. a. 症では既往治療なし 80.6%, あり 17.5%, M. i. 症では既往治療なし 86.8%, あり 13.2% であり, 既往治療のない, いわゆる初回治療例がともに 80% を超えているが, 両者間には差はみられなかった。

表6 発見動機, 一次感染型と二次感染型, 初回治療と再治療

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
自覚症	82(79.6%)	63(82.9%)
検診その他	17(16.5%)	10(13.2%)
不明	4(3.9%)	3(3.9%)
一次型	7(6.8%)	6(7.9%)
二次型	95(92.2%)	68(89.5%)
不明	1(1.0%)	2(2.6%)
初回治療	83(80.6%)	66(86.8%)
再治療	18(17.5%)	10(13.2%)
不明	2(1.9%)	0

表7 症 状

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
有り	83(80.6%)	65(85.5%)
無し	8(7.8%)	4(5.2%)
不明	12(11.7%)	7(9.2%)
咳、痰	81(78.6%)	62(81.6%)
発熱	38(36.9)	21(27.6)
呼吸苦	14(13.6)	13(17.1)
全身倦怠	11(10.7)	6(7.9)
体重減	9(8.7)	4(5.3)
食思不振	2	2
その他	3	2

重複(+) その他:胸痛, 盗汗, 動悸, 熱感(%)

表8 胸部X線所見

		M. a. 症	M. i. 症
病側	右	15(14.6%)	16(21.1%)
	左	13(12.6%)	7(9.2%)
	両側	75(72.9%)	52(68.4%)
	不明	0	1
学会分類	I	14(13.6%)	5(6.6%)
	II	60(58.3%)	53(69.7%)
	III	28(27.2%)	16(21.1%)
	膿胸	1	1
	不明	0	1
拡がり	1	22(21.4%)	8(10.5%)
	2	56(54.4%)	42(55.3%)
	3	25(24.3%)	25(32.9%)
	不明	0	1
X P病型	結核類似型	63(61.2%)	54(71.0%)
	中舌型	9(8.7%)	2(2.6%)
	びまん型	25(24.3%)	15(19.7%)
	ブラ感染型	3(2.9%)	3(3.9%)
	膿胸型	1	1
	不明	2	1

表9 病型別にみた女性比

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 76
結核類似型	26/63(41.3%)	22/54(40.7%)
中舌型	8/9 (88.9%)	2/2 (100%)
びまん型	24/25(96.0%)	13/15(86.7%)
ブラ感染型	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
膿胸型	1/1 (100%)	0/1
不明	2	1

5) 症 状(表7)

M. a. 症のうち何らかの症状を示したものは80.6%, 症状のみられなかったもの7.8%, 不明11.7%であり, 一方, M. i. 症では, 何らかの症状を示したもの85.5%, 症状のみられなかったもの5.2%, 不明9.2%であり, 80%以上の症例に症状がみられたが, 有症状の率は両者で差はみられなかった。

症状の内訳はM. a. 症では咳・痰78.6%, 発熱36.9%, 呼吸苦13.6%, 全身倦怠10.7%の順であり, その他, 体重減少, 食思不振がみられた。一方, M. i. 症でも咳・痰81.6%, 発熱27.6%, 呼吸苦17.1%, 全身倦怠7.9%の順であり, その他, 体重減少, 食思不振がみられたが両者には差はみられなかった。

6) 胸部X線所見(表8)

学会分類ではM. a. 症はI型13.6%, II型58.3%, III型27.2%とII型が多く, 拡がりは拡がり1が21.4%, 拡がり2が54.4%, 拡がり3が24.3%と拡がり2が多く, 病側では右側のみ14.6%, 左側のみ12.6%, 両側72.9%と, 両側に拡がったもの多くみられた。一方, M. i. 症でもI型6.6%, II型69.7%, III型21.1%とII型が多く, 拡がりは拡がり1が10.5%, 拡がり2が55.3%, 拡がり3が32.9%と拡がり2が多く, 病側では右側のみ21.1%, 左側のみ9.2%, 両側68.4%と両側に拡がったもの多く, 両者に差はみられなかった。

MAC症のうち5つの病型分類の比率はM. a. 症では結核類似型61.2%, 中舌型8.7%, びまん型24.3%, ブラ感染型2.9%, 膿胸型1.0%で結核類似型が最も多く, びまん型がこれに次いだ。一方, M. i. 症は結核類似型71.0%, 中舌型2.6%, びまん型19.7%, ブラ感染型3.9%, 膿胸型1.3%でありM. i. 症の場合も結核類似型が最も多いことはM. a. 症と同じであった。気道病変と関連すると考えられる中舌型とびまん型の合計ではM. a. 症の方が多い傾向にあったが有意差はなかった。

前述のような気道病変と関連すると考えられる中舌型とびまん型では, 女性の比率が高いとされているので, 各病型における女性の比率を検討したところ, M. a. 症では結核類似型で41.3%, ブラ感染型で33.3%であったのに対して, 中舌型では88.9%, びまん型でも96.0%といずれも女性の頻度が高く, M. i. 症でも結核類似型で40.7%, ブラ感染型で33.3%であったのに対して, 中舌型では100%, びまん型でも86.7%といずれも女性が高頻度であり, この傾向はM. a., M. i. 間で差はみられない。(表9)

7) 排菌状況(表10)

喀痰塗抹検査成績はM. a. 症では, ガフキー0号19.4%, 1~2号12.6%, 3~6号42.7%, 7~10号25.2%と3号以上の排菌を示すものが多くみられた。

表10 排菌状況

	M. a. 症 n = 103	M. i. 症 n = 79
塗		
0	20(19.4%)	19(25.0%)
1-2	13(12.6%)	12(15.8%)
3-6	44(42.7%)	36(47.4%)
抹		
7-10	26(25.2%)	4(5.3%)
不明	0	5(6.6%)
培養		
-	1(1.0%)	0
-30コロニー	2(1.9%)	0
-100コロニー	0	1(1.3%)
+	14(13.6%)	19(25.0%)
++	34(33.0%)	13(17.1%)
+++	50(48.5%)	42(55.3%)
不明	2	1

一方、M. i. 症でもガフキー0号25.0%，1～2号15.8%，3～6号47.4%，7～10号5.3%と3号以上の排菌を示すものが多くみられ、両者には差がみられなかった。

喀痰培養検査では、M. a. 症では陰性1例（胸部X線腫瘍影があり、気管支鏡下生検で乾酪性類上皮細胞性肉芽腫の組織所見と同部分の培養からM. a. が得られた）、30コロニーまで1.9%であったが、+は13.6%，++は33.0%，+++以上は48.5%と多量の排菌を示したものが多くみられた。一方、M. i. 症でも31～100コロニー1.3%，+は25.0%，++は17.1%，+++以上は55.3%と、同様に多量の排菌を示したものが多くみられた。

8) 薬剤感受性 (表11)

分離されたM. a. およびM. i. の薬剤感受性は表11に示すごとくで、KM 100 mcg/ml に感受性を示したものはM. a. で18.3%，M. i. で29.6%とM. i. 症に多い傾向を認めたが、両者に有意の差はみられなかった。以下SM 20 mcg/ml については5.0%と9.1%，CPM 100 mcg/ml については7.0%と4.2%，EB 2.5 mcg/ml については1.7%と5.4%で両者に差はみられなかったが、EB 5.0 mcg/ml についてはM. a. 13.6%に対してM. i. 35.7%でM. i. に有意 ($P < 0.05$) に高率であった。INH 0.1 mcg/ml ではM. a. 0%，M. i. 0%，同1.0 mcg/ml でM. a. 10.0%，M. i. 0%で差はなかったが、同5.0 mcg/ml ではM. a. 51.7%に対してM. i. 16.7%でM. a. に有意 ($P < 0.001$) に高率であった。PAS 1.0 mcg/ml ではM. a. 1.7%に対してM. i. 1.9%，TH 25 mcg/ml

ではM. a. 6.9%に対してM. i. 5.6%と差はなかった。CS 40 mcg/ml ではM. a. 57.6%に対してM. i. 22.0%でM. a. に有意 ($P < 0.001$) に高率であった。RFP 50 mcg/ml についてはM. a. 1.7%に対してM. i. 3.6%と差はなかった。

以上比較的高率に感受性株を認めたのはKM, EB, CS, INH 5 mcg/ml に対してであり、KM とEBにはM. i. が、INH, CS にはM. a. がより感受性がみられた。

9) 末梢血リンパ球数

MAC 感染症は Compromised host に多いといわれている⁷⁾ ので、末梢血リンパ球数の絶対数を計算したが、M. a. 症 98 例では $1733.4 \pm 712.4/\text{mm}^3$ ，M. i. 症 68 例では $1659.7 \pm 732.3/\text{mm}^3$ でともに低下はみられなかった。

また末梢血のリンパ球数の絶対数 1,000 未満の減少例はM. a. 98 例中 17 例 (17.3%)，M. i. 症 68 例中 15 例 (22.1%) で両者に差はみられなかった。

3. M. avium 症と M. intracellulare 症の経過予後の比較

1) 初回治療群における化学療法の排菌にたいする効果 (表12)

初回治療群の1年後の時点の排菌経過はM. a. 症 70 例については停止 40.0%，少量化 14.3%，再排菌 12.9%，持続 32.9%であり、M. i. 症 54 例については停止 40.7%，少量化 13.0%，再排菌 16.7%，持続 29.6%であり、両者に差はみられなかった。

71 歳以上の高齢者に限ってみても、M. a. 症 20 例中停止 45.0%，少量化 20.0%，再排菌 10.0%，持続 25.0%であり、M. i. 症 20 例については停止 50.0%，少量化 15.0%，再排菌 10.0%，持続 25.0%であり、両者に差はなく、かつ全体に比べても遜色はみられなかった。

一次型のM. a. 症 7 例の成績は停止 57.1%，再排菌 14.3%，持続 28.6%であり、M. i. 症 6 例については停止 66.7%，少量化 16.7%，持続 16.7%であり、両者ともに比較的良好な成績であった。

初回治療で、治療開始後の観察期間が6カ月以上1年未満の症例がM. a. 症に8例あったが、うち6例はその時点で排菌陰性化がみられており、M. i. 症では7例のうち3例が排菌陰性化していた。

2) 初回治療群における排菌陰性化までの期間 (表13)

初回治療群において1年以内に一時的にせよ排菌陰性化のえられた症例はM. a. 症で43例（1年以上観察例で排菌停止28例，再排菌9例，6カ月以上1年未満の観察例で6例），M. i. 症では34例（1年以上観察例で排菌停止22例，再排菌9例，6カ月以上1年未満の観察例で3例）であったが、これらの症例が化学療法開始

表11 薬剤感受性試験

		M. a.	M. i.
KM (100 mcg/ml)	感性	11(18.3%)	16(29.6%)
	不完	43(71.7%)	26(48.1%)
	耐性	6(10.0%)	12(22.2%)
SM (20)	感性	3(5.0%)	5(9.1%)
	不完	32(53.3%)	23(41.8%)
	耐性	25(41.7%)	27(49.1%)
CPM (100)	感性	4(7.0%)	2(4.2%)
	不完	27(47.4%)	18(37.5%)
	耐性	26(45.6%)	28(58.3%)
EB (2.5)	感性	1(1.7%)	3(5.4%)
	不完	11(19.0%)	6(10.7%)
	耐性	46(79.3%)	47(83.9%)
EB (5.0)	感性	8(13.6%)*	20(35.7%)* p < 0.05
	不完	15(25.4%)	11(19.6%)
	耐性	36(61.0%)	25(44.6%)
INH (0.1)	感性	0	0
	不完	5(8.3%)	0
	耐性	55(91.7%)	55(100%)
INH (1.0)	感性	6(10.0%)	0
	不完	21(35.0%)	6(10.9%)
	耐性	33(55.0%)	49(89.1%)
INH (5.0)	感性	30(51.7%)*	9(16.7%)* P < 0.001
	不完	18(31.0%)	27(50.0%)
	耐性	10(17.2%)	18(33.3%)
PAS (1.0)	感性	1(1.7%)	1(1.9%)
	不完	17(28.8%)	1(1.9%)
	耐性	41(69.5%)	52(96.3%)
TH (25)	感性	4(6.9%)	3(5.6%)
	不完	33(56.9%)	14(25.9%)
	耐性	21(36.2%)	37(68.5%)
CS (40)	感性	34(57.6%)*	11(22.0%)* P < 0.001
	不完	21(35.6%)	18(36.0%)
	耐性	4(6.8%)	21(42.0%)
RFP (50)	感性	1(1.7%)	2(3.6%)
	不完	13(21.7%)	13(23.6%)
	耐性	46(76.7%)	40(72.7%)

後いつごろから排菌陰性化したかについては、表13に示すごとく、M. a. 症では1カ月後51.2%、2カ月後25.6%、3カ月後14.0%で、それまでの合計は90.7%、M. i. 症では1カ月後23.5%、2カ月後29.4%、

3カ月後14.7%で、それまでの合計は67.6%で、この成績ではM. i. 症で排菌陰性化が遅れる傾向があるものの、4カ月以後に新たに排菌陰性化する可能性は乏しいものと考えられた。

表12 初回治療群 治療1年後の排菌経過

全体	M. a. 症 n = 70	M. i. 症 n = 54
停止	28(40.0%)	22(40.7%)
少量化	10(14.3%)	7(13.0%)
再排菌	9(12.9%)	9(16.7%)
持続	23(32.9%)	16(29.6%)
71歳以上	M. a. 症 n = 20	M. i. 症 n = 20
停止	9(45.0%)	10(50.0%)
少量化	4(20.0%)	3(15.0%)
再排菌	2(10.0%)	2(10.0%)
持続	5(25.0%)	5(25.0%)
一次型	M. a. 症 n = 7	M. i. 症 n = 6
停止	4(57.1%)	4(66.7%)
少量化	0	1(16.7%)
再排菌	1(14.3%)	0
持続	2(28.6%)	1(16.7%)

表13 排菌陰性化に要した期間

	M. a. n = 43	M. i. n = 34
1 (m)	22(51.2%)	8(23.5%)
2	11(25.6%)	10(29.4%)
3	6(14.0%)	9(26.5%)
~6	2	10(29.4%)
~12	1	1

3) 再治療群における化学療法の排菌に対する効果(表14)

再治療群は、M. a. 症では15例、M. i. 症で9例みられたが、化学療法1年後に排菌停止をみたのはM. a. 症で6.7%、M. i. 症で22.2%のみであり、初回治療群に比べて成績は不良であった。

4) 経過観察のみをおこなった症例の予後(表15)

表14 排菌経過

	(再治療例, 1年後)	
	M. a. 症 n = 15	M. i. 症 n = 9
停止	1(6.7%)	2(22.2%)
少量化	1(6.7%)	1(11.1%)
再排菌	0	1(11.1%)
持続悪化	12(80.0%)	5(55.6%)
不明	1	0

表15 観察のみ例の経過(1年後)

	M. a. 症 n = 2	M. i. 症 n = 2
停止	0	0
少量化	0	0
持続	2	2

1年以上の経過を観察しえた症例は各2例であり、いずれも排菌持続していた。

5) 排菌量と治療効果の関連(表16)

初回治療群についての治療前の排菌量別に、治療1年後の排菌停止の有無を検討すると、M. a. 症では~+12例中排菌停止58.3%、++25例中排菌停止80.0%、+++~32例中排菌停止31.3%であった。M. i. 症では~+16例中排菌停止62.5%、++8例中排菌停止50.0%、+++~29例中排菌停止58.6%であり、M. a. 症では、+++以上の症例で成績が有意(P<0.05)に不良であったが、M. i. 症では排菌量による成績に差はなかった。

6) 胸部X線所見と治療効果の関連(表17)

初回治療群についての治療前の胸部X線所見別に、治療1年後の排菌停止の有無を検討すると、M. a. 症ではI+II₃型18例中排菌停止44.4%、II₂₋₁型29例中排菌停止51.7%、空洞なし22例中排菌停止63.6%、M. i. 症ではI+II₃型14例中排菌停止42.9%、II₂₋₁型26例中排菌停止61.5%、空洞なし12例中排菌停止

表16 排菌量と治療効果の検討

(初回治療, 1年後)

	M. a. 症		M. i. 症	
	排菌停止あり n = 37	なし n = 33	排菌停止あり n = 31	なし n = 23
~+	7(58.3%)	5(41.7%)	10(62.5%)	6(37.5%)
++	20(80.0%)	5(20.0%)	4(50.0%)	4(50.0%)
+++~	10(31.3%)	22(68.7%)	17(58.6%)	12(41.4%)
不明	0	1	0	1

表17 胸部X線所見と治療効果の関連

	(初回治療, 1年後)			
	M. a. 症		M. i. 症	
	排菌停止あり n = 37	なし n = 33	排菌停止あり n = 31	なし n = 23
I, II ₃	8(44.4%)	10(55.6%)	6(42.9%)	8(57.1%)
II ₂₋₁	15(51.7%)	14(48.3%)	16(61.5%)	10(39.5%)
III	14(63.6%)	8(35.4%)	8(66.7%)	4(33.3%)
不明	0	1	1	1

表18 初回治療例, 1年後の胸部X線所見の経過

	M. a. 症 n = 70	M. i. 症 n = 54
X P 改善	29(41.4%)	28(51.9%)
不変	8(11.4%)	1
悪化	31(44.3%)	19(35.2%)
不明	2	6(11.1%)

66.7%であり、両者とも進展した症例の成績が不良傾向を示すが有意差はなかった。

7) 胸部X線所見の経過(表18)

初回治療群の化療1年後の胸部X線所見の経過は表18に示すように、M. a. 症70例では改善41.4%、不変11.4%、悪化44.3%、不明2.9%で、M. i. 症54例では改善51.9%、不変1.8%、持続35.2%、不明11.1%であり、両者に差を認めなかった。

8) 排菌の経過と胸部X線所見の経過との関連(表19)

全例についての排菌の経過と胸部X線所見の経過の関連は表19に示すように、排菌停止53例中胸部X線の改善したもの73.6%、排菌持続58例中胸部X線所見も悪化したもの65.5%、反対に胸部X線所見の改善した62例中排菌停止したもの62.9%、胸部X線所見悪化した

65例中排菌持続例は58.5%と、両者に強い関連が認められた。

9) 治療方式と治療効果の関係

本研究症例の治療方式は極めて多彩であり、かつ症例の排菌量や胸部X線所見などの背景因子を考慮すると、個々の方式の治療効果を種々の因子別に検討することは症例の分散を招いて不可能と考えられたので、まず他の併用剤を無視して、ある特定の薬剤を使用した群の排菌停止率および併用薬剤数別排菌停止率を検討した。

結果は表20に示すように、各薬剤使用ありの排菌停止率は、M. a. 症ではSM 52.0%、KM 37.5%、EB 43.5%、RFP 40.7%、INH 42.0%、TH 14.3%、CS 0.0%、その他薬剤0.0%でSM使用例にやや排菌停止率が高率であったが、有意のものはみられなかった。M. i. 症ではSM 21.1%、KM 77.8%、EB 57.1%、RFP 42.6%、INH 34.8%、TH 0.0%、CS 0.0%、その他薬剤使用例なしであり、KMとEBがともに有意($P < 0.05$)に有効と考えられたが、この成績は分離菌の薬剤感受性とも一致した。

M. a. 症とM. i. 症とを合わせた成績では、SM 38.6%、KM 52.0%、EB 48.6%、RFP 41.6%、INH 38.5%、TH 12.5%、CS 0.0%、その他薬剤0.0%でEBが有意($P < 0.05$)に高率で、KMも排菌停止率が高率の傾向があった。TH、CSおよびその他の薬剤は

表19 排菌経過と胸部X線所見の経過との関連

(1年後, 手術例除く)

X P \ 排菌	停止	少量化	再排菌	持続
	<n=53>	<n=19>	<n=19>	<n=58>
改善 (n=62)	39(62.9%) <73.6%>	6	8	9(14.5%) <15.5%>
不変 (n=13)	0	4	1	8
悪化 (n=65)	11(16.9%) <20.8%>	7	9	38(58.5%) <65.5%>
不明 (n=9)	3	2	1	3

表20 既往化療なし、化療1年後の化療薬剤別の菌停止率

	<i>M. avium</i>				<i>M. intra</i>				合計				
	あり	なし	菌停止率	χ^2	あり	なし	菌停止率	χ^2	あり	なし	菌停止率	χ^2	
SM 使用	13	12	(52.0)	1.62	4	15	(21.1)	3.54	17	27	(38.6)	0.01	
	15	30	(33.3)	ns	18	17	(51.4)	*	33	47	(41.2)	ns	
KM 使用	6	10	(37.5)	0.00	7	2	(77.8)	4.43	13	12	(52.0)	1.22	
	22	32	(40.7)	ns	15	30	(33.3)	*	37	62	(37.4)	ns	
SMor 使用	19	22	(46.3)	1.08	11	17	(39.3)	0.00	30	39	(43.5)	0.38	
	9	20	(31.0)	ns	11	15	(42.3)	ns	20	35	(36.4)	ns	
EB 使用	20	26	(43.5)	0.32	16	12	(57.1)	5.14	36	38	(48.6)	4.46	
	8	16	(33.3)	ns	6	20	(23.1)	*	14	36	(28.0)	*	
RFP 使用	22	32	(40.7)	0.00	20	27	(42.6)	0.08	42	59	(41.6)	0.13	
	6	10	(37.5)	ns	2	5	(28.6)	ns	8	15	(34.8)	ns	
INH 使用	21	29	(42.0)	0.07	16	30	(34.8)	3.05	37	59	(38.5)	0.28	
	7	13	(35.0)	ns	6	2	(75.0)	*	13	15	(46.4)	ns	
TH 使用	1	6	(14.3)	1.12	0	1	(0.0)	0.04	1	7	(12.5)	1.65	
	27	36	(42.9)	ns	22	31	(41.5)	ns	49	67	(42.2)	ns	
CS 使用	0	2	(0.0)	0.19	0	1	(0.0)	0.04	0	3	(0.0)	0.72	
	28	40	(41.2)	ns	22	31	(41.5)	ns	50	71	(41.3)	ns	
その他使用	0	5	(0.0)	2.02	0	0	(—)	0.00	0	5	(0.0)	1.99	
	28	37	(43.1)	ns	22	32	(40.7)	ns	50	69	(42.0)	ns	
総使用	1	0	4	(0.0)	0	1	(0.0)		0	5	(0.0)		
	2	2	2	(50.0)	0.29	2	8	(20.0)	1.86	4	10	(28.6)	2.58
	3	25	29	(46.3)	ns	20	21	(48.8)	ns	45	50	(47.4)	ns
	4	1	7	(12.5)		0	2	(0.0)		1	9	(10.0)	
KSER	0	0	3	(0.0)	0	1	(0.0)		0	4	(0.0)		
	1	2	7	(22.2)	2.22	2	7	(22.2)	1.26	4	14	(22.2)	4.39
	2	19	23	(45.2)	ns	16	23	(41.0)	ns	35	46	(43.2)	*
	3	7	9	(43.8)		4	1	(80.0)		11	10	(52.4)	
KE 使用数	0	7	15	(31.8)	4	15	(21.1)		11	30	(26.8)		
	1	15	18	(45.5)	1.02	12	17	(41.4)	11.78	27	35	(43.5)	5.84
	2	6	9	(40.0)	ns	6	0	(100)	**	12	9	(57.1)	ns
合計	28	42	(40.0)		22	32	(40.7)		50	74	(40.3)		

* P<0.05 ** P<0.01

使用例が少なく、かつ有用性はみられなかったが、CS に対しては M. a., M. i. ともに感受性を示しているため再検討が必要と思われる。

併用薬剤数については総使用薬剤数でみると、M. a. 症では1剤0.0%、2剤50.0%、3剤46.3%、4剤以上12.5%、M. i. 症では1剤0.0%、2剤20.0%、3剤48.8%、4剤以上0.0%、両者合わせたものでも1剤0.0%、2剤28.6%、3剤47.4%、4剤以上10.0%

%と、特に関連はみられなかった。

このうちSMまたはKM, EB, RFPのうち何剤使用したかについては、M. a. 症では0剤0.0%、1剤22.2%、2剤45.2%、3剤43.8%と2剤以上併用したものに排菌停止が高い傾向がみられた。M. i. 症では0剤0.0%、1剤22.2%、2剤41.0%、3剤80.0%と併用数が多くなるにしたがって排菌停止率が高くなる傾向がみられ、両者を合わせたものでは0剤0.0%、1剤22.2%

表21 菌種別, 使用薬剤別の菌停止率

	菌種	菌停止			χ^2
		あり	なし	停止率	
EB使用	M. a.	20	26	(43.5)	0.81
	M. i.	16	12	(57.1)	ns
RFP使用	M. a.	22	32	(40.7)	0.00
	M. i.	20	27	(42.6)	ns
SM使用	M. a.	13	12	(52.0)	3.15
	M. i.	4	15	(21.1)	*
KM使用	M. a.	6	10	(37.5)	2.30
	M. i.	7	2	(77.8)	ns
SMorKM使用	M. a.	19	22	(46.3)	0.11
	M. i.	11	17	(39.3)	ns
EB・RFP使用	M. a.	12	20	(37.5)	3.23
	M. i.	14	7	(66.7)	*
EB・SM使用	M. a.	7	4	(63.6)	1.70
	M. i.	0	3	(0)	ns
EB・KM使用	M. a.	6	9	(40.0)	4.09
	M. i.	6	0	(100)	*
EB・SMorKM使用	M. a.	13	13	(50.0)	0.23
	M. i.	6	3	(66.7)	ns
RFP・SM使用	M. a.	9	9	(50.0)	1.31
	M. i.	4	12	(25.0)	ns
RFP・KM使用	M. a.	5	7	(41.7)	1.94
	M. i.	6	1	(85.7)	ns
RFP・SMorKM使用	M. a.	14	16	(46.7)	0.00
	M. i.	10	13	(43.5)	ns
EB・RFP・SM使用	M. a.	3	2	(60.0)	0.00
	M. i.	0	0	(--)	ns
EB・RFP・KM使用	M. a.	3	7	(30.0)	4.05
	M. i.	5	0	(100)	*
EB・RFP・SMorKM使用	M. a.	6	9	(40.0)	3.30
	M. i.	5	0	(100)	*

*p<0.05

%, 2剤43.2%, 3剤52.4%と併用数が多くなるにしたがって排菌停止率が高くなる傾向がみられ, 2剤では有意(P<0.05)に高率であった。

KMとEBの使用数については, M. a. 症では0剤31.8%, 1剤45.5%, 2剤40.0%と関連はみられなかったが, M. i. 症では0剤21.1%, 1剤41.4%, 2剤100%と使用数が増すにしたがって有意(P<0.01)に排菌停止率が高く, 特にKMとEBの併用例6例の全例が排菌停止していた。両者を合わせたものでは0剤26.8%, 1剤43.5%, 2剤57.1%と併用数が多いほど排菌停止率が高くなる傾向がみられた。

M. a. 症とM. i. 症の比較では, 表21に示したように, 排菌停止率は, EB使用ありではM. a. 43.5%, M. i. 57.1%, RFP使用ありではM. a. 40.7%, M. i. 42.6%, KM使用ありではM. a. 37.5%, M. i. 77.8%と, M. i. 症に高率の傾向があった。反対にSM使用ありでは, M. a. 52.0%, M. i. 21.1%, SM or KM使用ありではM. a. 46.3%, M. i. 39.3%と, M. i. 症に低率であった。

2剤併用で, EB・RFP使用ありはM. a. 37.5%, M. i. 66.7%, EB・KM使用ありではM. a. 40.0%, M. i. 100%, RFP・KM使用ありはM. a. 41.7%,

表22 菌種別抗菌停止に関する多要因分析による要因の重みづけ
partial correlation coefficient

M. a. 症								
	全体	菌量	病型	EB	RFP	KM	SM	INH
7 アイテム	0.1587	0.2878	0.0849	0.2091	0.0852	0.0626	0.2305	0.0324
6 アイテム	0.1578	0.2868	0.0828	0.2127	0.0908	0.0545	0.2310	--
5 アイテム	0.1553	0.2845	0.0806	0.2200	0.0873	--	0.2268	--
4 アイテム	0.1498	0.3000	--	0.2269	0.0889	--	0.2225	--
3 アイテム	0.1431	0.2931	--	0.2200	--	--	0.2143	--
2 アイテム	0.1018	0.3050	--	0.1575	--	--	--	--

M. i. 症								
	全体	菌量	病型	EB	RFP	KM	SM	INH
7 アイテム	0.2385	0.1276	0.0104	0.2459	0.1502	0.2202	0.0123	0.0349
6 アイテム	0.2385	0.1288	--	0.2474	0.1503	0.2250	0.0127	0.0334
5 アイテム	0.2383	0.1309	--	0.3030	0.1551	0.2444	--	0.0314
4 アイテム	0.2376	0.1278	--	0.3398	0.1570	0.2987	--	--
3 アイテム	0.2249	--	--	0.3434	0.1531	0.3102	--	--
2 アイテム	0.2063	--	--	0.3233	--	0.3131	--	--

表23 4 アイテムで分析した時のそれぞれのカテゴリー score
およびそれより算出した治療点数

M. a. 症			M. i. 症		
アイテム	カテゴリー	score	アイテム	カテゴリー	score
菌量	+++	0	菌量	+++	-0.85812
	++以下	1.7395		++以下	0
EB使用	なし	-1.4227	EB使用	なし	-2.4343
	あり	0		あり	0
RFP使用	なし	0	RFP使用	なし	-1.5771
	あり	0.5773		あり	0
SM使用	なし	0	KM使用	なし	0
	あり	1.3750		あり	2.8078

M. a. 症		M. i. 症	
EB	1.4227	EB	2.4343
SM	1.3750	KM	2.8078
RFP	0.5773	RFP	1.5771
EB・SM	2.7977	EB・KM	5.2421
EB・RFP	2.0000	EB・RFP	4.0114
SM・RFP	1.9523	KM・RFP	4.3849
EB・SM・RFP	3.375	EB・KM・RFP	6.8192

表24 sample score 別の菌停止率

M. a. 症					
sample score	菌停止		菌停止率 %	累積%	
	あり	なし		菌停止あり	菌停止なし
-2.815	0	2		0	100
-2.238	0	2		0	95.2
-1.393	1	1	1/12 (8.3)	3.6	90.5
-1.076	0	2		3.6	88.1
-0.863	0	4		3.6	83.3
-0.816	4	13		17.9	73.8
-0.499	2	2	8/23 (34.8)	25.0	42.9
-0.018	2	0		32.1	38.1
0.299	0	1		32.1	38.1
0.347	1	2	8/16 (50.0)	35.7	35.8
0.559	1	2		39.3	31.0
0.876	6	3		60.7	26.2
0.924	7	6		85.7	19.0
1.721	2	2	11/19 (57.9)	92.9	4.8
2.299	2	0		100	0

M. i. 症					
sample score	菌停止		菌停止率 %	累積%	
	あり	なし		菌停止あり	菌停止なし
-2.706	0	2		0	100
-1.987	3	10	3/15 (20.0)	13.6	93.8
-1.129	0	3		13.6	62.5
-1.128	2	6	5/18 (27.8)	22.7	53.1
-0.271	1	0		27.2	34.4
0.448	2	4		36.4	34.4
1.306	7	5	8/15 (53.3)	68.2	21.9
1.679	1	2		72.7	6.3
2.537	1	0		77.3	0
3.256	3	0	6/6 (100)	90.9	0
4.114	2	0		100	0

M. i. 85.7%, EB・SM or KM 使用ありは M. a. 50.0%, M. i. 66.7% といずれも M. i. 症に高率で、前2者では有意 ($P < 0.05$) で、特に EB・KM 使用ありの M. i. 症6例が全例排菌停止したことは、注目に値することと思われる。

反対に EB・SM 使用ありは M. a. 63.6%, M. i. 0.0%, RFP・SM 使用ありは M. a. 50.0%, M. i. 25.0% と、M. a. 症で高率の傾向があった。3剤併用では EB・RFP・SM 使用ありは M. a. 60.0%, M. i. では症例がなかったが、EB・RFP・KM 使用ありは

M. a. 30.0%, M. i. 100%, EB・RFP・SM or KM 使用ありは M. a. 40.0%, M. i. 100% と、いずれも M. i. 症に有意 ($P < 0.05$) に高率であった。

以上、一般に M. i. 症は M. a. 症に比較して EB と KM を中心として抗結核剤が有効と思われる率が高いように考えられた。

10) 多要因分析による検討

多要因分析により得られた各アイテムの partial correlation coefficient は、表22に示すように、M. a. 症では、7アイテムで計算した場合の各々のアイテムの

partial correlation coefficient は、排菌量 0.2878, SM 使用 0.2305, EB 使用 0.2091, RFP 使用 0.0852, 病型 0.0849, KM 使用 0.0626, INH 使用 0.0324 の順であり、全体としては 0.1587 であった。

以下、全体の partial correlation coefficient は coefficient のもっとも低い INH 使用を除いて 6 アイテムとして再計算すると 0.1578, 以下同様に KM 使用を除いて 5 アイテムとして再計算すると 0.1553, 病型を除いて 4 アイテムとして計算すると 0.1498, RFP 使用を除いて 3 アイテムとして計算すると 0.1431, SM 使用を除いて 2 アイテムとして計算すると 0.1018 となり、partial correlation coefficient は 3 アイテムとなるとやや低下, 2 アイテムでは急激な低下がみられ分別能が低下することが知られた。

一方、M. i. 症では 7 アイテムで計算した場合の各々のアイテムの partial correlation coefficient は、EB 使用 0.2459, KM 使用 0.2202, RFP 使用 0.1502, 排菌量 0.1276, INH 使用 0.0349, SM 0.0123, 病型 0.0104 であり、全体としては 0.2385 であった。

以下全体の partial correlation coefficient は、coefficient のもっとも低い病型を除いて 6 アイテムとして再計算すると、0.2385, SM 使用を除いて 5 アイテムとして再計算すると 0.2383, INH 使用を除いて 4 アイテムとして計算すると 0.2376, 排菌量を除いて 3 アイテムとして計算すると 0.2249, RFP 使用を除いて 2 アイテムとして計算すると 0.2063 となり、partial correlation coefficient は 4 アイテムまではほとんど同じであったが、3 アイテムとなるとやや低下し、2 アイテムでは急激な低下がみられた。

以上より、その後の分析には M. a. 症では排菌量,

EB 使用, RFP 使用および SM 使用の 4 アイテムで、M. i. 症では排菌量, EB 使用, RFP 使用および KM 使用の 4 アイテムで分析したが、M. a. 症では最も重みがあるアイテムは排菌量で治療についてのアイテムの重要性はそれほど高くなく、反対に M. i. 症では最も重みがあったのは EB 使用, 次いで KM 使用であり、排菌量の重みはそれほどではなかった。

M. a. 症および M. i. 症で上記の 4 アイテムで分析した時の各アイテムのそれぞれの category score は、表 23 に示すように、M. a. 症は、排菌量では +++ 以上は 0, ++ 以下は 1.7395, EB 使用なしは -1.4227, ありは 0, RFP 使用なしは 0, ありは 0.5773, SM 使用なしは 0, ありは 1.3750 となった。なおこの数値は大きいほど排菌停止が得やすいことを示しており、EB 使用の場合は“なし”が負数になっているので、使用なしでは排菌停止がその分だけ得難いことを示している。

M. i. 症は、排菌量では +++ 以上は -0.85812, ++ 以下は 0, EB 使用なしは -2.4343, ありは 0, RFP 使用なしは -1.5771, ありは 0, KM 使用なしは 0, ありは 2.8078 であった。使用なしと使用ありの category score の差の絶対値を仮に治療効果を現す数値とすれば、表の下の部分に示すようになり、M. a. 症では M. i. 症に比較してこれらの点数は低くなっている。

これらのそれぞれの category score を症例ごとに合計したのが sample score であり、表 24 には sample score 別の排菌停止率を示したが、M. i. 症における sample score 2.537 以上の症例の排菌停止率が高いことが目立った。また排菌停止あり群と排菌停止なし群の sample score 別累積 (%) 曲線の交点はこの分析により分類可能な症例の % を示すが、それぞれ図 2, 図 3 に

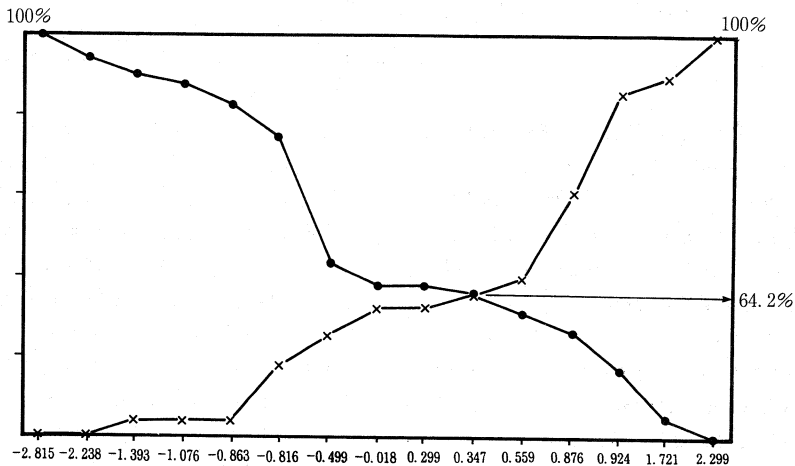


図 2 4 アイテムでの多要因分析による M. a. 症の排菌停止あり, なし群の分別

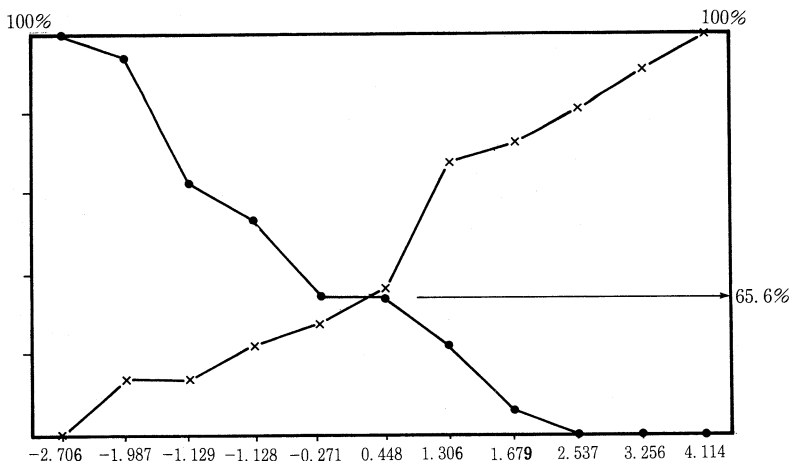


図3 4アイテムでの多要因分析による M. i. 症の排菌停止あり、なし群の分別

表25 全例について菌種、菌量、EB使用、RFP使用およびSMまたはKM使用について計算した category score および item score

アイテム	score	カテゴリー	score
菌種	0.0533	<i>M. avium</i>	0
		<i>M. intracellulare</i>	0.17377
菌量	0.1202	+++	0
		++以下	0.38691
EB使用	0.2576	なし	-0.90520
		あり	0
RFP使用	0.0944	なし	0
		あり	0.39176
SMまたはKM使用	0.1387	なし	0
		あり	0.46596

示すように M. a. 症 64.2%, M. i. 症 65.6% とやや後者が勝ったがともに高率とは言い難かった。

菌種の排菌停止率への影響を知るため、全例をまとめて菌種、排菌量、EB使用、RFP使用、SM or KM使用の5アイテムでおこなった多要因分析の結果は表25に示すごとくで、菌種の score は 0.0533 ともっとも低く、M. a. 症か M. i. 症かによっては排菌停止率はそれほど影響されないものと考えられたが、菌種の category 別にみると M. a. 0 に比較して M. i. では 0.17377 であり、やや M. i. であるほうが、排菌停止に有利のようであった。

考案

Runyon は非定型抗酸菌の分類同定を正確におこな

うには各菌種の DNA の分析が有用であると予測した⁸⁾が、近年の感度、特異度に優れた DNA Probe の開発によって比較的容易に M. a., M. i. への分類が可能となった⁹⁻¹¹⁾。また各菌種の血清型の帰属、変更も整理され⁴⁾¹²⁾、ようやく正確な M. a. 症、M. i. 症の臨床像が把握可能となったといつて過言ではない。

M. a. 症、M. i. 症の予後を占う大きな因子としてまず毒力の強さがあるが、この点に関する報告は数少ないようである。Pattisapu¹³⁾、李¹⁴⁾、Anz¹⁵⁾らの報告によると、おおむね M. a. の毒力が強いとされ、治療成績に反映されるか、否かが注目される。

本邦の MAC は、ほとんど M. i. 症とする報告¹⁶⁾もかつてみられたが、両菌種の本邦での分布は関西以西には M. i. 症が多く、関東以北では M. a. 症が多いとい

う地域差を持った分布が今回の検討で判明しており、斎藤らの報告⁴⁾と同様であった。このことは関東以北でのMACの化療成績が不良となる可能性を示唆するものともいえ、本研究を企図した問題点の一つが解明された。

従来からのMAC像の報告のうち、治療成績、画像を除いた概略像は以下のごときのものであった。すなわち男性が多く²⁾³⁾¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、年齢は60歳以上の比較的高齢層が主で²⁾³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、肺結核を主とした呼吸器疾患を基礎あるいは関連疾患として発症する例が多く²⁾³⁾¹⁷⁾⁻²⁰⁾、咳、痰などの自覚状を訴え¹⁹⁾²¹⁾、痩せた症例で、消化器疾患の合併、既往が多く¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾、癌の合併¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾が比較的多いというものであった。

このような病像と今回検討した症例での相違点は性比で、両菌種とも男女比はほぼ同じという結果であった。それ以外の検討項目である年齢、体重、身長、既往合併症、症状、排菌状況などでも両者に有意の差はなく、前記MACの概略像と各菌種のそれは、ほぼ同様であることが判明した。

次いで画像診断においては今回、結核類似型、中舌型、びまん型、プラ感染型、膿胸型に分類を試みたが、有空洞の結核類似型がともに最も多く、各菌種におけるその他の病型の比率もほぼ同様で、女性の比率が高いとされる中舌型、びまん型²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾における女性比もともに高率でほぼ同様の成績を示していた。

なお、今回の検討では中舌型、びまん型における女性比が両菌種ともかなり高いことが注目されるが、これは前述のごとく今回の症例にしめる男性比が低いことに由来するとも考えられた。したがって画像も含めた背景因子の検討では、M. a. 症、M. i. 症いずれもきわめて類似しており、改めて両菌種の近似性を印象づけるものとなった。

MACの化療に関して、小川培地の現状での評価は薬剤の選択に関する有意の情報を提供しえず、国際的比較が可能で化療成績を反映する培地が必要というものである²³⁾。しかし、今回両菌種における小川培地を使用した薬剤感受性試験を検討したところ、一部に興味ある相違が認められることが判明した。

これによるとM. a. 症ではINH 5 mcg/ml と、CSで感性例が多く、一方、M. i. 症ではEBの5 mcg/ml に有意で感性例が多く、KMでも感性例が多い傾向を示していた。斎藤はDNA Probeによって分離同定した菌株を用いてMICを測定し、M. i. 症ではM. a. 症に比較してEB、KM、RFPの感受性が高いと報告しており⁴⁾、臨床例における化療成績との関連が注目される場所である。

化療成績での初回、再化療の成績ではMACは再化療成績がおおむね不良で、初回の治療に最大限の努力を払うべきであるとする報告¹³⁾²⁴⁾²⁵⁾が多く、この両菌種

でも、ともに再化療における成績は不良であった。このなかでM. i. 症がM. a. 症に比較して成績が良好な傾向を示したことが注目されるが、症例がわずかであり結論は下せなかった。

次に排菌陰性化に至った期間では両菌種とも3カ月以内に陰性化したものが多いことはMACについての報告²⁰⁾と同様であったが、ややM. a. 症に早い傾向を認めた。薬剤の効果判定に際して3カ月以内に陰性化することを条件とする考え¹⁸⁾があるが、Davidson²⁶⁾のように6カ月を提案するものもあり、今後菌種による考慮も必要かと思われた。

また、健康な肺に発症したと考えられる一次型の化療による排菌停止率はM. a. 症で71.4%、M. i. 症で66.7%とともに良好な成績であり、排菌陰性化はともに局所での条件が大きく関与するようであった¹⁸⁾。初回化療例1年後の成績でも両菌種間ではまったく差がなく排菌陰性化率は約40%程度とMACとして筆者が報告した成績とほぼ同様で、再排菌を含めた排菌陰性化率でもM. a. 症で52.9% M. i. 症で57.4%であり差は認められない結果であった。また再排菌、持続排菌率は両菌種とも同様に45%を超えるものであり、ともに満足出来る成績とはいえないものであった。

ここまでの成績では、両菌種の背景、胸部X線像、化療成績の概略はほぼ同等と考えられるが、各菌種の化療成績を比較するにあたり、両菌種症例とも実に多種多様な化療方式が実施されており、また疾患背景も実に多彩であるため、個々の項目の2群間の有意差の検討では実状を把握できず⁶⁾、そのために今回の検討では多要因分析をも採用してさらに検討をすすめた。

これによると化療成績に影響を及ぼす因子のうち、薬剤数では両菌種ともに従来の報告と同様に、SM、KM、RFP、EBを含む多剤併用療法が有用であった²⁶⁾⁻²⁹⁾が、しかし両者を比較するとM. i. 症で薬剤の排菌陰性化に及ぼす重みづけが高く、特にKM、EBで高かった。この成績は前述の斎藤の指摘に合致するものであり、また今回小川培地での感受性成績にも準ずるものであった。一方、M. a. 症では菌量が最も大きな重みを持つ因子であり、次いでSM、EBを使用することが重要な因子であった。RFPはM. a. 症、M. i. 症ともに前記薬剤に準ずるものであることが判明し、INHの重みは両菌種ともさらに低い位置づけであった。

最近の本邦でのMACの化療成績に関する報告の中で、松田ら¹⁸⁾はMACの化療薬剤に関してSM、KM、EB、RFPが優れているとし、このうちSM+EB、KM+EBを中心とした併用療法を推奨している。また倉島ら³⁰⁾もCS、EB、Aminoglycosideを含む多剤併用療法を推奨しており、両者とも必ずしもRFPがKey drugとはならず、Banks³¹⁾、Yajko³²⁾らと同様に

INHの有用性についてはさらに乏しいと報告しており、EBに重要な位置づけをしている。この説明の1つとして Banks²⁸⁾は、EBによって細胞膜の構造が変化し他の薬剤の細胞内濃度が上昇する協調作用を強調している。

しかしながらRFPの有用性を報告するものも多く²¹⁾²⁵⁾⁻²⁹⁾³²⁾⁻³⁵⁾、表23に示したごとく、われわれの検討した薬剤の組み合わせ別でみた治療点数でもRFP単独では低いが、併用別でみるとM. a. 症ではEB・RFP 2.0, SM・RFP 1.95, SM・EB・RFP 3.38とこれら3剤併用の成績がよく、M. i. 症でもEB・RFP 4.01, KM・RFP 4.38, KM・EB・RFP 6.82と併用効果が認められている。

排菌量、EB使用、RFP使用、SMまたはKM使用による4 itemを用いた各菌種の排菌停止に関する判別適中率は、M. a. は64.2%, M. i. で65.6%と高いとはいえなかったが、この原因として症例が少なく他の排菌陰性化に及ぼす重要な因子(例えば病型³⁶⁾)がitemとして漏れていることも考えられ、今後も症例の蓄積が必要である。

排菌停止に関して菌種のitem scoreは排菌量、EB使用、RFP使用、SMまたはKM使用の各itemに比較して低い重みしかなく、菌種は治療成績に強い影響はないようであるが、Category scoreでみると、M. i. はM. a. より排菌陰性化に寄与しているようであり、予後に関してM. a. 症より比較的良好とも考えられた。関西以西での治療成績が関東以北の治療成績と比較して良好であることが事実であるとするならば¹⁾³⁾、関西以西ではM. i. 症が多いという事実、関西で治療を精力的におこなった喜多ら¹⁾は以前よりKM・EB・RFPという有用な薬剤(特にM. i. 症で)を使用していたことなどが原因とも考えられた。

今回の臨床的成績による各菌種の毒力の比較は十分とはいえない。M. i. 症で薬剤が大きな重みを持つこと、排菌量の排菌経過に及ぼす重みづけが低いということからM. i. の毒力が弱いという考えもあるが、引き続き研究が必要である。

今後両菌種は積極的に各菌種に分離同定し、今回の検討で明らかになったように菌種に応じた治療方式を選択されねばならない。特にM. a. 症では排菌量の多い症例で、より慎重な対応が必要である。

今回の研究で部分的とはいえM. a. 症、M. i. 症の各臨床像が明らかにされた。今後さらに各菌種別の治療に関して研究を進めねばならない。特にM. i. 症では治療方式の工夫の余地が大きいものと考えられ、全国規模での前向きな研究が期待される。

結 語

- 1) 全国のMAC症例をMAC迅速同定キット(Gen

-Probe[®])を用いてM. a. 症103例、M. i. 症76例に分類し、その臨床像を比較検討した。

- 2) M. a. 症は関東以北に多く、M. i. 症は関西以西に多く分布することが判明した。

- 3) 性、年齢、身長、体重、既往歴、合併症、排菌状況、発見動機、一次感染型と二次感染型の比率、症状、胸部X線像は両者で有意の差はなかった。

- 4) 小川培地を使用した薬剤感受性検査では、M. a. 症でCS、INH(5 mcg/ml)に感受性を示す症例が多い。一方M. i. 症ではEB(5 mcg/ml)に感受性を示す症例が有意に多く、またKMにも感受性を示す症例が多い傾向があり、M. i. 症での治療成績を部分的に反映するとも考えられた。

- 5) 排菌陰性化に要する期間は、両者とも3カ月以内の症例が多いが、M. i. 症では延長する症例がみられた。

- 6) 排菌陰性化に関連する因子に関し多要因分析したところ、M. a. 症では排菌量の重みづけが高く、M. i. 症では薬剤の重みづけが高いことが判明した。

- 7) 治療では両者ともにEBの重みづけが高く、M. a. 症ではSM・EB、M. i. 症ではKM・EBを含む多剤併用療法が推奨される。今回の検討した薬剤の中では両者ともRFPは前記薬剤に準じ、INHの有用性はさらに低いと考えられた。

- 8) 排菌陰性化に関し、菌種のもつ重みづけは低いが、M. a. 症に比較してM. i. 症が良好のようであった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師名古屋市立大学 山本正彦先生、同定に多大の御協力を賜った島根医科大学 斎藤肇先生、結核研究所 阿部千代治先生、統計学的検討に御協力を賜った名古屋市立大学 長谷川泰洋先生、結核研究所 森亨先生に深甚なる謝意を表します。また親切に症例を検討する機会を与えていただきました各施設の先生がたに感謝いたします。最後に結核予防会の先生がたに感謝いたします。

なお、この研究は有馬記念財団の研究助成金によった。

文 献

- 1) 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.
- 2) 水谷清二, 清田明宏, 和田雅子：非定型抗酸菌症の治療, 呼吸, 6: 968, 1987.
- 3) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究, 日胸, 36: 494, 1977.
- 4) 斎藤 肇：非定型抗酸菌, 結核, 63: 667, 1988.
- 5) 林知己夫, 村山孝喜：市場調査の計画と実際, 日刊工業新聞社, 東京, 1964.
- 6) 山本正彦：多要因分析モデルによる重症再治療例の

- 背景因子の重みづけ, および二次結核剤投与法についての考案, 結核, 45:101, 1970.
- 7) 原田泰子, 石橋凡雄, 原田 進: 非定型抗酸菌症の免疫学的研究, 結核, 65:33, 1990.
 - 8) Runyon, E H. : *Mycobacterium Intracellulare*, Am Rev Resp Dis, 95:861, 1967.
 - 9) Enns, R. K. : Clinical Studys Summary Report : The Gen-Probe Rapid Diagnostic System for the *Mycobacterium Avium* Complex.
 - 10) Drake, T. A, Hindler, J. A., Berlin, O. G. : Rapid Identification of *Mycobacterium avium* Complex in Culture Using DNA Probe s, J Clin Microbiol, 25:1442-1445, 1987.
 - 11) Baess, I. : Deoxyribonucleic Acid Relatedness Among Species of Slowly-Growing Mycobacteria, Acta path microbiol scand, 87:222-226, 1979.
 - 12) Baess, I. : Deoxyribonucleic Acid Relationship Between Different Serovers of *Mycobacterium Avium*, *M. Intracellulare* and *M. Scrofulaceum*, Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. B, 91:201-203, 1983.
 - 13) Pattisapu, R. J. and Edward III C. K. : Release of Superoxide Anion from Resident and Activated Mouse Peritoneal Macrophage Infected with *Mycobacterium intracellulare* : Am Rev Respir Dis, 130:834-838, 1984.
 - 14) 李 啓充: 抗酸菌 食能に伴うマウス腹腔マクロファージのスーパーオキシド産生および抗酸菌の細胞内増殖に及ぼすスーパーオキシドの影響, 結核, 60:23, 1985.
 - 15) Anz, W. : Vergleich von Sensitin-Testen an Meerschweinchen mit Serotyp und Huhner-virulenz bei *M. avium*-und *M. intracellulare*-Stammen, Zentralbl Bakteriologie, 215:536, 1970.
 - 16) 久世文幸, 桜井信男: 非定型抗酸菌症, 日本臨床, 45:173, 1987.
 - 17) 吉野邦雄, 草島健二, 大石不二雄: 地域病院における非定型抗酸菌症の現況, 結核, 64:747, 1989.
 - 18) 松田良信, 喜多舒彦: *M. avium*-*M. intracellulare* 症の内科的治療, 結核, 62:583, 1987.
 - 19) 山本正彦他: 非定型抗酸菌症, 新呼吸器病学, 95~99, 医学書院.
 - 20) Contreras, M. A., Cheung, D. E., Goldstein, R. S. : Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria, Am Rev Respir Dis, 137:149, 1988.
 - 21) Yeager, H., Raleigh, J. W. : Pulmonary Disease due to *Mycobacterium intracellulare*, Am Rev Respir Dis, 108:547-552, 1973.
 - 22) Davidson, P. T., Khanijo, V., Goble, M. : Treatment of Disease Due to *Mycobacterium intracellulare*, Reviews of Infectious Disease, 3:1052, 1981.
 - 23) 桜井信男: 薬剤感受性と実験的 *M. avium*-*intracellulare* 感染症を中心として, 結核, 62:578, 1987.
 - 24) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究 (第2報), 日胸, 29:106, 1970
 - 25) 東村道雄, 一山 智, 宮地卓也: *Mycobacterium avium* complex 肺感染症に対する抗結核剤の治療効果 (初回治療の治療効果), 結核, 62:403, 1987.
 - 26) Davidson, P. T. et al. : The Management of Disease with Atypical Mycobacteria, Clinical Note on Respiratory Disease, summer:3-13, 1979.
 - 27) Hinter, A. M., Campbell, I. A., Jenkins, P. A. : Treatment of pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium*-*intracellulare* complex, Thrax, 36:326-329, 1981.
 - 28) Banks, J. : Treatment of Pulmonary disease caused by opportunistic mycobacteria, Thorax, 44:449-454, 1989.
 - 29) Heifets, L. B. : Synergistic Effects of Rifampin, Streptomycin, Ethionamide, and Ethambutol on *Mycobacterium intracellulare*, Am Rev Respir Dis, 125:43-48, 1982.
 - 30) 倉島篤行, 下出久雄: *M. avium*-*intracellulare* 感染症の内科的治療, 結核, 62:585, 1987.
 - 31) Banks, J., Jenkins, P. A. : Combined versus single antituberculosis drugs on the in vitro sensitivity patterns of non tuberculous mycobacteria, Thorax, 42:838-842, 1987.
 - 32) Yajko, D. M., Nassos, P. S., Sanders, C. A. : Killing by Antimycobacterial Agents of AIDS-Derived Strains of *Mycobacterium avium* Complex inside Cells of the Mouse Macrophage Cell Line J774, Am Rev Respir Dis, 140:1198-1203, 1989.
 - 33) Wolinsky, N. : Non-tuberculous Mycobacteria and Associated Diseases, Am Rev Respir Dis, 119:107, 1979.

- 34) Anders, D. L. : The Atypical Mycobacteria : Five Year Hospital Experience and Review, Journal of MAG, 77 : 303, 1988.
- 35) Hunter, A. M., Campbell, I. A., Jenkins, P. A. : Treatment of pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium - intracellulare* complex, Thorax, 36 : 326-329, 1981.
- 36) Ahn, C. H., McLarty, J. W., Ahn, S. S. : Diagnostic Criteria for Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*, Am Rev Respir Dis, 125 : 388-391, 1982.