

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来

座長 久 世 文 幸 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学, 第 1 内科)

受付 平成 4 年 8 月 3 日

The 67th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE IN
THE PRESENT AND THE FUTURE

Chairman : Fumiyuki KUZE *

Symposists :

1. Progress in clinical microbiology of *Mycobacterium avium* complex and prospect on its future : Haruaki TOMIOKA (Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University)
2. The epidemiology of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex in Japan : Mitsunori SAKATANI (2nd Department of Internal Medicine, National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases)

Additional Comment (1) : Skin reaction test using PPD-B : Hiromichi TASAKA (Department of Bacteriology, Hiroshima University School of Medicine)

3. Clinical features of *Mycobacterium avium* complex infections
 - (1) Clinical features of the patients with "primary infection" of *Mycobacterium avium* complex : Einosuke UEDA (Department of Internal Medicine, National Toneyama Hospital)
 - (2) Clinical features of the patients with "secondary infection" of *Mycobacterium avium* complex—Radiographic pattern of progressions in the patients with and without underlying pulmonary conditions— : Eisaku TANAKA, Ryoichi AMITANI, Fumiyuki KUZE (First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)
4. Clinical features of the lung diseases due to *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* : Takeo TOYODA, Teruo AOYAGI, Hajime SAITO ** (Department of Internal Medicine, National Sanatorium Higashisaitama Hospital and ** Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University)
5. Immunological aspects of *Mycobacterium avium* complex infection : Izuo TSUYUGUCHI (Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital)

Additional Comment (2) : AIDS and *Mycobacterium avium* complex infection : Ichiro TOIDA (Japan BCG Laboratory)

* From the Department of Infection and Inflammation, First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Special Comment : Problems in the future

Masahiko YAMAMOTO (2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University)

(Received for publication August 3, 1992)

In the 66th Annual Meeting Symposium "Immunity against *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection", various immunological aspects of the infection were discussed. In this symposium, the present status of the infection in Japan was reviewed from the clinical standpoint, and the problems to be solved in the near future were discussed.

Dr. Tomioka reviewed recent advances in the clinical microbiology. Rapid isolation of mycobacteria by BACTEC 460 TB system, present status of applicability for identification of the pathogens by PCR to the clinical specimen, and three very useful tools (Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System, AccuProbe, Snap kit) of species identification, especially of *M. tuberculosis*, *M. avium* and *M. intracellulare*, were the main topics. These new systems combined, could surely give us a revolutionary changes. However, "how these systems should be combined", is still a future task. The discussions were also focussed on the necessity of non-RI system, and on difficulties of clinical diagnoses of nontuberculous mycobacterial diseases by the present criteria (based on solid media) when we use liquid media for isolation.

Dr. Sakatani reported the result of a new nation-wide epidemiological survey (1985-1990) of nontuberculous mycobacterioses. In the span of the years, the incidence of MAC infection in Japan continuously increased up to 4.53 per 10⁵ population, and the ratio to active pulmonary tuberculosis showed more steep uprise to 10.5%. His results confirmed hitherto reported evidence of a gradual but steady increase of MAC infection in Japan. As an additional comment, a result of skin reaction to PPD-B, which was newly developed from *M. intracellulare* (ATCC 19530), in healthy volunteers (18 to 53 of ages), was reported by Dr. Tasaka. Positive reaction (>10 mm of redness) rate increased with aging, but significant positive reaction rate (PPD-B>PPD_s) did not. Though cross reaction with PPD_s and the difficulty of discerning between the infection by *M. tuberculosis* and *M. intracellulare* still exist, the PPD-B was hoped for a future tool of both diagnosis and epidemiology of MAC infection.

Clinical Features of MAC infections were discussed by Dr. Ueda and Dr. Tanaka on so called "primary and secondary infection" based on the same criteria. Dr. Ueda demonstrated "primary infection" is more prevalent in female than in male with rather frequent bloody sputum, and reported scattered peripheral small nodular lesions as a characteristic radiographic finding in this group of the patients without underlying pulmonary lesions. Dr. Tanaka, in his analyses of consecutive CT findings of "primary" MAC infections, showed a common and characteristic sequence of progression from a cluster of small nodules in the periphery to those with subpleural thickening, or with thickening of the draining bronchi, or both of them, and finally to cystic bronchectatic or cavitary changes associated with collapse of the segment or the lobe. In the progressive cases of "secondary infection", the appearance of new lesions and their progressions thereafter showed the same pattern as in "primary infection".

Dr. Toyoda reported clinical analyses of the two infections caused by *M. avium* and *M. intracellulare*, identification of which are now feasible by DNA-probe tests. There was practically few significant difference in clinical features in these two infections, although *M. avium* infections are more prevalent in the eastern part of Japan and *M. intracellulare*

infections are more prevalent in the western part of Japan. One subject further to be studied shall be the differences of susceptibility to the drugs between *M. avium* and *M. intracellulare*, the latter of which was more susceptible *in vitro* to both SM and KM and less susceptible to CS in Dr. Toyoda's result.

Dr. Tsuyuguchi discussed the immunological aspects of MAC infection. Peripheral lymphocytes of the patients infected with MAC, showed depressed *in vitro* blastogenic responses to PPD_s, PPD-B and PPD-Y, the mechanism of which was demonstrated not due to impaired responsiveness to IL-2, but due to impaired IL-2 production of the lymphocytes through blocking the accessory functions (expressions of CD11 or CD14 etc) of the monocytes, by MAC and MAC-derived lipids. Dr. Tsuyuguchi suggested this MAC-induced immunosuppressive state in the patients, in turn, could facilitate the continuation and progression of the disease.

As additional comment, Dr. Toida reviewed the present status of prevalence of AIDS, focussing on MAC as one of frequent opportunistic pathogens in the patients infected with HIV, and stressed that one should be ready for the management of disseminated MAC infection, which is considered as an indicator of AIDS.

As special comment, Dr. Yamamoto emphasized two impending problems to be solved. One is, regarding MAC infection, urgent necessity of a prospective multi-institutional cooperative study to establish a standard therapeutic regimen. The other is to settle the issue of expanding Tuberculosis Prevention Law to nontuberculous mycobacterial diseases in the treatment, which was proposed by the Prevention Committee of the Japanese Society of Tuberculosis.

Key words : *Mycobacterium avium* complex (infection) disease, Epidemiology, Clinical microbiology, Clinical features, Immunology

キーワード : *Mycobacterium avium* complex (感染) 症, 疫学, 臨床細菌学, 臨床像, 免疫

シンポジスト

1. 臨床細菌学の進歩と今後の展望
富岡 治明 (島根医科大微生物・免疫学教室)
2. *M. avium* complex 症の疫学
坂谷 光則 (国療近畿中央病院第2内科)
追加発言 (1) : PPD-B による皮内反応
田坂 博信 (広島大医細菌学教室)
3. *M. avium* complex 症の臨床
(1) “一次感染型” を中心として
上田英之助 (国療刀根山病院内科)
(2) “二次感染型” を中心として
田中 栄作・網谷 良一・久世文幸 (京都大胸部疾患研1内)
4. *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症
豊田 丈夫・青柳 昭雄 (国療東埼玉病院内科)
斎藤 肇 (島根医科大微生物・免疫学教室)
5. *M. avium* complex 症の感染免疫動態
露口 泉夫 (大阪府立羽曳野病院内科)
追加発言 (2) : AIDS と *M. avium* complex 感染症
戸井田一郎 (日本 BCG 研)

特別発言：今後の問題点

山本 正彦 (名古屋市大医2内)

第66回総会シンポジウム“*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症の免疫”においては、本感染症の免疫動態の種々相が論議された。本シンポジウムでは、MAC 感染症のわが国における現状を臨床的な立場から概観し、近い将来への課題が討論された。

富岡治明氏は、臨床細菌学の最近の進歩について報告された。BACTEC 460 TB システムによる迅速分離、臨床材料からの病原菌同定についての PCR 応用の現状、臨床分離株 (特に結核菌, *M. avium*, *M. intracellulare*) の鑑別・同定に優れた有用性が認められている、Gen-Probe Diagnostic System, AccProbe, Snap kit についてが主な内容であった。これらの新しい手技を組み合わすことによって、革新的な進歩が招来されることは明らかであるが、これらの手技をどう組合せるかはなお今後の課題であることが示された。わが国における非 RI 手技導入の必要性、非定型抗酸菌症における“診断基準”(固形培地を基礎としている)に関して、液体培地を用いた場合の問題点について討論がなされた。

坂谷光則氏は、1985年から1990年にわたる全国的な非定型抗酸菌症罹患率の調査結果を報告された。この調査期間中を通して、わが国における MAC 症は年々増大傾向にあり、人口10万対4.53の罹患率に到達し、活動性肺結核に対する比率では10.5%とより顕著な増加が見られた。この成績は、現在までに指摘されている MAC 症の徐々ではあるが着実な増加を確認するものであった。

追加発言として、*M. intracellulare* (ATCC 19530) より新しく試作された PPD-B に対する健常有志者 (18~53歳) の皮内反応成績が、田坂博信氏により報告された。陽性反応 (>10mm) 率は加齢により増加したが、有意陽性 (PPD-B>PPDs) 率には、この現象は認められなかった。PPDs との交差反応のため結核菌と *M. intracellulare* の感染を区別するのになお難点はあるが、MAC 感染の診断と疫学への将来の貢献が期待される。

次に、MAC 症の臨床病像が上田英之助氏と田中栄作氏によって報告された。両氏は MAC 症における、いわゆる“一次感染型と二次感染型”について同様な基準でその病像を解析し、上田氏は“一次感染型”の発症が女性に多く、健常肺に発症した“一次感染型”の症状として咯血の頻度が高いこと、また、胸部X線像の特徴としては末梢の小結節影として発症することを示唆

された。

田中氏は、MAC 症の“一次感染型”の CT 所見の経時的解析から、その共通した特徴的な進展様式を明らかにした。すなわち、末梢の小結節群から胸膜直下の肥厚像あるいは流注気管支壁の肥厚 (あるいは両者の共存) へと進行し、ついには支配区域あるいは肺葉の虚脱をともなった囊状気管支拡張性変化、空洞性変化へと進展するというものである。また、いわゆる進行性の“二次感染型”においても、新しい病巣の出現とその進展は、多くの場合上記の“一次感染型”と同様な進展様式をとることを明らかにした。

豊田丈夫氏は、最近 DNA-probe により鑑別が容易となった、*M. avium* と *M. intracellulare* による両感染症についての臨床解析を報告された。*M. avium* 症は東日本に多く、*M. intracellulare* 症は西日本に多いが、その臨床像はほとんど差異がないことが示された。今後の課題としては、*M. intracellulare* が *M. avium* に比して SM, KM などに試験管内感受性がより高く、CS に対してはより低いという豊田氏の報告、両菌種の薬剤に対する感受性の差異を継続検討の必要があろう。

露口泉氏は、MAC 感染症の免疫学的側面について報告された。MAC 感染患者の末梢リンパ球は、PPDs, PPD-B, PPD-Y いずれに対してもその幼若化反応が試験管内において低下しており、その機序はリンパ球の IL-2 に対する反応性の低下ではなく、MAC あるいは MAC 由来のリピド分画によって単球系細胞の副機能である CD11 または CD14 等の表出がブロックされることによるもの、リンパ球の IL-2 産生抑制によることを示唆された。露口氏は、この MAC によって誘導される患者の免疫抑制状態がひいては本症の持続と進展を容易にするであろうことを示唆された。

追加発言で、戸井田一郎氏は現在の AIDS 蔓延の現状を概観され、MAC が HIV 感染患者において高率な日和見の病原体の1つであること、AIDS の指標疾患の1つである播種型 MAC 感染症に対処する心構えの必要性を指摘された。

山本正彦氏は、特別発言として緊急かつ重要な2点を指摘された。1つは、MAC 感染症に対する標準治療方式の確立のため、prospective な多施設共同研究が早急に必要なこと、もう1つは、日本結核病学会治療委員会から提案された、治療に関して、結核予防法を非結核性 (非定型) 抗酸菌症に適用拡大することについての是非の議論を決着させなければならないという2点である。

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来

1. 臨床細菌学の進歩と今後の展望

富岡 治明

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 平成4年8月3日

1. PROGRESS IN CLINICAL MICROBIOLOGY OF *MYCOBACTERIUM*
AVIUM COMPLEX AND PROSPECT ON ITS FUTURE

Haruaki TOMIOKA *

(Received for publication August 3, 1992)

Recent advance of technology in isolation and identification methods for mycobacteria, including BACTEC 460 TB System, polymerase chain reaction (PCR), DNA probe tests, etc., enabled us to perform rapid and accurate identification of mycobacterial pathogens from various clinical specimens. Our recent study revealed usefulness of BACTEC 460 TB System, on the basis of the high efficiency in detecting the organisms in sputum specimens with much shortened recovery time, as compared to the Ogawa method. Moreover, accurate identification was possible, when the diagnostic system was combined with AccuProbe test. PCR using appropriate primers specific to *Mycobacterium*, *M. tuberculosis* complex (MTC), or *M. avium* complex (MAC) is useful to detect mycobacterial organisms directly in clinical specimens in a rapid manner. By this technique, in particular nested PCR, it is now possible to detect very small number of the organisms, as few as one bacterium, in test specimen, although it is still needed to resolve some difficulties due to contaminating inhibitors in the specimens. In our nested PCR system using Mav17 and Mav18 primers specific for *Mycobacterium*, especially MAC, we found that detectable degree of DNA amplification was possible even by replacing purified DNA sample, extracted from the organisms by considerably time consuming procedures, with bacterial suspension as a DNA template, by adding about 10^4 of organisms. The three DNA probe testings, Gen-Probe, AccuProbe and SNAP kits, are useful for rapid identification of MAC, MTC, *M. kansasii* and *M. goodnae*, and consistent results were obtained by these diagnostic kits. SNAP is able to distinguish the X component of MAC from the other two types of MAC. There were found substantial differences in some biological characteristics between *M. avium* and *M. intracellulare* identified by the DNA probe tests as follows; growth at 45°C, arylsulfatase, susceptibilities to NaNO_2 and some antimicrobials (rifampicin, kanamycin, ofloxacin and cycloserine), virulence to mice, and distribution in districts of Japan.

*From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo 693 Japan.

Key words : *Mycobacterium avium* complex, *M. avium*, *M. intracellulare*, Rapid diagnosis, BACTEC System, PCR, DNA probe test

キーワード : *Mycobacterium avium* complex, *M. avium*, *M. intracellulare*, 迅速診断, BACTEC システム, PCR, DNA プローブテスト

はじめに

近年、抗酸菌の細菌学的検査法は分子生物学の進歩とともに長足な進歩を遂げつつあり、BACTEC システム、Polymerase chain reaction (PCR)、DNA プローブテストなどの新しい方法がすでに開発あるいは検討されつつある。抗酸菌、なかでも *Mycobacterium avium* complex (MAC) は、最近、米国において AIDS 患者における主要な日和見感染菌の一つとして注目されているところであり、一般に諸種抗酸菌に対して耐性であるため本菌感染症の治療は一般に困難とされている。そこで、今回は本菌を中心とした抗酸菌の臨床細菌学の現況と将来について、その迅速分離・鑑別・同定法の観点から紹介してみたい。

1. BACTEC 460 TB システム¹⁾

近年、米国では BACTEC 460 TB システム (Becton Dickinson 社) による radiometric な結核菌 (抗酸菌) 検査法が普及しつつあり、この方法は従来法よりも菌検出率・検出所要日数において優れているのみならず、菌の鑑別並びに薬剤感受性検査も容易に行うという点において推奨されている。以下、われわれの教室で行った BACTEC 法とわが国の現行法 (小川法) との比較検討成績について述べたい。

供試喀痰を 4% NaOH で約 2 分間前処理後、その 0.1 ml を 3% 小川培地に接種し、残りを 1N HCl で中和し、3,000rpm、20 分間遠心沈渣を 1.5 ml の PB に浮遊し、その 0.5 ml を BACTEC 12B バイアル並びに PANTA (polymyxin B, amphotericin B, nalidixic acid, trimethoprim, azlocillin) - POES (polyoxyethylene stearate) 加 7H12 培地 (研究室製) へ接種し 37°C で培養した。そして、BACTEC 法では ¹⁴C-palmitic acid より ¹⁴CO₂ の産生を指標とした growth index (GI) の測定、塗抹・鏡検、NAP テスト、AccuProbe テスト (*M. tuberculosis* complex, MAC probe)²⁾ を、PANTA-POES 加 7H12 培地については一定日ごとに塗抹染色標本検査を行い、塗抹陽性検体については AccuProbe テストを行った。他方、12B バイアルあるいは PANTA-POES 加 7H12 培養についてはさらに 1% 小川培地に接種し、発育菌の集落初発所要日数、集落性状、AccuProbe 反応性につ

いての検討も併せ行った。

Table 1 は、小川法、BACTEC 法、7H12 培地法での結核菌群 (MTC) および MAC の検出頻度並びに検出までの最小所要日数を示したものである。菌の検出感度は BACTEC 法で最も高く、MTC 並びに MAC では計 42 および 17 検体が培養陽性と判定された。塗抹陰性並びに陽性喀痰からの培養陽性例は BACTEC 法では各 23 および 19 検体、次いで 7H12 培地法では各 21 および 18 検体であり、いずれも小川法での各 14 および 16 検体に比べてその検出頻度は著しく高かった。

また、検出までの最小所要日数も、塗抹陰性並びに陽性検体についての平均検出所要日数は BACTEC 法では各々 11.6 および 7.5 日、7H12 培地法では各々 11.3 および 9.1 日であり、いずれも小川法での各 28.0 および 25.1 日に比べて著しく短縮され、特にこの傾向は直接塗抹陰性検体において顕著であった。

今回の検討成績から分かるように、前処理喀痰を ¹⁴C-palmitic acid 非含有の PANTA-POES 加 7H12 培地に接種し、塗抹染色標本検査により菌の発育の有無を知る方法でも、小川法よりもより優れた検出率の向上と検出所要日数の短縮をもたらすことが可能であり、これと DNA プローブテストとを併せ用いることにより、BACTEC システムにはなお及ばぬものの、現行の小川法よりも優れた抗酸菌検査法として一般検査室でも行うのではなかろうか。また、BACTEC では菌のコード形成の有無を結核菌と非結核性抗酸菌との鑑別の参考所見としているが、7H12 培地法での所見についても、BACTEC システムでの NAP 試験や、AccuProbe テストとの一致率は 98% と高かった。

なお、今回の 134 検体から分離同定された MAC 17 株について、その分離状況、生物学的性状などについてみると、検出までの所要日数は BACTEC 法では 3~10 日 (平均 5.0 日)、また 7H12 培地法では 3~10 日 (平均 5.6 日) で、小川法での 19~42 日 (平均 25.5 日) に比べて著しく短く、いずれの検体からの分離菌も NAP 抵抗性、cord 形成 (-)、集落は smooth-nonphotochromogenic, MAC プローブ反応陽性であった。

以上、BACTEC システムでは臨床検査材料から抗酸菌を迅速かつ高頻度に分離し、鑑別することが可能であるが、本検査システムには、わが国では処理の困難な放射性同位元素 (¹⁴C) が用いられているため、一般検査

Table 1 Isolation of Mycobacteria from 134 Sputum Specimens by 3% Ogawa, BACTEC460 TB and 7H12 Methods

Method	Number of positive specimens			Days required for detection of bacterial growth		
	Smear Negative	Smear Positive	Total	Smear Negative	Smear Positive	Total
<i>M. tuberculosis</i> complex				[14 sputa]	[15 sputa]	[29 sputa]
3% Ogawa	14 (10.4%)	16 (11.9%)	30 (22.4%)	28.0 (21~49)	25.1 (17~49)	26.5 (17~49)
BACTEC	23 (17.2%)	19 (14.1%)	42 (31.3%)	11.6 (5~21)	7.5 (3~17)	9.4 (3~21)
7H12 medium	21 (15.5%)	18 (13.4%)	39 (29.1%)	11.3 (5~21)	9.1 (3~21)	10.1 (3~21)
<i>M. avium</i> complex				[6 sputa]	[7 sputa]	[13 sputa]
3% Ogawa	6 (4.5%)	7 (5.2%)	13 (9.7%)	26.8 (21~42)	25.4 (19~42)	26.1 (19~42)
BACTEC	9 (6.7%)	8 (6.0%)	17 (12.7%)	5.0 (3~10)	3.3 (3~5)	4.1 (3~10)
7H12 medium	8 (6.0%)	8 (6.0%)	16 (11.9%)	5.8 (3~10)	3.6 (3~5)	4.6 (3~10)

室への導入は困難であろう。したがって、将来、非放射性 BACTEC システムの開発が望まれるところであり、現在その開発が進められつつあるが、その成果が期待される。

2. PCR

Saiki ら³⁾ によって開発された PCR 法を抗酸菌の検出・同定に応用しようとする試みがここ 2, 3 年盛んに行われており、抗酸菌属に特異的な primer 264 (Boddinghaus ら, 1990), primer MtbA・B (Patel ら, 1990), primer TB1・2 (Hance ら, 1989), primer P1・2 (Hartrkeerl ら, 1989), 結核菌群に特異的な primer MT1・2 (Sjobring ら, 1990), primer ISTB2・7 (Thierry ら, 1990), primer A・D (Hermans ら, 1990), 結核菌に特異的な primer PT1・2 (Portillo ら, 1991) を用いての、培養菌のみならず喀痰などの臨床材料からの抗酸菌の直接検出あるいは同定についての報告が散見される。また、MAC に特異的なプライマーとしては、Fries ら⁴⁾ の作成した primer MAV22 があるが、これを用いた PCR で増幅される DNA 断片は鎖長が短く (91 bp), nested PCR には適さず、新たなプライマーの開発が望まれる。

わが国における抗酸菌の PCR の報告についてみると、永井らの dna J 遺伝子や 19kD 抗原遺伝子の塩基配列に基づいて作成したプライマーを用いた一連の研究があり⁵⁾, また山崎ら⁶⁾ や古賀ら⁷⁾ の PCR-RFLP や nested PCR 法を用いての成績は、本総会シンポジウム I 「抗酸菌感染症の迅速診断法」あるいは一般講演に

おいて報告されたところである。

これらのプライマーを用いた PCR により喀痰などの臨床材料から抗酸菌を直接検出し、あるいは同定する試みについては、検体中の阻害物質の混在により、nested PCR を利用したとしても、感度並びに反応の安定性の点において未だ十分に満足すべきものが得られているとは言いがたい。また、もう一つの問題点としては DNA の抽出・精製操作は一般検査室レベルではかなり複雑なものであり、より簡易化が必要と思われる。

この点について、今回われわれは、DNA 抽出に代えて、最近 Fries ら⁸⁾ が報告した方法に準じて、菌液そのものを DNA template とした諸種抗酸菌 DNA の PCR を試みた。

Table 2 は primer MT1・2 (Sjobring ら, 1990) を用いて、小川培地上培養菌よりの OD_{540nm} = 0.1 の菌液の各 100 μl ずつを DNA template として反応系に加えて行った場合の PCR (94°C, 1分; 55°C, 2分; 72°C, 2分; 33 サイクル) の成績を示したものであるが、結核菌群に特異的な DNA 増幅が認められている。この場合、1~10 μl の菌液の添加でも ethidium bromide 染色で十分に検出可能な DNA の増幅が行われることが分かった。また、SMT3・4 (Shanker ら, 1990) や MAV17 A・B (Fries ら, 1990) などの他のプライマーを用いての PCR でも、良好な DNA の増幅が可能であった。また、MAV17 A・B 並びにわれわれがデザインした MAV18 A・B の両プライマーを用い、MAC N-250 株の菌液を DNA template として nested PCR を試みたところ、1st PCR を 15 サイクルに、

Table 2 Amplification of Various Mycobacterial DNAs by PCR Using Bacterial Cells as a Template and MT1, 2 Primers

Species	Strain	DNF amplification
DNA (-), primer alone		
<i>M. tuberculosis</i>	H ₃₇ Rv	+
	Aoyama B	+
	Shigeyama	+
<i>M. africanum</i>	TC 8	+
	TC 66	+
	TC 84	+
		+
<i>M. bovis</i>	Ravenel	+
	D-4	+
	Denken	+
<i>M. kansasii</i>	P 1	-
	P 18	-
<i>M. marinum</i>	B-913	-
<i>M. simiae</i>	54	-
<i>M. asiaticum</i>	27	-
<i>M. scrofulaceum</i>	ATCC 19275	-
	ATCC 19981	-
<i>M. gordonae</i>	ATCC 19277	-
	ATCC 23283	-
<i>M. avium</i>	Kirchberg	-
	N-250	-
<i>M. intracellulare</i>	N-383	-
	N-384	-
<i>M. xenopi</i>	ATCC 19276	-
<i>M. gastri</i>	W462	-
<i>M. nonchromogenicum</i>	318	-
<i>M. terrae</i>	W-168A	-

Table 3 Our Previous Results on Gen-Probe Rapid Diagnostic System for the MAC

1. High sensitivity and specificity.
2. 10⁶ of organisms and those after long storage give sufficient reaction.
3. The existence of the MAC lacking in reactivity with *M. avium* or *M. intracellulare* probe.
4. Differential characteristics between *M. avium* and *M. intracellulare* identified by Gen-Probe test.
5. Serovar 1~6, 8~11, 21; *M. avium*. Serovar 7, 12~20, 25; *M. intracellulare*.
6. Differential distribution pattern of *M. avium* and *M. intracellulare* in various districts of Japan.

2nd PCR を 25 サイクルに設定した場合には、OD = 0.1 の菌液 0.1 μl (10⁴ CFU) までの DNA 増幅が可能であった。

現在、われわれも MAC に特異的な primer を検索中であるが、これらの primer を用いて、上述の簡易な方法による nested PCR を迅速培養法 (BACTEC システムあるいは 7H12 培養法) と組み合わせることによって、MAC の迅速同定が可能になるものと思われる。

3. DNA プローブテスト

M. avium と *M. intracellulare* とは極めて近似し

た諸性状を示し、通常の培養・生化学的方法では両者を明確に鑑別することは困難である。近年、米国で *M. avium* 並びに *M. intracellulare* に特異的な ¹²⁵I-標識 DNA プローブ (Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System) 並びに acridinium ester 標識の AccuProbe が Gen-Probe 社で、また alkaline phosphatase 標識の非放射性 DNA プローブである SNAP が Syngene 社で開発されており、これらのうちすでにわが国でも入手可能なものもあり、MAC の迅速同定における有用性についてはわれわれ⁹⁾⁻¹³⁾をはじめ多くの研究者により相次いで報告されている。

Table 3 は、われわれの教室においてこれまでに得られた MAC の Gen-Probe を用いての MAC の解析成績を一括表示したものであるが、Table 4 にも示すように、Gen-Probe で同定された *M. avium* と *M. intracellulare* とは、45°C の発育能、arylsulfatase、亜硝酸感受性、2, 3 の抗菌剤に対する感受性¹⁴⁾、マウスに対するビルレンス、Schaefer の血清型 (MAC 1 ~ 28 血清型) を異にした。

Table 5 は、Gen-Probe と AccuProbe を用いての MAC 臨床分離株の同定成績を比較したものであるが、両者はよく符合するものであることが分かった。Table 6 は、Gen-Probe テストでは *M. avium* および *M. intracellulare* のいずれとも明確に同定しえなかった MAC 菌株を SNAP テストで同定した成績を示したものであるが、いずれの株も *M. avium*, *M. intracellulare* 特異 Gen-Probe 並びに AccuProbe とは反応せず、SNAP のプローブ X とのみ反応し、X component MAC と同定された。また、表は省略したが、血清型 22~24, 26~28 の Gen-Probe に反応しない MAC 菌株はすべて X component MAC であった。

先に Saito ら⁹⁾ は、わが国の MAC 症患者より分離され Gen-Probe テストで *M. avium* または *M. intracellulare* と同定された MAC は地理的分布を異にすることを報告した。この際供試した MAC 菌株に加うるにその後新たに分与を受け、主として SNAP で同定した MAC 症患者由来の MAC 菌株計 398 株の由来地域を調べたところ、先の報告と同様、東日本には *M. avium* が多く、西日本には *M. intracellulare* が多い傾向のあることが分かった。これを血清型別にみると、東日本では 1, 8, 16 型の順に、また西日本では 16, 14, 43 型の順に多いことが明らかにされた。

Gen-Probe, AccuProbe, SNAP には MAC 特異的プローブのみならず、結核菌群, *M. kansasii* さらには *M. gordonae* に対するプローブも開発されている。Table 7 は結核菌群プローブの特異性についての検討成績を示したものであるが、限られた菌株についてはあるが、いずれのプローブも優れた特異性を有してい

Table 4 Comparative Characteristics of *M. avium* and *M. intracellulare* Isolates Identified by DNA Probe Test

Biological Characteristics	Reference No.	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>	
		No. of strains	% Strains showing :	No. of strains	% Strains showing :
Growth at 45°C	9	84	60	81	0
Arylsulfatase	11	21	0	22	100
Susceptibility to :					
NaNO ₂ (3mg/ml)	*	72	93	59	3
Rifampicin (6.25µg/ml)	14	40	50	58	0
Kanamycin (6.25µg/ml)	14	40	93	58	64
Ofloxacin (12.5µg/ml)	14	40	35	58	69
Cycloserine (25µg/ml)	14	40	45	58	83
Virulence to mice :	*	<i>M. avium</i> < <i>M. intracellulare</i>			
Serovars :	10	<i>M. avium</i> : 1~6, 8~11, 21 <i>M. intracellulare</i> : 7, 12~20, 25			

* Manuscript submitted.

Table 5 Identification of Disease-associated *M. avium* Complex Strains Isolated in the Districts from Kanto to Kyushu by Gen-Probe and AccuProbe Diagnostic Kits

Species	Number of strains	Gen-Probe test (% Hybridization)		AccuProbe test (Gross RLU)	
		Probe		Probe	
		<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
<i>M. avium</i>	20	52.6 (46~59)	2.3 (0.9~6.8)	417, 434 (47, 066~550, 560)	1, 391 (797~3, 550)
<i>M. intracellulare</i>	33	4.4 (1.2~9.8)	44.0 (35~52)	1, 687 (872~4, 028)	375, 032 (83, 292~470, 791)

Table 6 Identification of *M. avium* Complex Strains Showing Negative or False Negative Reactivity in Gen-Probe Test, by AccuProbe and SNAP Tests

Strain	Gen-Probe test (% Hybridization)			AccProbe test (RLU)			SNAP test			
	Probe		Identi- fication	Probe		Identi- fication	Probe			Identi- fication
	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>		<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>		A	I	X	
N-400	15.4	4.0	<i>M. avium</i> ?	360	255	?	-	-	+	MAC
N-406	14.4	5.6	<i>M. avium</i> ?	228	246	?	-	-	+	MAC
N-417	13.6	9.4	<i>M. avium</i> ?	1, 576	842	?	-	-	+	MAC
N-420	16.8	8.5	<i>M. avium</i> ?	926	808	?	-	-	+	MAC
N-428	22.2	11.2	<i>M. avium</i> ?	3, 723	2, 538	?	-	-	+	MAC
N-761	3.6	4.7	?	2, 089	2, 399	?	-	-	+	MAC
N-773	2.8	2.6	?	1, 980	2, 287	?	-	-	+	MAC
N-906	2.1	2.9	?	1, 583	1, 818	?	-	-	+	MAC
N-926	2.5	2.4	?	1, 542	1, 075	?	-	-	+	MAC

Table 7 Identification of *M. tuberculosis* Complex by Gen-Probe, AccuProbe and SNAP Tests

Species	Number of strains	Gen-Probe test (% Hybridization)		AccuProbe test (Gross RLU)		SNAP test	
		Probe		Probe		Probe	
		<i>M. tuberculosis</i> complex	<i>M. avium</i> complex	<i>M. tuberculosis</i> complex	<i>M. avium</i> complex	<i>M. tuberculosis</i> complex	<i>M. avium</i> complex
<i>M. tuberculosis</i>	10	27.1~51.9 (47.5) ^{a)}	1.0~2.5 (1.5)	194,123~571,745 (493,404)	825~4,117 (2,276)	+	-
<i>M. bovis</i>	7	41.9~48.2 (44.5)	1.0~1.8 (1.4)	445,584~477,703 (465,791)	1,509~2,164 (1,750)	+	-

^{a)} The mean value.

るものようである。また、表には示さなかったが、*M. kansasii* および *M. gordonae* プローブでも同様にすぐれた特異性がみられており、これらの菌種の迅速同定に有用と思われる。

以上、現在までに開発されている DNA プローブ同定キットにより MTC, MAC, *M. kansasii*, *M. gordonae* などの迅速同定が可能であり、BACTEC システムと組み合わせることにより、迅速・正確にこれら菌の診断が可能となるものと思われる。AccuProbe や SNAP キットは感度では Gen-Probe に比べてやや劣るものようであるが、非放射性プローブという点で一般検査室での今後の普及が期待される。また、最近、Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) を用いての結核や *M. kansasii* 症の疫学的調査が行われているが、MAC 感染症についてもこの方面の研究が興味のもたれるところである。

結 語

M. avium complex の細菌学の現況と今後の展開について主としてわれわれの教室の成績を中心に概説した。遺伝子工学の導入に伴い、抗酸菌の分離・同定法の最近の進歩には目覚ましいものがあるが、今後はこれらの手法を用いての一般検査室でも容易に行いうる抗酸菌感染症の新しい診断法のシステム化が必要であろう。

謝 辞

ご指導、ご校閲頂いた恩師 斎藤 肇教授に深謝します。

文 献

- Siddiqi SH (斎藤肇監修): BACTEC 460 TB System, 抗酸菌迅速検査装置, 日本ベクトン・ディッキンソン, 1991.
- Arnold LJ Jr, Hammond PW, Wiese WA, et al. Assay formats involving acridinium-ester-labelled DNA probes. Clin Chem. 1989; 35: 1588-1594.
- Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia, Science, 1985; 230: 1350-1354.
- Fries JWU, Patel RJ, Piessens WF, et al. Genus- and species-specific DNA probes to identify mycobacteria using the polymerase chain reaction. Mol Cell Probes. 1990; 4: 87-105.
- 永井良三, 竹脇俊一, 和田昭仁: 抗酸菌検出への応用, 実験医学. 1990; 8: 1188-1191.
- 山崎利雄, 中村玲子: PCR (polymearase chain reaction) 法による抗酸菌の検出とプライマーの検討, 結核. 1992; 67: 275-276.
- 宮崎義継, 古賀宏延: Polymerase chain reaction (PCR) を用いた結核診断, 化学療法の領域. 1992; 8: 52-57.
- Fries JWU, Patel RJ, Piessens WF, et al. Detection of untreated mycobacteria by using polymerase chain reaction and specific DNA probes. J Clin Microbiol. 1991; 29: 1744-1747.
- Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by using DNA probes. J Clin Microbiol. 1989; 27: 994-997.
- Tomioka H, Sato K, Saito H, et al. Susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* to various anti-

- bacterial drugs. *Microbiol Immunol.* 1989 ; 33 : 509-514.
- 11) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. Identification of various strains of *Mycobacterium avium* complex by using DNA probes specific for *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *J Clin Microbiol.* 1990 ; 28 : 1694-1697.
 - 12) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al. Arylsulfatase activity for differentiating *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *J Clin Microbiol.* 1990 ; 28 : 2104-2106.
 - 13) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇 : DNAプローブテストによる *Mycobacterium avium* complex の同定とその地理的分布, 結核. 1991 ; 66 : 739-746.
 - 14) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇 : 諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の感受性, 結核. 1991 ; 66 : 489-492.

第 67 回総会シンポジウム

III. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来2. *M. avium* Complex 症の疫学

坂谷 光 則

国立療養所近畿中央病院第 2 内科

受付 平成 4 年 8 月 3 日

2. THE EPIDEMIOLOGY OF PULMONARY DISEASE CAUSED BY
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX IN JAPAN

Mitsunori SAKATANI*

(Received for publication August 3, 1992)

The number of the patients of active lung tuberculosis and nontuberculous lung mycobacteriosis (NTM) admitted to the 97 sanatoriums in Japan were studied. The number and the prevalence rate of tuberculosis did not decrease during the years from 1985 to 1990, indicating the prevalence rate of 43.1 in 1990 per 100,000 population. Nevertheless, the number of NTM has gradually increased in these 6 years. The prevalence rate of NTM and pulmonary *M. avium* complex disease (MAC) calculated were 4.18 and 2.46 in 1985, increasing to 6.90 and 4.53 in 1990. Consequently, annual number of the patients newly infected with MAC was suspected to be approximately 5500 in 1990 in Japan. These infections occurred principally in South-West of Japan in the previous years, and were not so common in northern part of Japan. However, a remarkable increase in the number and the prevalence rate of MAC infection has also been noted in northern part of Japan in these 6 years. The number of MAC patients distributed equally in both sexes and the average age was 67 years. The 60 % of the patients had some underlying diseases.

Key words : Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex infection

キーワードズ : 非定型抗酸菌症, *M. avium* complex 症

緒 言

本邦の *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の患者数の年次変化や地域差に関しては、国療非定型抗酸菌症共同研究班の報告をはじめ、幾つか存在^{1)~3)}す

るが、全国を網羅したものは少ない。北米^{4)~8)}においては、臨床的に既に結核症と同等もしくはそれ以上の重要性を持ち、AIDS に合併する例が多いことから最近再び重要視されてきたために、本邦でも関心が高まってきており、正確で詳細な疫学的調査が必要になってきてい

*From the 2nd Department of Internal Medicine, National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases, Sakai, Osaka 591 Japan.

ると考えられる。ここ数年間の実態を調査することを目的として、不完全ながら全国的規模のアンケート調査を実施し、分析検討したので報告する。

研究方法

研究対象は、1985年1月1日から90年12月31日までの6年間に、全国の結核療養施設に新たに入院した非定型抗酸菌(AM)症患者である。各種資料から結核診療の実績があるとされている211の国公立の療養所を選び、その施設の呼吸器疾患担当医に依頼し、上記の期間内の各年次における菌種毎の抗酸菌症の新入院患者数を調査報告して頂いた。患者数の多いいくつかの施設からは、2次調査によって各患者の性別・入院時年齢・基礎疾患についても追加調査報告して頂いた。

肺非定型抗酸菌症の診断基準は「国療共研診断基準」⁹⁾によることとし、非定型抗酸菌症の発生率計算の基礎になる肺結核罹患率は各年の厚生省統計¹⁰⁾を利用した。

表1 年次別抗酸菌症例数および比率

年次	活動性 肺結核症(T)	AM症(A)	MAC症(M)	A/T	M/T	M/A
1985	2780	265	157	0.095	0.056	0.59
1986	2930	322	200	0.110	0.068	0.62
1987	3390	430	284	0.127	0.084	0.66
1988	4080	442	298	0.108	0.073	0.67
1989	4020	507	341	0.126	0.085	0.67
1990	3470	555	363	0.160	0.105	0.65

結果

調査を依頼した全211施設のうち97施設から回答(46%)を得たが、回答率は西南日本で高く(四国・九州・沖縄地方57%, 近畿・中国地方57%, 東海・北陸地方58%), 東北日本では少し低率(北海道・東北地方36%, 関東・甲信越地方41%)を示した。

調査した6年間に上記97施設において初めて入院治療した非定型抗酸菌(AM)症, MAC症および活動性肺結核症患者数および比率を, 表1に示す。また図1に, 全国を5つの地域に分けて, AM症およびMAC症発生数の年次変化をグラフで示した。菌種が明らかではないAM症も全例数に含めて表示した。

1985年には全AM症は265例, うちMAC症は157例(59%)であり, 結核(2,780例)に対する比率は5.7%であった。1990年には, 全AM症は555例となり, MAC症は363例(65%), 対結核(3,470例)比率は10.5%であるが, この間AM症・MAC症数は年々増加し, 対結核比も着実に高くなってきている。MAC症の全AM症に占める比率は, 変動があるものの, 60%から70%の間でほぼ一定しているように見える。

MAC症発生数の地域差は, 図1に明らかのように, 関東・甲信越, 近畿・中国, 四国・九州・沖縄地方では各地域で年々増加してきており, 特に近畿・中国地方でその傾向が著しく, 例数も多い。東海・北陸地方では患者数の増加が鈍っているように見えるが, 原因は不明である。北海道・東北地方では, 他の地域に比較して例数

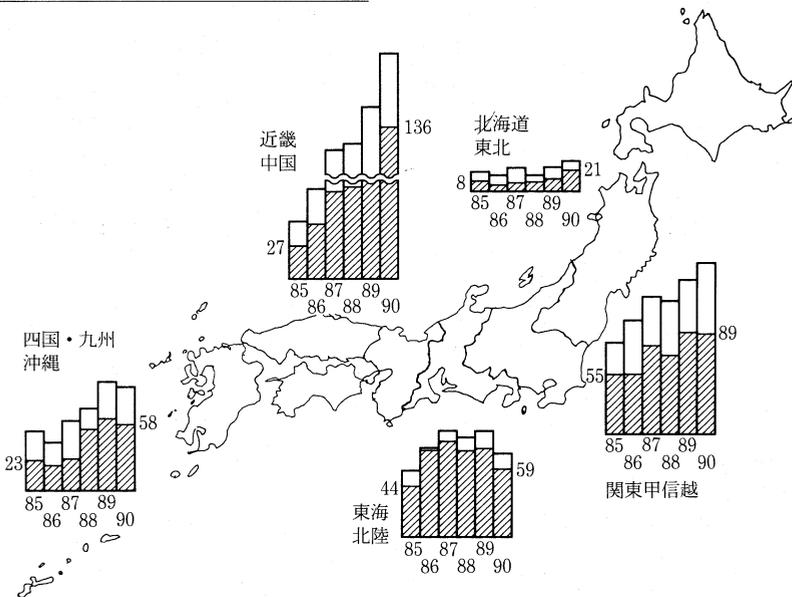


図1 各地域別のAM症およびMAC症の入院患者数年次変化 (棒グラフの高さがAM症例数, 斜線部分はMAC症例数を表す)

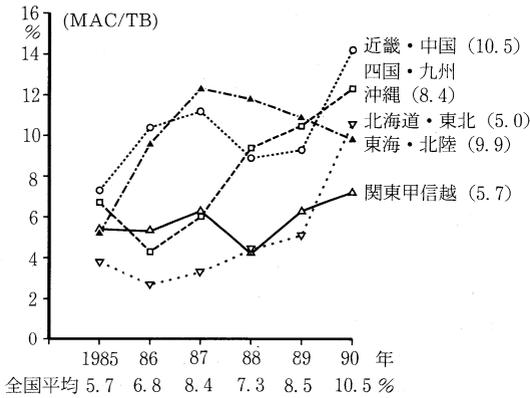


図2 各地域別のMAC症例数の活動性肺結核患者数に対する比率年次変化(カッコ内の数字は6年間の平均値)

表2 年次別抗酸菌症発生率(対人口10万人)

年次	活動性肺結核症 (t)	AM症 ^{a)}	MAC症 ^{m)}
1985	44.0	4.18	2.46
1986	42.6	4.19	2.90
1987	42.6	5.41	3.58
1988	40.7	4.40	2.97
1989	44.3	5.58	3.77
1990	43.1	6.90	4.53

a) = t × 表1のA/T m) = t × 表1のM/T

表3 MAC症833例の内訳

MAC症	症例数	年齢
(基礎疾患あり 60.1%)	男性	436 66.2±0.6
	女性	447 67.7±0.6
<i>M. kansasii</i> 症 (基礎疾患あり 38.4%)	男性	143 52.9±1.3
	女性	13 60.2±4.1

が極端に少ないものの、やはり着実に増加してきており、最も低値であった対結核比率(1985年, 3.8%)も最近では急速に上昇し、1990年には10.6%と全国平均値にほぼ一致するまでになった(図2)。1990年で対結核比率が最も高いのは近畿・中国地方(14.2%)、最も低いのは関東・甲信越地方(7.2%)であった。

厚生省発表の結核統計を計算の基礎にして、AM症およびMAC症の発生率を概算したが、表2に示すように、活動性肺結核罹患率を基準にとれば、MAC症の発生率の年々増加は明らかである。1990年には全AM症が6.90、MAC症が4.53となり、両者ともに6年間の最高値を示している。二次調査で回収できたMAC症833例および*M. kansasii*症156例についての簡単

な分析結果を表3に示す。MAC症では男女ほぼ同数で、ともに平均年齢は70歳に近く、約60%の症例が何らかの呼吸器基礎疾患を有する、いわゆる二次性肺MAC症であった。肺外MAC症として今回の調査(1985年以降)では全身播種型感染例が3例報告された。

考 察

国療共同研究班の長年にわたる研究結果からも、小さな変動はあるものの、MAC症の罹患率が年々上昇してきていることは明らかであった。今回の調査は、研究班とは別の、対象施設をできるだけ多くとったアンケート調査であるが、共同研究班からすでに報告のある1988年以降も、その上昇傾向が続いていることが明らかとなった。

1985年から88年の4年間についての数値の細部が国療共同研究班の報告とは異なっているが、対象施設が異なり、調査範囲を拡大したことによる差異であろう。1987年の急増や88年の下降は両者ともにみとめられている。

1985年にはMAC症の対結核比率が5.7%で、活動性肺結核罹患率が44.0であるから、MAC症の発生率は2.46であったが、その後は毎年直線的に上昇し、1990年には対結核比率が10.5%となった。同年の結核罹患率は43.1でほぼ横ばいであるが、MAC症の発生率は4.53となる。

結核患者発生数がほぼ5万3,000人¹⁰⁾であることから、MAC症の患者発生数は約5,500人と推定される。患者数には地域差があり、結核同様に西南日本に多く、東北日本に少ない傾向が認められるが、特に北海道・東北地方では、これまでまれな疾患とされていたのが事実であろう。

しかし近年の患者数の増加は各地域ともに認められ、北海道・東北地方においても患者数こそ未だ少ないものの、対結核比率の上昇には著しいものがあり、1990年には全国平均(10.5%)とほぼ同率となった。近畿・中国地方および九州・四国・沖縄地方では、患者数増加のみならず対結核比率も著しく高い。このような地域差を生じている原因については未だ不明であり、環境における細菌分布の調査を含め、今後に残された研究課題である。

周知のごとく、各療養所には、所在する行政単位を越えた診療圏からの患者が入院していることも多い。したがって、患者住所地での登録を基にした結核統計と同様の、府県別のMAC症患者数や発生率の計算は不正確にならざるを得ないと思われるので、今回はあえて解析をさけた。

結 論

1985年以降の本邦における肺 MAC 症例の数および活動性肺結核例に対する比率は、ともに年々増加上昇を示している。発生率は、人口10万対で1985年には2.46であったが、1990年には4.53となり、患者発生数は約5,500人と推定された。患者数は西南日本に多く、北東日本で少ないのであるが、従来は発生がまれとされてきた北海道・東北地方でも患者数の増加は明らかであり、対結核比率はすでに全国平均の10.5%に達している。症例の男女比はほぼ同等であり、平均年齢が67歳、60%の症例が何らかの基礎疾患を有していた。

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．1991；66：651.
- 2) Tsukamura M, Kita N, Simoide H, et al. Studies on the Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis in Japan. Am Rev Respir Dis. 1988；137：1280.
- 3) 山本正彦：我が国における非定型抗酸菌症の現状，結核．1985；60：495.
- 4) Isaac-Renton J, Allen EA, Chao CW, et al. Isolation and geographic distribution of Mycobacterium other than *M. tuberculosis* in British Columbia, 1972-1981. Can Med Assoc J. 1985；133：573.
- 5) O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Am Rev Respir Dis. 1987；135：1007.
- 6) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989；321：863.
- 7) American Thoracic Society：Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990；142：940.
- 8) Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1991；143：1381.
- 9) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準，結核．1985；60：51.
- 10) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室：「結核の統計」，財団法人結核予防会，東京，1985，1986，1987，1988，1989，1990.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来

追加発言 (1) : PPD-B による皮内反応

田坂博信

広島大学医学部細菌学教室

受付 平成4年8月3日

Additional Comment (1) : SKIN REACTION TEST USING PPD-B

Hiromichi TASAKA *

(Received for publication August 3, 1992)

Inapparent infection caused by *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex was examined in healthy persons by skin reaction tests using purified protein derivatives of *M. intracellulare* ATCC 19530 (PPD-B). Skin reaction to PPD-B was evaluated as positive, as it was for PPDs, when the diameter of the reaction (redness) was 10 mm or more, and it was evaluated as significantly positive when the reaction was the same or larger than that to PPDs.

Examination of 379 volunteers (ages 18-53, one female only) from the Kaitaichi Station, Ground Self-Defence Force gave the following positive and significantly positive rates by age respectively : 12.8 % and 10.3 % for ages 18-19, 25.8 % and 9.0 % for ages 20-29, 39.7 % and 12.8 % for ages 30-39, and 51.2 % and 15.5 % for ages 40-53, and the rates were 32.7 % and 11.1 % for all ages combined. The positive rates to PPDs, on the other hand, were 33.3 % for ages 18-19, 65.7 % for ages 20-29, 91.0 % for ages 30-39, and 95.2 % for ages 40-53, and the rate was 74.1 % for all ages combined.

The PPD-B positive rate increased with age from 12.8 % at 18-19 years of age to 51.2 %, but the significantly positive rate showed no significant increase. Evaluation to PPD-B and PPDs were both positive, because of the difficulty of determining clearly whether the cause was *M. tuberculosis* and *M. avium* complex infection or cross reaction of skin reaction to PPDs and PPD-B.

Key words : PPD-B, *Mycobacterium avium* complex

キーワードズ : 非定型抗酸菌ツベルクリン, 非定型抗酸菌症

* From the Department of Bacteriology, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734 Japan.

緒言

結核菌用の purified protein derivatives (PPD) が、結核感染の有無の診断薬として広く用いられていることは周知の事実である。非定型抗酸菌感染症が増加するに従い¹⁾、非定型抗酸菌用の PPD を同様の目的に使用したいという要望は強いと聞いていたが、非定型抗酸菌用の PPD は市販されていないし、またわが国では試作にも成功していなかったため要望に応えられていない。米国においては 1950 年代から非定型抗酸菌-PPD を用いた疫学調査²⁾、抗酸菌感染者の鑑別診断への応用などの報告^{3)~7)}がある。わが国でも非定型抗酸菌-PPD の試作が試みられたことはあったらしいが、分注後、凍結乾燥された非定型抗酸菌-PPD はほどなく潮解し力価の低下を来したため実用化されなかったと聞いている。

松島敏春氏(川崎医大内科)から強い要請を受けた著者は、*Mycobacterium kansasii* および *M. intracellulare* の PPD の試作を試み、凍結乾燥後に潮解しない安定した製品を得ることに成功した。生物学的な力価測定は、国立予防衛生研究所細胞免疫部との共同研究により PPDs と同様に非定型抗酸菌感染症の診断薬としての有効性を示唆する動物実験の成績を得た。

この度、健康者の *M. avium*-*M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) 感染状況調査を意図した。幸いにも陸上自衛隊海田市駐屯地の隊員の方々の協力を得ることができたので、その成績を報告する。

実験対象と方法

実験対象：陸上自衛隊海田市駐屯地の 18~53 歳の隊

員 379 名(中女性 1 名を含む)の健康者。

供試 PPD：PPD-B は *M. intracellulare* ATCC 13950 株より精製ツベルクリン製剤基準⁹⁾に定められているとおりの方法で製造した。ただし、培養液中の高級脂肪酸およびろう成分などを除く目的で、可溶化した 50% SAS 画分を脱塩のためにゲル濾過を行う前に 100,000 g、2 時間の超遠心操作を追加し、茶褐色のゲル状の沈殿物を除去した。バイアル瓶に 2 μg ずつを分注し、通常の蛋白質を凍結乾燥する一般的な方法で凍結乾燥した。使用に際しては溶解液 2.0 ml を加えて溶解後、その 0.1 μg/0.1 ml を前腕屈側皮内に注射した。対照として PPDs (日本 BCG 社製) 0.05 μg/0.1 ml を同様に注射した。

判定：48 時間後の発赤径をそれぞれ測定し、長径と短径の平均を分析の対象とした。PPDs の場合と同様に発赤径 10 mm 以上を陽性とした。さらに、陽性例のうち発赤径が PPDs のそれと同じかまたは大きい場合を有意陽性とした。

成績

1. 度数分布：図 1 に示したように PPD-B 接種の場合には陰性例が多いが、陽性例では 10~20 mm の間にピークが見られた。

2. 相関関係：各年代によって例数が異なるため比較はなかなか困難ではあるが、おおよその傾向として年齢が上がるにしたがって左側にシフトしている。すなわち、低年齢層では *M. avium* complex 感染と結核菌感染が比較的分離して見られるが、年齢が高くなるにしたがって結核菌感染の影響が強く表現されている。

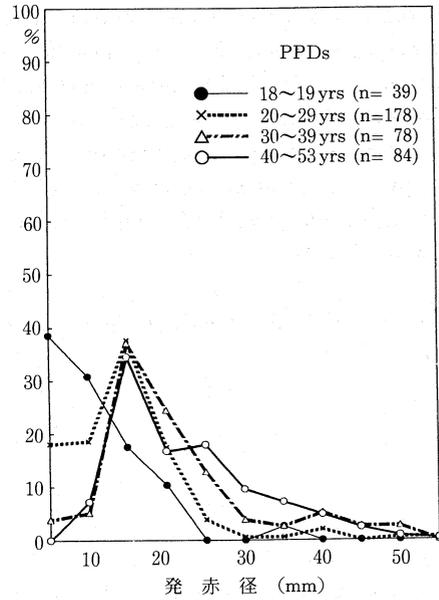
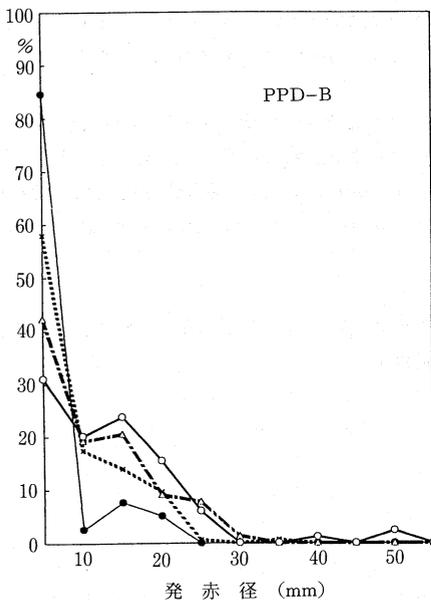


図 1 ツベルクリン反応の度数分布

3. PPD-Bの陽性頻度: 下表に示したとおりである。

考 察

M. avium complex の感染源は *M. tuberculosis* のそれが結核患者であるのに対して、自然環境とくに水系との関係が推定されている¹⁰⁾。わが国は四方を海に囲まれた島国で、それほど大きな川は少ないものの小さな川は無数といっていいほど山間部から海に注いでいる。水田が多く見られ、灌漑用水路が張り巡らされている。このような水と密接な環境下での *M. avium* complex の不顕性感染の実態調査を試みた。

PPD-B 陽性は 18~19 歳では 39 例中 5 例 (12.8%) であり、そのうち 4 例 (80%) までもが有意陽性であった。PPDs 陽性 (33.3%) の中には BCG 接種によるものもあったと思われるから、PPD-B 陽性 12.8% は注目してよい値と思われる。PPD-B 陽性例は加齢とともに増加し 40~53 歳では 51.2% までに上昇したが、PPD-B 有意陽性例の増加は有意とはいわたく 10% 台に留まった。他方、PPDs 陽性は 20~29 歳では 65.7% と増加し、さらに 30 歳以上では 90% 以上が陽性となり、*M. avium* complex 単独感染の機会は実質的に少なくなっている。

図 2 において X, Y 線上に並んでいるのはそれぞれ単独感染群と思われ、結核菌感染群に多くみられる。それ以外のものは程度の差はあるにしても重複感染の可能性が示唆される。PPD-B と PPDs との交差反応の可能性もあるものと思われるが、PPDs 陽性者が多い状況下では *M. avium* complex 感染は重複感染となる可能性が高く、その実態の把握は困難なものとなる。

PPDs 陽性例が高年齢者に多いのは、過去に繰り返した PPDs の接種の影響¹¹⁾ も考えられるので、結核感染の機会の減少とともに BCG および PPDs 接種の頻度が減少した今後は、PPDs 陽性率の低下が期待されるから、PPD-B 陽性が明確に把握される可能性は高まるものと思われる。

留意すべき点としては、ツベルクリン反応は菌感染後の宿主の細胞性免疫応答の一部である遅延型アレルギー反応を見ている訳で、結核菌に比べてはるかに病原性の弱い *M. avium* complex 感染後の経過を、結核菌の場合と同一の次元で論じることの妥当性に疑問が残る。むしろ、感染初期にみられる抗体産生を check する方が不顕性感染の実態をより良く反映しているのではないかとと思われる。

最後に、非定型抗酸菌-PPD の潮解について、「凍

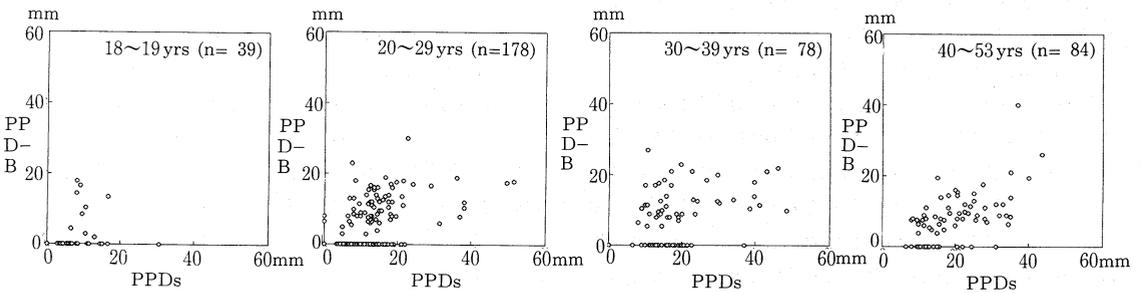


図 2 PPD-B および PPDs 反応の年齢別相関関係

表 健康者集団における PPD-B ツベルクリンテスト陽性頻度

年齢	例数	PPD-B 陽性	PPD-B 有意陽性 (PPD-B ≥ PPDs)	PPDs 陽性
18~19	39	5 (12.8%)	4(3)* (10.3%)	13 (33.3%)
20~29	178	46 (25.8%)	16(5) (9.0%)	117 (65.7%)
30~39	78	31 (39.7%)	10(1) (12.8%)	71 (91.0%)
40~53	84	43 (51.2%)	13(2) (15.5%)	80 (95.2%)
合計	379	125 (32.7%)	43(11) (11.1%)	281 (74.1%)

(*) : PPDs 9mm 以下の数

結乾燥法に特殊な条件設定が必要なようだ」といううわさがささやかれていた。しかし、PPD原液中の高級脂肪酸およびろう成分を超速心法で除くことでこの問題は解決された。*M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* および *M. chelonae* subsp. *abscessus* の4種類のPPD原液を含め今までに3箇所で何回かの分注・凍結乾燥を行ったが、いずれの場合にも、通常の方法で凍結乾燥を行い、その直後にふわっとした状態の粉末が振動などの影響で集合して固い感じに変化することはあっても潮解を生じたことはなかった。

ま と め

健常者における *M. avium* complex の不顕性感染の調査を、PPD-Bを用いた皮内テストで行った。PPD-B皮内反応の成績判定はPPDsの場合と同様に発赤径10mm以上を陽性とし、さらに陽性の中PPDsの発赤径と同じか大きいものを有意陽性とした。

陸上自衛隊海田市駐屯地の有志隊員379名(18~53歳、うち女性は1名のみ)について調査した成績は、以下のとおりであった。陽性率および有意陽性率はそれぞれ18~19歳:12.8%および10.3%, 20~29歳:25.8%および9.0%, 30~39歳:39.7%および12.8%, 40~53歳:51.2%および15.5%, 全体:32.7%および11.1%であったのに対してPPDsの陽性率は18~19歳:33.3%, 20~29歳:65.7%, 30~39歳:91.0%, 40~53歳:95.2%, 全体:74.1%であった。

PPD-B陽性率は18~19歳の12.5%から加齢とともに51.2%にまで上昇したが、有意陽性率は有意の上昇はみられなかった。PPD-BとPPDsの両方が陽性的の場合に、はたしてPPD-B陽性なのかどうか判定が困難である。すなわち、重複感染なのか、または交差反応によるものなのか判断が難しく、*M. avium* complex感染を明確に把握することは困難と思われた。

謝 辞

本調査に御協力頂いた陸上自衛隊海田市駐屯地の隊員の方々およびPPD-Bの分注、凍結乾燥に便宜を図って下さった塩野義製薬(株)製造部杭瀬工場 梅田庄司・稲津邦平・鷺見 裕の諸氏ならびにPPDsを提供して下さいた日本BCG研究所 工藤祐是先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 喜多舒彦, 東村道雄, 久世彰彦, 他: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究(国療非定型抗酸菌症共同研究班1987年度および1988年度報告)—*Mycobacterium kansasii*による肺感染症が北海道にもみられ、全国的なものとなった—, 結核. 1991; 66: 651-659.
- 2) Edwards LB, Acquaviva FA, Liversay VT, et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States, Am Rev Respir Dis. 1969; 99 Suppl. 1-132.
- 3) Vandiviere HM, Melvin IG, Narain VT, et al. Profiles of skin test reactivity to antigens of various mycobacterial species in a human population and in experimental infections. Tubercle. 1980; 61: 245-257.
- 4) Palmer CE, Edwards LB, Hopwood L, et al. Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. J Ped. 1959; 54: 413-429.
- 5) Houli VN, Kent DC, Baker JH, et al. Comparison of paired tuberculins, Arch Environ Health. 1968; 16: 36-45.
- 6) Hyde L, Hyde CI, Skin testing with multiple PPD antigens in the differential diagnosis of mycobacterial disease. Chest. 1974; 66: 108-109.
- 7) Marmorstein BL, Scheinhorn DJ. The role of nontuberculous mycobacterial skin test antigens in the diagnosis of mycobacterial infection, Chest. 1975; 67: 320-324.
- 8) 芳賀伸治, 木ノ本雅道, 高橋 宏, 他: PPD-B, PPD-Y, およびPPDsツベルクリンの感作モットに対する皮膚反応特異性, 結核. 1985; 60: 109.
- 9) 厚生省: 生物学的製剤基準, 精製ツベルクリン, 厚生省, 1971; 59-63.
- 10) Kirschner RA Jr, Parker BC, Falkinham JO III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 271-275.
- 11) 梅北豊二, 山本正彦: 最近の鹿児島県K市における小・中学校児童・生徒のツベルクリン反応の結果—特に再度ツベルクリン反応をおこなった場合の1回目と2回目の強度の比較について—, 結核. 1988; 63: 93-99.
- 12) 田坂博信, 牧野正直, 重藤えり子: ELISA法による検査, 結核. 1990; 65: 646-650.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来3. *M. avium* Complex 症 の 臨 床

(1) “一次感染型” を中心として

上 田 英之助

国立療養所刀根山病院内科
(現国立療養所近畿中央病院内科)

受付 平成 4 年 8 月 3 日

3 - (1) CLINICAL FEATURES OF THE PATIENTS WITH “PRIMARY INFECTION” OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX

Einosuke UEDA *

(Received for publication August 3, 1992)

Clinical characteristics are analysed in patients with primary infection of *Mycobacterium avium* complex (MAC). The definition of primary infection of MAC are determined as follows ; 1) MAC is found several times since the beginning of the disease, 2) clinical symptoms or abnormal shadows on chest roentgenogram corresponding to MAC infection, 3) no old tuberculous lesions nor other abnormal shadows like bronchiectasis, 4) no abnormal serological results suggesting other bacterial or viral infections. According to this definition, 17 out of 84 MAC patients are diagnosed as primary MAC infection, and clinical features are analyzed in these 17 patients.

Average age of patients is 61.1 ± 12.9 year old. This age is significantly higher than that of inpatients with pulmonary tuberculosis in our hospital, and lower than that of all MAC patients including primary and secondary infection. Five (29.4%) are male and 12 (70.6%) are female, the ratio of male to female is 1 to 2.4. This value is significantly different with that of inpatients with pulmonary tuberculosis in our hospital which revealed about 3 to 1.

Most of the patients complained of cough with sputum, especially of hemoptum. Eleven patients (64.7%) out of 17 patients complained of repeated hemoptum. The frequency of hemoptum is very high compared with that of the patients with pulmonary tuberculosis (about 20%).

No compromised condition was present except for a patient with Bechet's disease who was taking steroid hormon.

Roentgenographic features of primary infection of MAC are those of scattered small nodular lesions in the peripheral part of the lung, thin wall cavity formation, no contrac-

* From the Department of Internal Medicine, National Toneyama Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka 560 Japan. (Present address : National Kinki-chuo Hospital, 1180 Nagasone-cho, Sakai, Osaka 591 Japan)

tion of the diseased lung nor dislocation of the trachea.

The administration of regimen including rifampicin was effective in 5 of 6 rifampicin treated cases. It might be worthwhile to try standard therapy of tuberculosis for primary infection of *Mycobacterium avium* complex.

Key words : *M. avium* complex, Primary infection of MAC, Pulmonary tuberculosis

キーワーズ : 非定型抗酸菌病, 一次感染型 MAC, 肺結核

はじめに

近年 *Mycobacterium avium* complex (以下 MAC と略す) 感染症が増加してきているが、それに対する対処の仕方は各施設でまちまちのようである。その原因の1つとして MAC 症の進展様式が未だ十分に明らかにされていないので、対象とした MAC 症の病期・病態が明確に判定できないということが挙げられよう。今回のシンポジウムではこの混乱を避けるために「一次感染型」と「二次感染型」とに分けて検討することにされたものとする。一次感染型はその臨床症状、臨床経過が二次感染型と明らかに異なっているようであり、このように分ける事ができれば、その対処の仕方も自ずから明らかになってくるものと思われる。

対象並びに方法

まず一次感染型の定義を表1のように定め、それに合致した症例を選択した。1989年以降当院を受診した非定型抗酸菌症患者のうち、入院・外来を含めて MAC 症と診断した 84 例を検討し、17 例を一次感染型 MAC 症と判定し、その症例について検討した。

成績

男女比は、表2に示すように、MAC 症全体では男性 36 例に対して女性 48 例と女性に多く、一次感染型

表1 一次感染型 MAC 症の定義

- 1) 原則として肺に基礎疾患がないこと
- 2) 発症の最初から MAC が複数回検出されること
- 3) 胸部レントゲン上、相当すると思われる陰影が見られること
- 4) 前回のレントゲンに異常のないこと

表2 非定型抗酸症の内訳

<i>M. avium</i> complex	84 (M36, F 48)
<i>M. kansasii</i>	24 (M21, F 3)
<i>M. fortuitum</i>	5 (M 2, F 3)
<i>M. szulgai</i>	4 (M 3, F 1)
<i>M. chelonae</i>	4 (M 3, F 1)
<i>M. nonchromogenicum</i>	2 (M 2, F 0)
不明	5
合計	128

MAC では男性 5 例に対して女性 12 例と女性に圧倒的に多く、男女比は男1:女2.4であった。

年齢(表3)は MAC 症全体では 67.1 ± 12.7 (29~92) で、当院の肺結核入院患者の平均 56.6 歳に比して有意に高かった。これに対して一次感染型 MAC 症の年齢は 60.3 ± 12.9 (29~87) と MAC 症全体の年齢に比して低く、MAC 症全体と、肺結核全体のちょうど中間に位置していた。

主訴としては血痰が 17 例中 11 例 64.7% と圧倒的に多く、肺結核で血痰が約 20% 位なのに比して有意に高頻度であった。その他咳嗽・喀痰等が多かったが、発熱・寝汗・るいそう等肺結核にみられるような全身症状は見られなかった。血痰を主訴とした症例で悪性腫瘍も考慮して気管支鏡検査を行って MAC を証明した症例が 2 例あった。

他の身体状況としては糖尿病 2 例、ベーシェット病でステロイド服用中のもの 1 例、肝細胞癌 1 例、リウマチ様関節炎 1 例、慢性腎不全 1 例であった。ベーシェット病患者以外は特に免疫不全に陥っていると考えられる例はなかった。

胸部レントゲン所見では、II型が 6 例、III型が 9 例、

表3 一次感染型 MAC 症の年齢

MAC 全体症 (一次型+二次型)	67.1 ± 12.7 歳 (29~92)
一次型 MAC 症のみ	60.3 ± 12.9 歳 (29~87)
入院肺結核患者	56.6 ± 8.6 歳 (18~92)

表4 一次感染型 MAC 症のレントゲン上の特徴

1) 薄い粒状影が肺野末梢に散在する
2) satellite lesion をほとんど伴わない薄壁の小輪状空洞が見られることが多い
3) 線維化傾向・収縮機転が認められないこと

はっきりした陰影がほとんど見られない例が2例あった。このうち1例は陰影がほとんど見られないのに MAC の陽性が続き、経過を見ているうちに陰影が出現した。一次感染型 MAC の陰影の特徴として、表4のような事が挙げられる。

臨床経過で排菌の経過を見てみると、RFP を使用した8例のうち6例で菌が陰性化しており、1例は排菌持続、1例は追跡期間が短いため判定不能であった。RFP を使用しなかった9例のうち菌陰性化は2例のみで、5例は排菌持続、2例は不明であった。レントゲン上ではやや改善を含めた改善が7例あり、不変は5例、

2例は陰影出没したり移動したりで判定不能であった。残り3例は追跡期間が短くて判定はできなかった。

症例を提示する。

〔症例1〕無治療経過観察例。(表5)(図1)

〔症例2〕陰影が変動し最後は改善した例。(表6)(図2)

〔症例3〕3者併用で陰影改善し、菌陰性化した例。(表7)(図3)

〔症例4〕3者併用により一度は菌陰性化したが治療終了後再排菌した例。(表8)(図4)

考 案

MAC 症の多くは肺結核、気管支拡張症などの基礎疾患がある場合に日和見感染的に二次的に起こってくるものが多く、一次感染型の形で起こることは少ないとされている。東村^Dは胸部レントゲン像から「一次感染型」「二次感染型」「中間型」の3つに分けて検討している。今回われわれが観察した「一次型」の特徴(表9)は

表5 症例1: 53歳 男性 (Case No.16)

発見動機: 定期健康診断 無症状
既往歴: 特記すべき事なし
職業歴: 製薬会社事務
現病歴: 1989年秋の定期健康診断で小さな陰影を発見された。 喀痰培養で3コロニー。ナイアシン(-)。
検査成績: 血液学的検査を含めて異常なし。ツ反施行せず。 喀痰 Gaffky 3号, 培養(++), MACと同定。全耐性。
経過: 無治療で経過を観察しているが、胸部レントゲン所見は変化なく、 排菌は持続している。

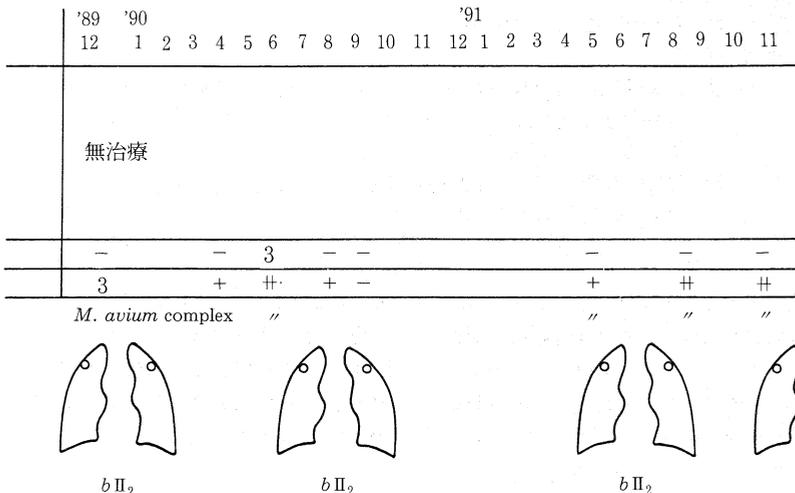


図1 症例1: 53歳 男性 (Case No. 16)

表6 症例2: 57歳 男性 (Case No.6)

発見動機: 繰り返す血痰
 既往歴: 特記すべき事なし
 職業歴: 会社役員
 現病歴: 繰り返す血痰で近医受診。レントゲン上陰影はほとんど認めない。
 喀痰培養で抗酸菌 (+)。ナイアシン (-)。
 患者の希望もあり気管支鏡検査を施行。洗浄液から AM 菌を証明。
 MAC であることを確認。
 経過: 無治療で経過を見ていたが陰影が出現したので INH, KM 使用。
 陰影は変動して軽快したが、排菌は持続している。

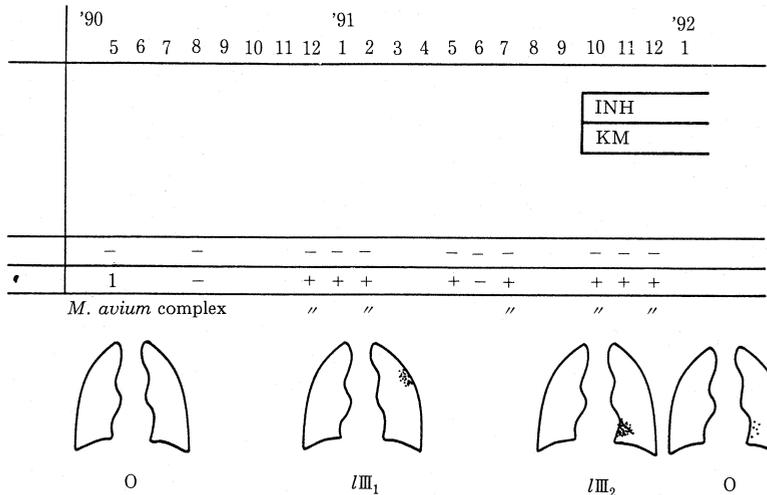


図2 症例2: 57歳 男性 (Case No. 6)

表7 症例3: 69歳 女性 (Case No.13)

発見動機: 咳嗽・喀痰
 既往歴: 高血圧, 糖尿病で加療中
 職業歴: 特になし
 現病歴: 1990年夏, 咳嗽喀痰持続したため近医を受診し下肺野に陰影を発見。
 喀痰培養で抗酸菌 (+)。ナイアシン (-)。当院へ紹介され MAC
 であることを確認。
 経過: INH, RFP, EB の3者併用を行ったところ, 5カ月目から菌は陰
 性化し, 陰影も改善した。

彼の言う「一次感染型」のそれとはほぼ一致するが、今回のわれわれの症例は発見時に少しでも硬化性陰影の要素が含まれていれば二次型として厳密に除外したためか一次型の比率が少なく、東村¹⁾の51%に比してわれわれの成績では20.2%とかなり低かった。この値は桜井らの21.6%に近い数値である。「一次型」の比率を問題にする時にはその診断基準を明確にする必要がある。MAC症のうちわれわれの言う一次型が5分の1を占め

ていたことは、予想外に高率であった。

男女比では東村は男1:女0.4、桜井ら²⁾は男1:女0.54と報告しており、男性が女性の約2倍である。われわれの所ではMAC症そのものでは女性の方に多く過半数を占めていたが、一次型MACのみを取るとこの傾向はさらに顕著となり、男1:女2.4と女性に圧倒的に多かった。この違いはわれわれの成績は入院・外来治療両方を含んだ成績であることを考慮にいれても、何

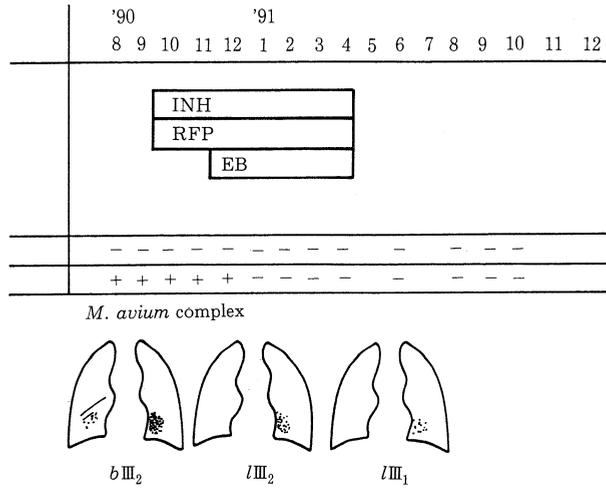


図3 症例3: 69歳 女性 (Case No. 13)

表8 症例4: 63歳 男性 (Case No.15)

発見動機: 咳嗽・喀痰
 既往歴: 特記すべき事なし
 職業歴: 会社事務
 現病歴: 咳嗽喀痰で近医を受診。胸部異常陰影を指摘され、喀痰培養で抗酸菌を証明、ナイアシン陰性であったが当院へ紹介。6カ月前の健康診断では異常なし。当院でMACであることを確認。
 経過: INH, RFP, EBの3者併用により菌は陰性化した。INH単独にしてから再び排菌(+)となり、現在も持続している。常にMACと確認されている。

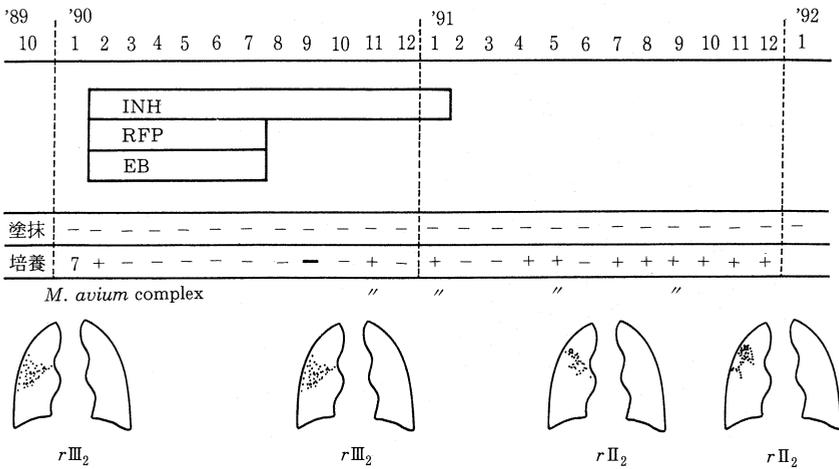


図4 症例4: N.N. 64歳 男性 (Case No. 15)

か重要な他の因子が存在することが考えられ、興味深いことである。

臨床症状の特徴としては、繰り返す血痰が特徴的であった。過半数が血痰を主訴としており、他の主訴であっ

表9 一次感染型 MAC の特徴

- 1) 女性に多い(男性5:女性12)。
- 2) 年齢は入院肺結核患者(平均56.6歳)に比して高く(平均60.3歳) MAC全体(67.1歳)よりも低くちょうど中間にあった。
- 3) 繰り返す血痰を訴えた例が多く17例中11例あった。肺結核に見られるような全身症状は見られなかった。
- 4) 病型ではII型が17例中6例と、一般に言われている初回治療の肺結核に比して少なかった。
- 5) 免疫不全状態が基底にある例は1例のみであった。
- 6) RFPを使用することにより菌陰性化する例が多く見られた。

でも血痰を認めた症例は7割近くあった。このことはMACが乾酪化傾向が強いとされている事を裏付ける成績かと考える。

一方、体重減少・寝汗・全身倦怠感など全身症状を呈した症例が少なかった事は、本症が感染症として余り重篤なものではない事を示しているものと思われた。

胸部レントゲン像の特徴は、以前から指摘されている³⁾のとはほぼ同様であり、淡い粒状影が肺野末梢の胸膜近くに散在し、それも両側に認められるものが多く、1cm以下の極めて薄い壁の輪状空洞が孤立して認められる事も多かった。また、繊維化や収縮機転を伴わない事が多いので肺門の挙上や気管の偏位も認めなかった。血痰はこの薄壁空洞が出来る機序と関係があると考えられた。

治療に関しては喜多ら⁴⁾、下出ら⁵⁾の報告があり多剤併用が必ずしも有効ではないが、今回の成績ではRFPを使用した例で菌の陰性化した例が多くみられ、今後さらに検討する必要がある。

ま と め

一次感染型 MAC 症は明らかに存在すると考えられ、臨床症状、レントゲンも二次感染型とは異なっていると考えられた。一次感染型 MAC 症は、肺結核と同じ化

学療法が有効な例が認められた。

本シンポジウムの内容は、日本結核病学会雑誌「結核」Vol.67, No.9, p.7 にすでに掲載された。

文 献

- 1) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の X線像 (一次感染 kto 二次感染), 結核. 1975; 50: 17-30.
- 2) 桜井 宏, 渡辺善正, 山中正彰: 当院における最近13年間の非定型抗酸菌排菌例の検討, 結核. 1991; 66: 599-603.
- 3) 東村道雄: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex による肺 X線像の特徴, 結核. 1981; 56: 23-33.
- 4) 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—第54回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核. 1979; 54: 543-546.
- 5) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究 第13報 多剤(4~5剤)併用療法による *M. intracellulare* 肺感染症の治療成績, 日本胸部臨床. 1981; 40: 669-676.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来3. *M. avium* Complex 症 の 臨 床

(2) “二次感染型” を中心として

(“一次感染型”ならびに“二次感染型”の画像からみた進展様式)

田 中 栄 作 ・ 網 谷 良 一 ・ 久 世 文 幸

京都大学胸部疾患研究所第1内科

受付 平成4年8月3日

3 - (2) CLINICAL FEATURES OF THE PATIENTS WITH “SECONDARY INFECTION” OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX.

— Radiographic Pattern of Progressions in the Patients with and without Underlying Pulmonary Conditions —

Eisaku TANAKA^{*}, Ryoichi AMITANI and Fumiyuki KUZE

(Received for publication August 3, 1992)

We reviewed the radiographic features of 42 patients with *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection. Six cases were definite “primary”, 20 were “secondary”, and 15 were indeterminate (probably “primary”). In the definite and probable “primary” cases, and some of the “secondary” cases, pulmonary lesions slowly progressed following a common and characteristic sequence from a cluster of small nodules or fibroproductive nodules to those with subpleural thickening, or with thickening of the draining bronchi, or with both subpleural and bronchial thickening, and to cystic bronchiectatic changes associated with collapse of the segment or the lobe, in the final stage. Cases of airspace pneumonia appeared rarely. In these cases, neither apical-subapical region prevalence, pleural effusion, nor mediastinal lymphadenopathy were found.

On the contrary, in five cases of “secondary” infection, MAC lesions located at the same place with the predisposing lung disease and did not progress during more than five years of observation. In the progressive cases of “secondary” infection, however, the appearance of new lesions and the progressions thereafter showed the same pattern as in “primary” infection.

These features would suggest that MAC infection would occur and progress slowly among patients who had unknown pathogenetical factor, whether they had underlying predisposing lung conditions or not.

^{*}From the First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Key words : *Mycobacterium avium* complex, “Primary” infection, “Secondary” infection

キーワード : *Mycobacterium avium* complex, 一次感染型, 二次感染型

1. はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (以下, MAC) 症の臨床像は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の報告などにより次第に明らかになってきている。特に, 何らかの既存の肺内病変を基盤として発症する例 (二次感染型) が肺結核症に比して多く認められることは, 内外の多くの報告で指摘されている¹⁾⁻⁵⁾。しかし, MAC 症の進行が非常に緩徐であるため, 発症から受診までかなりの delay のある例が多く, 初期の病像を捉えにくい事, また, 他院で肺結核症として治療歴を有している例や, いくつかの医療施設での治療歴を有する例があり, 一貫して経過を追う事が不可能なために, MAC 症発症前の既存の肺病変の有無すら判定できない例も多く認められる。また, X線所見の特徴に関しても, 診断基準, 病期, 既存の肺病変の判定基準がそれぞれ異なるために, これまでの報告には統一的な見解がない。

われわれは, 画像所見とくに CT 所見に基づいて肺の MAC 病巣を分類し, 一次感染型, 二次感染型の患者群において, 経時的にその変化を検討したので報告する。

2. 対象と方法

1981年から91年までの当科の入院患者の診療録から, 本邦での現行診断基準に加え, Albelda らの提唱した MAC 症の診断基準⁶⁾を満たす患者 42 例を対象とした。すなわち, 喀痰より 4 回以上大量の MAC が培養された 27 例, 手術あるいは剖検時に肺組織より MAC が培養された 11 例, 経気管支肺生検で肉芽腫が認められ気道分泌液より MAC が培養された 4 例である。42 症例を以下のごとく分類した。なお今回の分類では既存の肺疾患の有無を分類の基準とし, 全身性の基礎疾患に関しては付記するにとどめた。

I. 一次感染型 (確実例): 正常時, あるいは軽微な変化はあるが “異常なし” と判定された胸部レ線撮影時から連続的に観察し得た, 既存の呼吸器疾患のない 6 症例。発症時, 喉頭癌を併発していた症例 1 例を含む。

II. 二次感染型: 明らかな既存の呼吸器疾患を有する 20 症例。内訳は, 陳旧性肺結核症 7 例, 塵肺症 4 例, COPD あるいは気腫性肺疾患 4 例, 肺葉切除術あるいは胸郭形成術後の 4 例である (2 種類以上の基礎疾患を持つ例を含む)。発症時乳癌を併発していた 1 例, 糖尿病 1 例を含む。

III. 分類不能型: 既存の呼吸器疾患の有無の判定が通常の間診, 胸部レ線, 肺機能検査では確定できなかった 16 症例。糖尿病 3 例とステロイド服用者 1 例を含む。この症例群中の多くは, 一次感染型が疑われたが病初期の胸部レ線が入手できなかった症例である。

42 症例中, 全例の胸部正面・側面レ線, 断層写真, および 31 症例, 延べ 60 回の CT, HRCT を検討し各群間で比較した。全症例が自覚症状と胸部レ線上, 異常所見を有していた。経過観察期間は 1 年から 17 年で, 8 例で 10 年以上, 18 例で 5 年から 9 年であった。1 例を除く全症例では, 3 剤以上の薬剤による化学療法がなされており, ほとんどの症例で, 程度の差はあるが一時的にせよ治療効果が認められた。しかし, 5 年以上経過観察し得た症例 26 例中 19 例では, 徐々に病変の進展が認められた。経過観察期間中に 4 例が MAC 症により死亡し, 1 例が真菌感染の合併のために死亡した。

気道分泌物や組織の培養は小川培地で行い, 通常の間定検査に加えて Gen-Probe test と SNAP test による probe analysis を施行した。その結果, 32 菌株中 27 株は *M. avium*, 4 株は *M. intracellulare*, 1 株は indeterminate であった。

3. 結果

a. 各群の患者の特徴

表のごとく二次感染型は男性に多く, 一次感染型確実例 + 疑い例は有意に女性に多い傾向がみられた。各群間の年齢には有意差は認められず, いずれの群もほとんどの症例が中年以降に発症していた。

b. MAC 病巣の CT 所見に基づく分類

まず, 既存の肺疾患による陰影を除外するために, 基礎疾患のない宿主に発症した MAC 症の CT 所見をもとに, MAC 症の肺病巣を図 1 のごとく 7 型に分類した。Type 1 辺縁整の小結節影の集まり

表 患者年齢および性別

	男/女比	発症時年齢 (歳)
一次感染型 (確実例)	2/ 4	56.2 ± 12.4
二次感染型	16/ 4	57.6 ± 14.8
分類不能型 (一次感染型疑)	4/12	54.8 ± 11.3

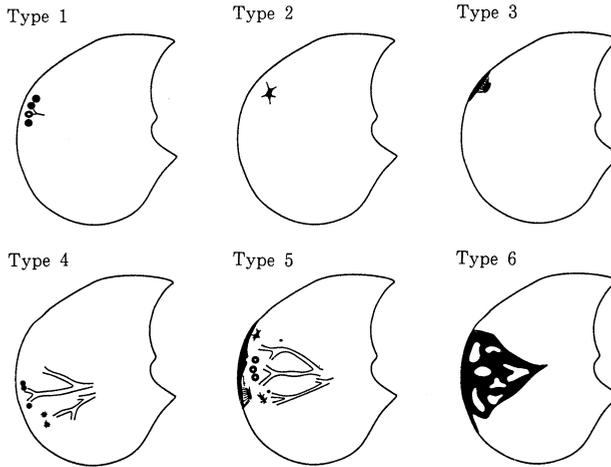


図1 “Primary” *M. avium* complex 感染症のCT所見

- Type 1 から Type 6 の schema を示す。
- Type 1 辺縁整な小結節影の集まり
- Type 2 辺縁不整な一部収縮傾向を持つ結節
- Type 3 胸膜肥厚像を伴う結節
- Type 4 灌流気管支の肥厚像を伴う結節
- Type 5 胸膜肥厚像と灌流気管支の肥厚像を伴う結節
- Type 6 肺葉あるいは肺区域の虚脱を伴う囊状気管支拡張

- Type 2 辺縁不整な一部収縮傾向を持つ結節
- Type 3 胸膜肥厚像を伴う結節
- Type 4 灌流気管支の肥厚像を伴う結節
- Type 5 胸膜肥厚像と灌流気管支の肥厚像を伴う結節
- Type 6 肺葉あるいは肺区域の虚脱を伴う囊状気管支拡張
- Type 7 実質性肺炎 (airspace pneumonia) (図1には示していない。)

ほぼすべての病巣が、上記の7型に分類可能であった。空洞性病変は80%の症例で認められた。

c. 各群間の画像所見の比較

病変は、二次感染型の一部を除いてS^{1,2,6}に偏る傾向は認められず、多葉に存在していた。二次感染型の一部を除いて経過中に他の肺葉に新たな病巣の出現が認められ、各々の病巣が、type 1 or 2 (胸膜直下の結節影) から type 3 (胸膜肥厚像をともなう結節影) あるいは type 4 (灌流気管支の肥厚像を伴う結節影) あるいは type 5 (その両所見を伴う結節影) へと進展し、最終的に type 6 (肺虚脱を伴った囊状気管支拡張) へと徐々に

に進行する所見が観察された。type 7 (大葉性肺炎) 病巣もまれに認められた (42例中2例)。

一次感染型確定例+疑い例ではMAC症に対する外科的治療を行った2例と短期間の観察例1例を除いて全例で上述の進展形態が認められたのに対し、二次感染型では、5例で長期の観察にもかかわらず進行が認められなかった。これらの症例では病巣は非特異的な形態となり、既存の肺病変に一致して分布していた。

d. 典型例のCT所見

図2は一次感染型の典型例である。患者は、発症時66歳の女性で、発症後1年 (図2-a)、3年 (図2-b)、9年 (図2-c) のCT像を示した (上は左主気管支のレベル、下は左房レベル)。右S³、および右下葉の病巣が type 3 から type 5 へと、進展している。

図3は二次感染型のうち進行の認められた男性例である。患者は36歳時に肺結核症のため右上葉切除術を施行し、その後無症状であったが、62歳時に湿性咳嗽で発症した。発症6年後 (図3-a)、9年後 (図3-b) のCT像を示した。type 3 の病巣が type 6 へと進展している。

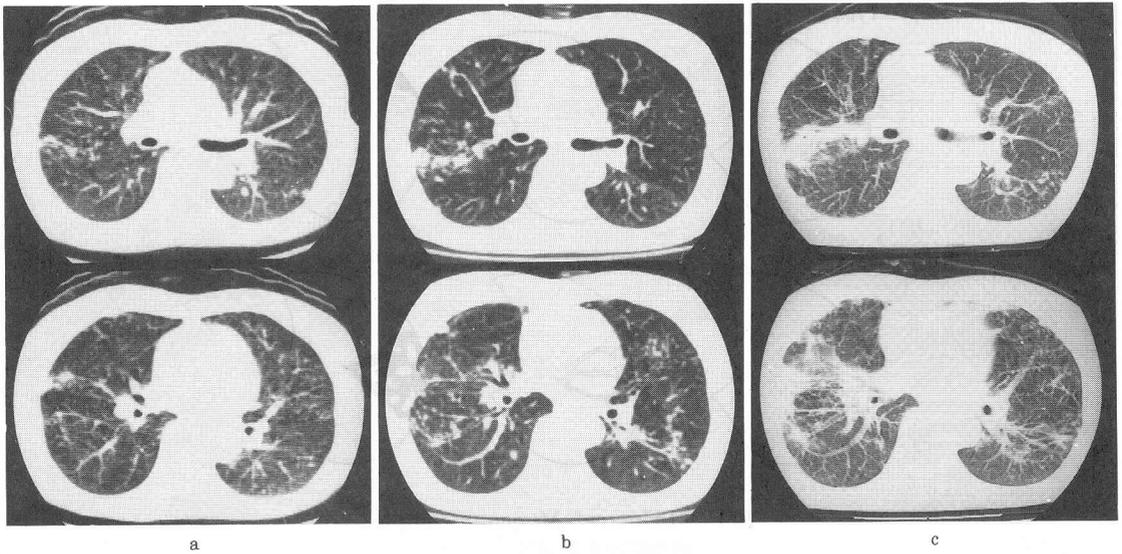


図2 一次感染型の典型的な CT 像

発症後1年 (a), 3年 (b), 9年 (c) の経過で右S³, および右下葉の病巣が type 3 から type 5 へ進展。

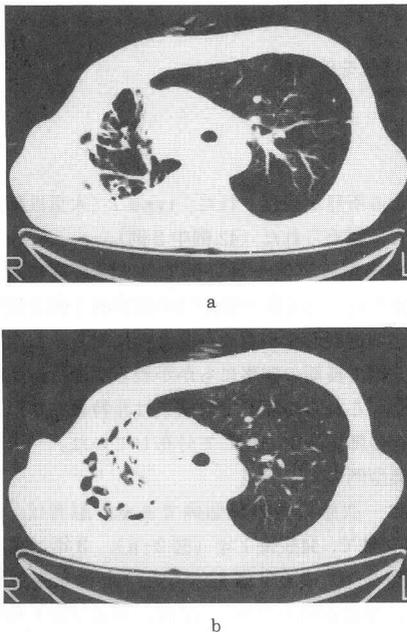


図3 二次感染型の CT 所見

発症26年前に肺結核症のため右上葉切除術を施行。発症6年後 (a), 9年後 (b) の CT 像で type 3 の病巣が type 6 へ進展。

4. 考 案

肺 MAC 症は、他の抗酸菌症と比較して既存の肺病変を基礎に発症するものが有意に多いことから、その有無により一次感染型、二次感染型に分類され、二次感染型では病変の形態に既存の肺疾患の影響が強く現れる事が報告されている⁷⁾⁸⁾。国療非定型抗酸菌症共同研究班の報告によると、一次、二次感染型ともに高率に空洞性病変を有し、特に、二次感染型では、発生部位も上葉が多く、胸部レ線上、結核性病変と区別がつかない例が多いと報告されている²⁾³⁾。これは Christensen らの報告⁹⁾とも合致するものであり、世界的に、MAC 症のレ線所見は基本的に肺結核症と大差は認められないと認識されてきた¹⁰⁾。

それに対して、一次感染型の MAC 症のレ線所見に関しては報告も少なく不明な点が多く残されている。山本は¹¹⁾、気管支炎型、気管支拡張症型、肺線維症型などの、あきらかに肺結核症とは異なる特殊な形態をとる肺 MAC 症が存在することを指摘している。しかし、これらの特殊型が原発性の MAC 症に特異的な進展形式なのか、それとも各々の基礎疾患に続発性に発症したのかに関しては検討が行われていない。1989年 Prince らは¹²⁾、基礎疾患を持たない宿主に発症した肺 MAC 症の臨床像に焦点をあてて検討し、それらが中年女性に多く発症し、徐々に進行すること、胸部レ線では空洞性病

変はまれで、小結節の集まりとしてみられることを報告している。

これまでわれわれは、肺 MAC 症の CT 所見から各々の病巣を7つの形態に分類し、経時的に検討してきた。今回、一次・二次感染型という観点から入手可能な限りの画像所見を経時的に検討した結果、一次感染確実例+疑い例と二次感染型の多くの症例では共通の特有の進展形態が認められた。

進行例は、中高年の女性に多く、画像所見では、病巣は多葉に分布し上葉優位の傾向は認められず、空洞性病変が高率に認められた。各々の病巣は胸膜直下に小結節影として発症し、臓側胸膜と灌流気管支の両方向に徐々に進展し、最終的に肺虚脱を伴った囊状気管支拡張の形成が認められた。その経過中に、他葉にも小結節病変が出現し、各病巣が同様の進展を示した。それに対して、二次感染型の一部の症例では進展がほとんど認められず、既存の肺疾患の影響を強く受けた画像所見が認められた。

この結果は一次・二次感染型という主に発症機転を基準とした分類と、画像上の進展形態は一致しない事を示しており、発症因子と病変の進行因子が異なる事を強く示唆していると考えられる。

最後に、今回のわれわれの検討した症例では比較的、二次感染型が少なく、他の報告と比較して患者の背景因子が異なる可能性を考慮しなければならない。当院では他院からの紹介患者が多く、しかも入院患者だけを対象にしたために進行例が多く、軽症例や、病状の安定した例が実際の割合よりも少ない可能性が考えられる。また起炎菌も *M. avium* がほとんどをしめており、菌種による発症機転や進展形態の違いも、今後考慮する必要があると思われる。

以上、MAC 症の発症および進展を規定する宿主側の因子に関して文献的考察を加えてまとめると、

1. 今回の検討には含まれないが、文献的に、hairy cell leukemia や AIDS の症例で MAC 症が重要な合併症であることから明らかなように¹³⁾¹⁴⁾、CD4 (+) T リンパ球は MAC 症の発症および進展を規定する因子の一つである。

2. 細胞性免疫の著しい異常を伴わない症例では、今回の検討で明らかなように、主に中年以降の女性に存在するなんらかの因子が MAC 症の発症および進展を規定していると推定される。この因子が存在すれば、既存の肺疾患の有無にかかわらず MAC 症に特徴的な進展形態を示すと考えられる。

3. 既存の肺疾患の存在は発症因子の一つではあるが、かならずしも進展因子ではない。このような症例では画

像所見も既存の肺疾患に大きく左右されると考えられる。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex による肺感染症の臨床像, 結核. 1976; 51: 41.
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 肺非定型抗酸菌症の X 線学的研究 第1報 菌種別, 初診時 X 線所見の比較, 結核. 1977; 52: 391.
- 3) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 肺非定型抗酸菌症の X 線学的研究 第2報 死亡例における病変の進展経過について, 結核. 1978; 53: 99.
- 4) Wiot JF, Spitz HB. Atypical pulmonary tuberculosis. Radiologic Clinics of North America. 1973; 11: 191.
- 5) Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis. 1979; 119: 107.
- 6) Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Radiology. 1985; 157: 289.
- 7) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の諸問題, 日胸. 1973; 32: 711.
- 8) 束村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の X 線像 (一次感染と二次感染), 結核. 1975; 50: 17.
- 9) Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al. Pulmonary manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. AJR 1979; 133: 59.
- 10) National consensus conference on tuberculosis. Disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. Chest. 1985; 87: 139S.
- 11) 山本正彦: 非定型抗酸菌症. 金原出版, 東京, 1970.
- 12) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989; 321: 863.
- 13) Rice L, Shenkenberg T, Lynch EC, et al. Granulomatous infections complicating hairy cell leukemia. Cancer. 1982; 49: 1924.
- 14) Hawkins CC, Gold JWM, Whimbey E, et al. *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1986; 105: 184.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来4. *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症

豊田 丈夫・青柳 昭雄

国立療養所東埼玉病院内科

斎藤 肇

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 平成 4 年 8 月 3 日

CLINICAL FEATURES OF THE LUNG DISEASES DUE TO
MYCOBACTERIUM AVIUM AND *M. INTRACELLULARE*Takeo TOYODA^{*}, Teruo AOYAGI and Hajime SAITO

(Received for publication August 3, 1992)

In recent years, it has been made easy to identify *Mycobacterium avium* and *M. intracellulare* by DNA-probe test. To evaluate possible clinical differences between the lung diseases due to *M. avium* and those due to *M. intracellulare*, we studied a total of 248 cases (136 due to *M. avium* and 112 due to *M. intracellulare*). *M. avium* cases were found more frequently in the eastern part of Japan, whereas *M. intracellulare* cases were seen more frequently in the western part of Japan. There was no significant difference between *M. avium* cases and *M. intracellulare* cases in sex, age, complications, chief complaint, body weight, tuberculin skin test, erythrocyte sedimentation rate, serum protein content, findings of chest X ray. *M. avium* cases were more frequently detected by health examination. *M. avium* was more susceptible to cycloserine than *M. intracellulare*. On the other hand, *M. intracellulare* was more susceptible to streptomycin and kanamycin. The prognosis of *M. intracellulare* cases were better than *M. avium* cases, when compared only the patients who showed positive tuberculin skin test.

Key words : DNA Probe, *M. avium*, *M. intracellulare*

キーワードズ : DNA プローブ, *M. avium*, *M. intracellulare*

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

はじめに

Mycobacterium avium と *M. intracellulare* は、従来鑑別が困難なため *M. avium* complex (MAC) と一括して扱われていたが、近年遺伝子工学的手法が用いられるようになってから両者の鑑別は容易になり、多数例の *M. avium* 症患者と *M. intracellulare* 症患者の比較が可能となった。そこで、*M. avium* 症患者と *M. intracellulare* 症患者の臨床像の比較を行い、その差異の有無について検討し、さらに *M. avium* と *M. intracellulare* を区別することの意義について考察してみた。

対象と方法

対象は抗酸菌症患者のうち、分離された抗酸菌が国立療養所東埼玉病院および島根医大斎藤肇教授により *M. avium* あるいは *M. intracellulare* と同定された症例で *M. avium* 症 136 例、*M. intracellulare* 症 112 例である。

表1 協力施設

国立療養所札幌南病院
国立療養所東京病院
結核予防会大阪病院
国立療養所刀根山病院
大阪府立羽曳野病院
国立療養所津山病院
国立療養所南岡山病院
国立療養所広島病院
国立療養所愛媛病院
愛媛県立新居浜病院
国立療養所東高知病院
高知市立市民病院
国立療養所福岡東病院
国立療養所大牟田病院
古賀病院
国立療養所東埼玉病院

抗酸菌の同定は、国療東埼玉病院の症例では Gen-Probe® Rapid Diagnostic System により同定を行い、国療東埼玉病院以外の患者より得られた菌の同定は斎藤肇教授により SNAP™ Culture Identification Diagnostic Kit を用いて同定された。

調査は国立療養所東埼玉病院で作成した調査票に各医療施設で記入していただくことにより行われた。なお、国療東埼玉病院以外の施設への調査票の送付、回収は斎藤肇教授により行われた。表1に今回の調査票記入にご協力いただいた施設名を示す。

M. avium 症と *M. intracellulare* 症の比較で有意差の検討は χ^2 検定を用いて $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

結 果

1. 地理的分布

表2に *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症の地理的分布を示すが、北海道、関東、近畿では *M. avium* 症が *M. intracellulare* 症より多く、中国、四国、九州では *M. intracellulare* 症が *M. avium* 症より多くみられた。

2. 性 比

女性は、*M. avium* 症では 136 例中 73 例 (53.7%)、*M. intracellulare* 症では 112 例中 54 例 (48.2%) であり、*M. avium* 症で女性がやや多くみられたが、有意な差ではなかった (図1)。

3. 年齢別症例数

M. avium 症、*M. intracellulare* 症ともに 60 歳代、70 歳代にピークのあるほぼ同様の症例分布がみられ、平均年齢は *M. avium* 症は 65.8 ± 12.2 歳、*M. intracellulare* 症は 67.3 ± 9.7 歳で有意な差はみられなかった (図2)。

4. 発見方法

健康診断による発見が、*M. avium* 症 136 例中 29 例 (21.3%)、*M. intracellulare* 症 112 例中 13 例 (11.6%) と、*M. avium* 症は健診発見例が有意 ($p < 0.05$) に多かった (表3)。

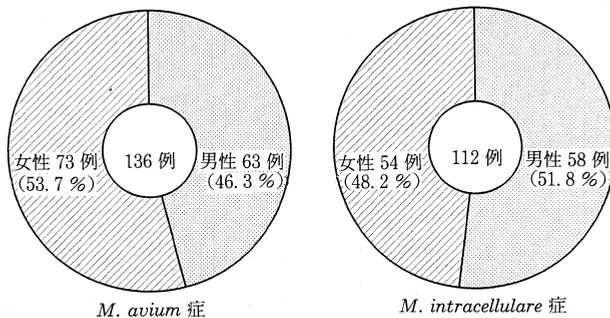


図1 性 比

表2 *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症の地理的分布

		<i>M. avium</i> 症	<i>M. intracellulare</i> 症
北海道	国立療養所札幌南病院	7	1
	北海道	7	1
関東	国立療養所東京病院	8	3
	国立療養所東埼玉病院	46	12
	関東計	54	15
近畿	結核予防会大阪病院	5	2
	国立療養所刀根山病院	7	5
	大阪府立羽曳野病院	18	5
	近畿計	30	12
中国	国立療養所津山病院	2	6
	国立療養所南岡山病院	6	15
	国立療養所広島病院	5	12
	中国計	13	33
四国	国立療養所愛媛病院	2	8
	愛媛県立新居浜病院	1	7
	国立療養所東高知病院	2	3
	高知市立市民病院	7	6
	四国計	12	24
九州	国立療養所福岡東病院	4	5
	国立療養所大牟田病院	2	9
	古賀病院	14	13
	九州計	20	27

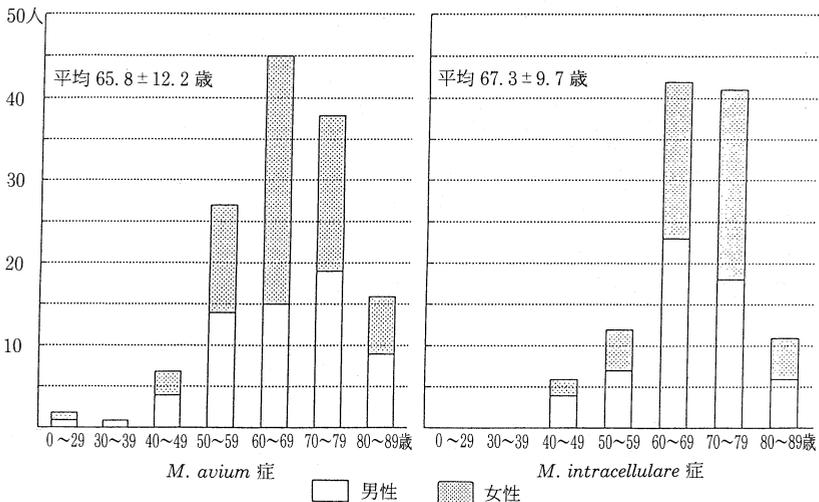


図2 年齢別症例数

表3 発見方法

	<i>M. avium</i> 症 n=136	<i>M. intracellulare</i> 症 n=112
健診発見	29(21.3%)	13(11.6%)
自覚症状	103(75.7%)	97(86.6%)
不明	4(2.9%)	2(1.8%)

* : p<0.05

表4 主 訴

	<i>M. avium</i> 症 n=136	<i>M. intracellulare</i> 症 n=112
咳嗽・喀痰	92(67.6%)	73(65.2%)
血痰	34(25.0%)	25(22.3%)
発熱	32(23.5%)	24(21.4%)
呼吸困難	8(5.9%)	6(5.4%)
胸痛	4(2.9%)	2(1.8%)
消化器症状	2(1.5%)	4(3.6%)
気胸	0	2(1.8%)
体重減少	3(2.2%)	5(4.5%)
全身倦怠感	0	7(6.3%)

表5 全身性合併症の有無

	<i>M. avium</i> 症 n=136	<i>M. intracellulare</i> 症 n=112
合併症あり	47(34.6%)	33(29.5%)
合併症なし	87(64.0%)	77(68.7%)
合併症不明	2(1.5%)	2(1.8%)

表6 体 重

	<i>M. avium</i> 症 n=53	<i>M. intracellulare</i> 症 n=82
体重>標準体重×1.2 (肥満)	1(1.9%)	0
標準体重×1.2≥体重≥標準体重×0.8	30(56.6%)	46(56.1%)
標準体重×0.8>体重 (るいそう)	22(41.5%)	36(43.9%)

標準体重=22×(身長(m))²

表7 血沈, 血清蛋白

	<i>M. avium</i> 症	<i>M. intracellulare</i> 症
血沈>50mm/h	37/113(32.7%)	44/106(41.5%)
血清総蛋白<6.5g/dl	9/64(14.1%)	11/89(12.4%)
血清アルブミン<3.0g/dl	4/64(6.3%)	7/85(8.2%)

5. 主 訴

主訴は *M. avium* 症, *M. intracellulare* 症ほぼ同様で, 両者とも咳嗽, 喀痰が約 70%, 血痰が約 20%, 発熱が約 20%にみられ, その他に呼吸困難, 胸痛, 消化器症状, 体重減少などが数%ずつみられた(表4)。

6. 全身性合併症の有無

なんらかの全身性合併症をもつものは, *M. avium* 症 136 例中 47 例 (34.6%), *M. intracellulare* 症 112 例中 33 例 (29.5%) で有意な差はなかった(表5)。

7. 検査所見

1) 体 重

体重が標準体重の 80%以下のるいそうがみられる症例が占める比率は, *M. avium* 症 41.5%, *M. intracellulare* 症 43.9% でほぼ同じであった(表6)。

2) 血 沈

血沈が 50mm/h 以上と中等度以上の亢進を示す症例の比率は, *M. avium* 症 32.7%, *M. intracellulare* 症 41.5% と, *M. intracellulare* 症でやや高い傾向があるが有意な差はなかった(表7)。

3) 血清蛋白

血清総蛋白, アルブミンがそれぞれ 6.5g/dl, 3.0g/dl 以下の低値を示す症例の比率は有意差はみられなかった(表7)。

4) ツ 反

ツ反陽性者の占める比率は, *M. avium* 症 37%, *M. intracellulare* 症 30% と, *M. avium* 症で陽性者の占める比率が高い傾向があったが, 有意な差ではなかった(表8)。

5) 排菌状況

ガフキー0号が, *M. avium* 症は 41.2%, *M. intracellulare* 症で 34.8%, また, 培養 (+) が, *M. avium* 症 50.7%, *M. intracellulare* 症 42.0% と,

少量排菌例が *M. avium* 症では多い傾向にあったが、有意な差ではなかった(表9)。

6) 薬剤感受性検査

分離された菌の薬剤感受性の比較を表10に示す。*M. avium* 症では、CSの感性の比率は57.3%と高いが、その他の薬剤はすべて感性の比率が10%以下であった。一方、*M. intracellulare* 症では、SM感性19.4%、KM感性33.7%、EVM感性13.8%、CS感性31.8%と薬剤に感性の比率が比較的高かった。なお、SM、KMは*M. intracellulare* 症は*M. avium* 症に比して有意に感性例が多く、CSは*M. avium* 症が*M. intracellulare* 症に比して有意に感性例が多かった。

次に感性の比率が高かったSM、KM、EVM、CSについて耐性検査の結果感性とされた症例で、その薬剤が実際に使用されていた率および軽快率を表11に示す。薬剤耐性検査の結果、感性と判明しても実際にその薬剤が使用された症例は少なく、最も感性症例の多かったCS

表8 ツ 反

	<i>M. avium</i> 症 n=43	<i>M. intracellulare</i> 症 n=49
(+)~(卅)	16(37.2%)	15(30.6%)
(-)~(±)	27(62.8%)	34(69.4%)

表9 排菌状況

	<i>M. avium</i> 症 n=136	<i>M. intracellulare</i> 症 n=112
G0号	56(41.2%)	39(34.8%)
塗 G1~2号	30(22.1%)	22(19.6%)
G3~6号	39(28.7%)	47(42.0%)
抹 G7~10号	11(8.1%)	4(3.6%)
計	136	112
培養 (+)	69(50.7%)	47(42.0%)
(卍)	24(17.6%)	31(27.7%)
(卅)	43(31.6%)	34(30.4%)

表10 薬剤感受性

薬剤	<i>M. avium</i> 症		<i>M. intracellulare</i> 症	
	感性	不完全耐性~完全耐性	感性	不完全耐性~完全耐性
SM	5/129(3.9%)	124/129(96.1%)	21/108(19.4%)	87/108(80.6%)
I NH	2/129(1.6%)	127/129(98.4%)	1/108(0.9%)	107/108(99.1%)
R FP	6/128(4.7%)	122/128(95.3%)	5/108(4.6%)	103/108(95.4%)
EB	5/129(3.9%)	124/129(96.1%)	5/108(4.6%)	103/108(95.4%)
KM	12/128(9.4%)	116/128(90.6%)	35/104(33.7%)	69/104(66.3%)
TH	7/115(6.1%)	108/115(93.9%)	6/92(6.5%)	86/92(93.5%)
EVM	8/114(7.0%)	106/114(93.0%)	13/94(13.8%)	81/94(86.2%)
CPM	2/40(5.0%)	38/40(95.0%)	3/84(3.6%)	81/84(96.4%)
PAS	1/106(0.9%)	105/106(99.1%)	1/95(1.1%)	94/95(98.9%)
CS	55/96(57.3%)	41/96(42.7%)	27/85(31.8%)	58/85(68.2%)
OFL	0/9(0.0%)	9/9(100%)	0/22(0.0%)	22/22(100%)

** : p<0.01

表11 感性薬使用状況

	感性薬使用率	感性薬使用例の軽快率	感性薬非使用例軽快率
<i>M. avium</i> 症			
SM	1/5(20.0%)	0/1(0.0%)	1/4(25.0%)
KM	1/12(8.3%)	1/1(100%)	2/11(18.2%)
EVM	1/8(12.5%)	0/1(0.0%)	1/7(14.3%)
CS	6/55(10.9%)	1/6(16.7%)	25/49(51.0%)
<i>M. intracellulare</i> 症			
SM	7/21(33.3%)	4/7(57.1%)	3/14(21.4%)
KM	5/35(14.3%)	2/5(40.0%)	12/30(40.0%)
EVM	1/13(7.7%)	0/1(0.0%)	4/12(33.3%)
CS	7/27(25.9%)	1/7(14.3%)	11/20(55.0%)

表12 病変部位, 学会分類

		<i>M. avium</i> 症	<i>M. intracellulare</i> 症
病変部位	右	27/126(21.4%)	20/107(18.7%)
	左	8/126(6.3%)	12/107(11.2%)
	両側	91/126(72.2%)	75/107(70.1%)
学会分類	I + II ₃	40/126(32.0%)	33/105(31.4%)
	II ₂ + II ₁	57/126(45.2%)	46/105(43.8%)
	III	28/126(22.2%)	26/105(24.8%)

表13 経過

	<i>M. avium</i> 症 n=87	<i>M. intracellulare</i> 症 n=96
CXR 改善	28(32.2%)	27(28.1%)
CXR 不変	38(43.7%)	43(44.8%)
CXR 悪化	21(24.1%)	26(27.1%)
自覚症状改善	35(40.2%)	38(39.6%)
自覚症状不変	38(43.7%)	36(37.5%)
自覚症状悪化	14(16.1%)	22(22.9%)

についてみても, *M. avium* 症には感性が55例みられたが, 実際にはそのうち6例しかCSは投与されていなかった。他の薬剤もほぼ同様であった。感性薬を使用した例と使用しなかった例の軽快率の差は症例数が少なく十分な比較はできなかった。

7) X線所見

胸部X線の学会分類を表12に示す。*M. avium* 症, *M. intracellulare* 症の間にあまり差はみられず, 病変の部位や拡がり, 空洞の有無などはほとんど同じであった。

8. 経過, 予後

CXR および自覚症状の経過について表13に示す。*M. avium* 症, *M. intracellulare* 症の間にほとんど差はみられなかった。転帰について表14に示すが, これも有意な差はなかった。多量排菌者と少量排菌者, 各抗結核剤に対して感性例と耐性例, 血清アルブミン濃度が低い症例と高い症例, ツ反陽性者と陰性ないし疑陽性者にわけて *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症の予後の比較を行ってみたが, その結果, 両者で有意な差がみられたのはツ反陽性者に限った場合のみで, その場合, *M. intracellulare* 症では *M. avium* 症より転帰軽快例が有意に多くみられた(表15)。

考 按

近年分子生物学の進歩により *M. avium* と *M. intracellulare* が容易に分類されるようになり, *M.*

表14 転 帰

	<i>M. avium</i> 症 n=136	<i>M. intracellulare</i> 症 n=112
軽快	41(30.1%)	37(33.0%)
不変ないし悪化	69(50.7%)	44(39.3%)
死亡	16(11.8%)	22(19.6%)
他疾患死	1(0.7%)	3(2.7%)
不明	9(6.6%)	6(5.4%)

表15 ツ反と軽快率

	<i>M. avium</i> 症	<i>M. intracellulare</i> 症
ツ反(-)~(±)	9/27(33.3%)	8/34(23.5%)
ツ反(+)(#)	5/16(31.3%)	12/15(80.0%)

** : p<0.01

avium 症と *M. intracellulare* 症の比較に関する報告がみられるようになった。疫学的な観点からは, 日本での *M. avium* と *M. intracellulare* の地理的分布について斎藤ら¹⁾ がすでに北海道, 関東, 東海, 近畿では *M. avium* の占める比率が高く, 中国, 四国, 九州では *M. intracellulare* の占める比率が高いことを報告している。また, AIDS 患者由来の MAC の大部分は *M. avium* との報告²⁾³⁾ もあり, こういった差がなぜ生じるのか興味深いところである。

臨床像の比較については浦野ら⁴⁾, 水谷⁵⁾ の報告があるが, いずれの報告も年齢, 性, 既往歴, 排菌状況, 胸部X線像については *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症は差がなく, 今回の成績と同様であった。今回の成績では, *M. avium* 症は *M. intracellulare* 症より健診発見例が有意に多かったが, これについては原因不明であった。

薬剤感受性については *M. avium* と *M. intracellulare* の間で有意な差があるとの報告が多くみられる。*M. avium* でより感受性との報告がある薬剤はCS⁴⁾⁵⁾, OFLX⁶⁾, CPF⁶⁾ で, 逆に *M. intracellulare* 症でより感受性との報告がある薬剤はSM²⁾⁶⁾, KM⁶⁾, AMK⁶⁾, EB²⁾⁵⁾⁶⁾, RFP²⁾⁶⁾, RFB⁶⁾, CFZ⁶⁾ があげられ, 今回の調査もおおむね同様の成績であった。

したがって, *M. intracellulare* 症の方が感性の比率が高い主要抗結核剤の数が多く, 予後がより良好であることが期待されるが, 今回の調査では予後の差はみられなかった。これに関しては今回の調査で検討された症例では, 検査結果で感性と判明してもその薬剤がほとんど使用されていないことによる可能性があると考えられる。

Gangadharam⁷⁾ は *M. intracellulare* 症の方が *M. avium* 症より化学療法に良く反応したと報告して

いるが、浦野ら⁴⁾、水谷⁵⁾も *M. intracellulare* 症の方がやや予後が良好であったと報告しており、これも *M. intracellulare* の方が *M. avium* より薬剤の感受性が高かったためかもしれないと考えられる。

なお、今回の調査で、ツ反陽性者に限った場合は *M. intracellulare* 症の方が有意に軽快率が高かったが、ツ反が陽性で細胞性免疫能が保たれている宿主では *M. intracellulare* の方がより排除しやすいといった可能性もあり、今後の検討が必要と考えられる。

以上より今回の調査においては *M. avium* 症、*M. intracellulare* 症の間にはほとんど臨床的な差はみられず、現時点においては MAC 症例を *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症に区別することは特に有益なものとはいえないようである。ただし、薬剤感受性は *M. avium* と *M. intracellulare* の間に有意な差を認めたため、今後 *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症を区別して、多数例について治療方式の検討を行えば、*M. avium* 症と *M. intracellulare* 症を区別することが臨床的に意味をもつ可能性はあると考えられる。

ま と め

DNA プローブ法によって分類された全国の *M. avium* 症 136 例と *M. intracellulare* 症 112 例の臨床像を比較したところ以下の結論を得た。

1) 北海道、関東、近畿では、*M. avium* 症が *M. intracellulare* 症より多く、中国、四国、九州では *M. intracellulare* 症が *M. avium* 症より多かった。

2) 性、年齢、既往歴、合併症、症状、体重、ツ反、血沈、血清蛋白、排菌状況、胸部X線所見において *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症との間に有意な差は認めなかった。

3) *M. avium* 症は *M. intracellulare* 症より健診で発見された症例が有意に多かった。

4) 薬剤感受性検査の結果は、CS は *M. avium* 症が *M. intracellulare* 症より有意に感性例が多く、SM、

KM は *M. intracellulare* 症が *M. avium* 症より有意に感性例が多かった。

5) ツ反陽性例に限り予後の比較を行った場合、*M. intracellulare* 症が *M. avium* 症より軽快率が有意に高かった。

文 献

- 1) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by using DNA probes. J Clin Microbiol. 1989 ; 27 : 994-997.
- 2) Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. J Infect Dis. 1989 ; 160 : 1037-1041.
- 3) 斎藤 肇：“非定型”抗酸菌研究の最近の動向，結核. 1991 ; 66 : 843-858.
- 4) 浦野哲哉，野崎博之，松本信吾，他：DNA Probe テストによって同定された *M. avium* と *M. intracellulare* による肺感染症の病像比較，結核. 1990 ; 65 : 639-641.
- 5) 水谷清二：DNA Probe で同定されたわが国の *M. avium* 肺感染症と *M. intracellulare* 肺感染症の病像の比較，結核. 1991 ; 66 : 19-38.
- 6) 富岡治明，佐藤勝昌，斎藤 肇：諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の感受性，結核. 1991 ; 66 : 489-492.
- 7) Gangadharam PRJ and Edwards III CK. Release of superoxide anion from resident and activated mouse peritoneal macrophages infected with *Mycobacterium intracellulare*. Am Rev Resp Dis. 1984 ; 130 : 834-838.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来5. *M. avium* Complex 症 の 感 染 免 疫 動 態

露 口 泉 夫

大阪府立羽曳野病院内科

受付 平成 4 年 8 月 3 日

5. IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF *MYCOBACTERIUM*
AVIUM COMPLEX INFECTION

Izuo Tsuyuguchi*

(Received for publication August 3, 1992)

Tuberculin anergy is common in patients with *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection. We examined *in vitro* cell-mediated immunity in these patients with MAC infection. Peripheral blood lymphocytes of patients, as compared with those of tuberculous patients or tuberculin-positive healthy donors, showed depressed *in vitro* blastogenic responses to purified protein derivative of tuberculin (PPD), not only to PPDs of *Mycobacterium tuberculosis* but also to PPD-B and PPD-Y of *M. intracellulare* and *M. kansasii*, respectively. Analysis of defective *in vitro* PPD-induced lymphocyte blastogenic responses in these patients revealed that PPD-induced interleukin 2 (IL-2) production was impaired whereas PPD-induced IL-2 responsiveness was normally developed after PPD stimulation.

In the second half of this report, study was carried out to examine the mechanism of depressed T cell activity in these patients. Heat-killed MAC organisms and their lipid component impaired the capacity of peripheral blood lymphocytes to proliferate *in vitro* in response to concanavalin A (Con A), PPD, and to a lesser degree, phytohemagglutinin (PHA) stimulation. Inhibition by MAC was not contingent upon prior exposure of the donor to MAC or other mycobacteria and occurred with lymphocytes from tuberculin-negative as well as -positive subjects. The suppression was not due to the toxicity of MAC. Adherent cell depletion and cell mixing experiments with T cells indicated that monocytes and not T cells were a major contributor to the immunosuppression observed. Treatment of monocytes with MAC or MAC-derived lipid resulted in significant decreases in CD11b, a member of the LFA-1 and Leu M3 (CD14) molecule. Anti-CD18 (β -chain of the LFA-1 family) monoclonal antibody had suppressive effects on Con A- and PPD- but not PHA-induced *in vitro* lymphocyte blastogenesis. We suggest that MAC and MAC-derived lipid suppress the Con A- and PPD-induced T-cell proliferations by blocking the expression of accessory molecules on the surfaces of monocytes which might be involved in nonspecific monocyte-T-cell interactions.

* From the Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital 3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

It is possible that the MAC infection is responsible for or contributes to the decreased mitogen and antigen responses found in patients infected with MAC, perhaps through the mechanisms analyzed in the present study. This MAC-induced immunosuppressive state in the host, in turn, facilitates the infection with MAC organism.

Key words : *M. avium* complex, immunosuppression, macrophage

キーワード: *M. avium* complex (MAC), 免疫不全, マクロファージ

はじめに

M. avium -*intracellulare* complex (MAC) に代表される非定型抗酸菌は、一般に毒力が弱く、普通臨床的には肺結核、肺気腫、気管支拡張症等、慢性的に肺局所の解剖学的変化を来した疾患に続発する事が多い^{1)~3)}。また、AIDS に代表される全身的な免疫機能の低下した場合にも併発する。すなわち、本症はいわゆる日和見感染症として、その発症機転をとらえ得る。ツベルクリン反応は一般に減弱し、*in vitro* におけるリンパ球幼弱化反応の低下が報告されている⁴⁾。

そこでわれわれは、MAC 感染症患者の末梢血リンパ球を用い、特異的および非特異的の刺激による細胞性免疫機能を、*in vitro* での培養系で検討を加えた。その結果、いずれの刺激においても、MAC 感染症では、肺結核患者および健常人に比較し、反応の低下が観察された⁵⁾。

一方、動物実験等においては、持続する抗酸菌の感染のある宿主にあっては、免疫機能の低下することが報告されている。そこで、本症に見られる細胞性免疫機能の低下が、MAC 感染以前より宿主にそなわっていたものか、あるいは長期持続感染の結果として、宿主にもたらされたものかを解析するために、健常人リンパ球を用い、*in vitro* の細胞培養系で検討を加えた。その結果、MAC 菌体成分を *in vitro* で共存させると、抗原等によるリンパ球の活性化が減弱すること、それは恐らくマクロファージの accessory 機能の低下にもとづく T 細胞の機能が抑制されることによる、と考えられる成績を得た⁶⁾。

われわれの *in vitro* での実験成績より、MAC 感染

症を免疫学的立場より眺めてみると、何らかの原因で MAC による持続感染が成立すると、そのことが宿主の抗菌免疫機構の弱体化をもたらす、持続感染がさらに進行することになる、と考えられる。

方 法

1. 患 者

29 名の MAC 感染症患者を対象とし、38 名の肺結核患者と 19 名の健常人を対照に比較検討した。ツベルクリン反応は、MAC 感染症では減弱ないし陰性であった。対照群ではすべて陽性であった。

末梢血リンパ球は比重遠沈法で分離した。*In vitro* での培養は 10% ヒト血清加 RPMI-1640 培地を用い、炭酸ガス培養器内で行った。

2. PPD とマイトーゲン

PPDs は *M. tuberculosis* より、PPD-B は *M. intracellulare* より、PPD-Y は *M. kansasii* より、それぞれ培養上清より精製したのを用いた。PPD-B と PPD-Y は田坂博信博士より恵与された。Concavalin A (Con A) と Phytohemagglutinin (PHA) は市販のを用いた。

3. *In vitro* におけるリンパ球幼弱化反応

以前のわれわれの報告⁷⁾に基づいて行った。すなわち、リンパ球を 5×10^4 個をマイクロプレートに撒き、抗原またはマイトーゲンとともに培養した。培養最終 18 時間の ³H-thymidine (³H-TdR) の細胞への取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。

4. 細胞表面抗原の検出

Facscan analyzer (Becton Dickinson) を用いて、

Table 1 T Cell Profile in Patients with Mycobacterial Infection

Subjects Studied	T Cell Subsets				
	T3 (%)	T4 (%)	T8 (%)	T4/ T8 Ratio	Tac (%)
Nontuberculous mycobacterial infection (n=28)	60.7±10.0	41.1±9.0	22.3±6.1	1.99±0.89	5.2±4.8†
Pulmonary tuberculosis (n=28)	61.2±8.3	40.8±5.0	22.9±5.7	1.84±0.50	4.2±2.5
Healthy control subjects (n=19)	64.5±6.9	42.9±7.1	24.1±6.6	1.95±0.76	3.0±1.0

* Results are expressed as means ± SD.

† P<0.05 vs healthy control subjects.

Table 2 PPD-Induced Proliferative Response of Peripheral Blood Lymphocytes

Subjects Studied	³ H-TdR Incorporated (cpm×10 ⁻³)		
	PPDs	PPD-B	PPD-Y
Nontuberculous mycobacterial infection (n=28)	7.7±9.8†	8.6±3.3†	6.1±5.0†
Pulmonary tuberculosis (n=37)	25.6±12.5	12.4±12.7	19.2±13.2
Healthy control subjects (n=17)	22.8±7.4	12.6±4.8	15.8±6.8

* PBL (2.5×10⁶ ml) were cultured *in vitro* for six days with PPDs, PPD-B or PPD-Y at the concentration of 10 μg/ml. Incorporation of tritiated thymidine was determined during the last 18 h.

† P<0.01 vs pulmonary tuberculosis or healthy control subjects.

間接蛍光抗体法で2カラー解析した。CD3, CD4, CD11b, CD14, HLA-DR, Tac に対するモノクローン抗体はそれぞれ市販のを用いた。

5. MAC 菌体とそのリピッド成分

M. avium 菌体 (ATCC 15769, serovar 16) は小林製薬より恵与された。クロロフォルムメタノール法によるリピッド分画および精製したコードファクター, trehalose 6, 6' dimycolate は大阪市立大学細菌学教室の矢野郁也教授より恵与された。

成績

1. 抗酸菌感染症におけるTリンパ球サブセット

Table 1 に末梢血中のリンパ球サブセットをパーセントで示した。CD3 (T3), CD4 (T4), CD8 (T8) に関しては、非定型抗酸菌症、肺結核、健康人の間に差は見られなかった。

2. *In vitro* における PPD 刺激によるリンパ球幼若化反応

Table 2 および Fig. 1 に示すように、非定型抗酸菌症では3種類のいずれの PPD 刺激に対しても肺結核および健康人に比較し反応の低下がみられた。3種類の PPD のあいだには抗原性の交差が報告されている。非定型抗酸菌症では、Table 2 および Fig. 1 に見られるように、反応の低下が示されたが、PPD-B (*M. intracellulare* 由来) 刺激による反応が最も高くみられた。非定型抗酸菌症の大部分は *M. avium-intracellulare* (MAC) 感染症であり、反応の特異性が見られている。

3. PPD 刺激による IL-2 受容体の表出

Tリンパ球幼若化反応は、IL-2 とその受容体との反応の結果もたらされる⁸⁾。そこで、まず PPD 刺激によ

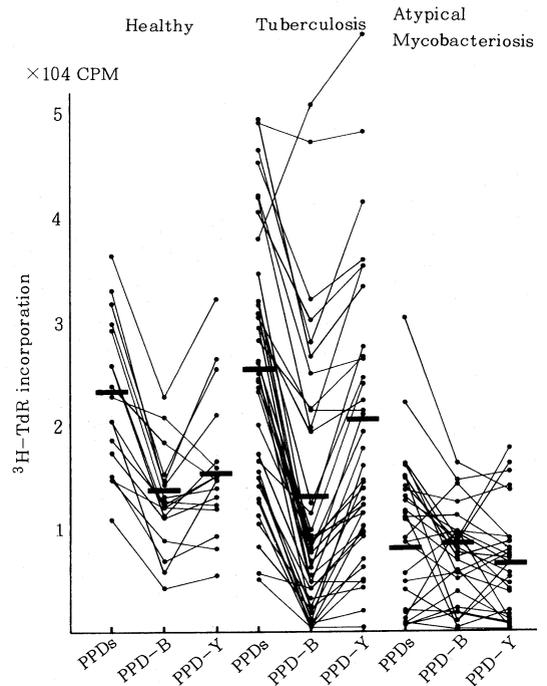


Fig. 1 PPD-induced proliferative responses of peripheral blood lymphocytes. Each point connected by a line indicates the responses from the same donor. Lymphocytes were cultured for 6 days with 10 μg of PPD per milliliter. ³H-TdR incorporated during the last 18 h was counted. Solid horizontal bars show mean values.

る IL-2 受容体の表出を、抗 Tac モノクローン抗体を用いて調べた。Table 3 と Fig. 2 にその結果を示した。分裂幼若化反応の低下がみられた非定型抗酸菌症におい

Table 3 Increase in TAC-Positive Cells upon PPD Stimulation

Subjects Studied	% Tac-Positive Cells		
	PPDs	PPD-B	PPD-Y
Nontuberculous mycobacterial infection (n=21)	22.6±12.7	17.8±8.8	18.8±10.5
Pulmonary tuberculosis (n=18)	26.7±11.1	17.5±11.7	22.0±14.3
Healthy control subjects (n=19)	33.5±8.6†	18.5±5.8	23.5±5.2

* PBL ($1 \times 10^6/ml$) were cultured *in vitro* in the presence of PPD ($10 \mu g/ml$) for six days. Tac-positive cells were assessed by the indirect fluorescence antibody technique.

† $P < 0.01$ vs nontuberculous mycobacterial infection.

$P < 0.05$ vs pulmonary tuberculosis.

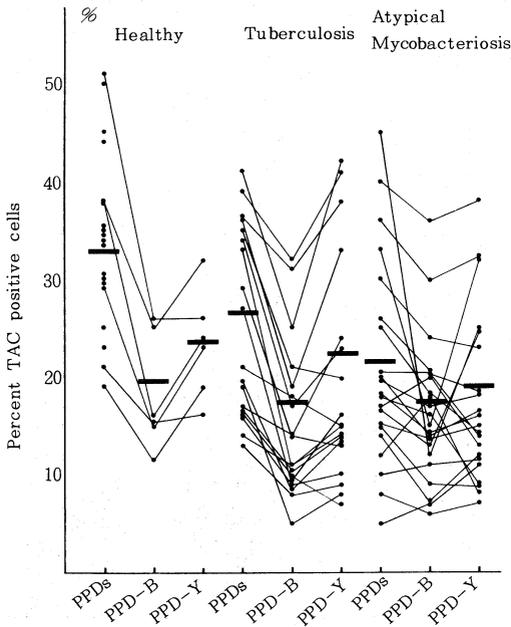


Fig. 2 PPD-induced increase of TAC-positive cells. Each point connected by a line indicates the response from the same individual.

では、いずれの PPD 刺激によっても、IL-2 受容体はよく表出されていた。その程度は、肺結核、健康人のそれと有意差は見られなかった。

4. PPD 刺激による IL-2 産生

次に、*in vitro* において、PPD 刺激によるリンパ球からの IL-2 の産生をみた。Fig. 3 に示すように、非定型抗酸菌症 (non-TB) ではいずれの PPD 刺激においても、IL-2 の産生の低下が観察された。

以上の成績をまとめてみると、MAC 感染症に代表される非定型抗酸菌症においては、PPD 刺激による *in vitro* でのリンパ球幼若化反応が低下しており、それは IL-2 産生の低下にもとづくことが判明した。PPD 刺激による IL-2 受容体の表出は正常であった。

つぎに、この MAC 感染症に見られるリンパ球機能の低下が、本来宿主に具っていたものか、あるいは抗酸菌による持続感染の結果として宿主にもたらされたものか、の問題がある。この後者の可能性を検討するために、われわれは健康人末梢血リンパ球を用い、*in vitro* で解析を行った。

5. PPD 刺激による *in vitro* でのリンパ球幼若化反応に及ぼす MAC 菌体の影響

PPDs または PPD-B 刺激によるリンパ球培養を 6 日間行い、そこへソニケートした MAC 菌体を変量して加えた場合の、幼若化反応をみたのが Fig. 4 である。いずれの PPD 反応に対しても MAC 菌体は抑制的に作用した。この抑制は、ドナーを肺結核患者、非定型抗酸菌症患者にかえても同様にみられた。また、ツベルクリン反応の陽性度には無関係にみられた。最高濃度 ($500 \mu g/ml$) の MAC 菌体量においてもリンパ球の生存率には影響は見られなかった。

また、この培養系にインドメサシンを加えても抑制の回復は見られなかった。MAC 菌体は PPD と同時、または培養開始後 6 時間内に加えた場合のみに抑制活性をもたらしたが、それ以降に加えた場合には抑制活性は認められなかった。リンパ球を Tリンパ球と単球に分離し、解析を行ったところ、MAC 菌体は Tリンパ球ではなく、単球に作用して抑制活性を示すことがわかった。

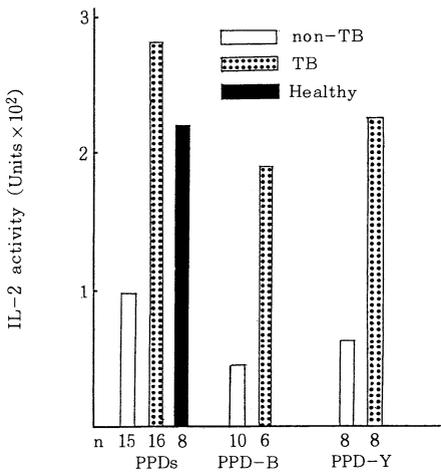


Fig. 3 Distribution of IL-2 activity in 24-h culture supernatants of peripheral blood lymphocytes stimulated with PPDs, PPD-B or PPD-Y. IL-2 activity was expressed as mean IL-2 units calculated from dilution experiments.

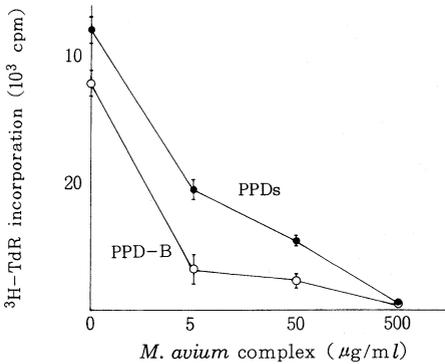


Fig. 4 Effect of MAC organisms on the proliferative response of peripheral blood lymphocytes stimulated by PPD. Lymphocytes were cultured for 6 days in the presence of PPD (10 μg/ml) and various doses of MAC organisms.

6. マイトーゲン刺激によるリンパ球幼若化反応に与える MAC 菌体の影響

Fig. 5 に示すように、MAC 菌体あるいはそのリピッド分画は、Con A 刺激によるリンパ球反応には強い抑制活性を示したが、PHA 反応に対してはその抑制作用は小さかった。このことは、両マイトーゲン刺激による反応に際してのマクロファージの必要性の差を反映しているものと考えられる。すなわち、Con A 刺激においてはマクロファージは必須であるのに対し、PHA 反応ではその必要性は小さいものと思われる。

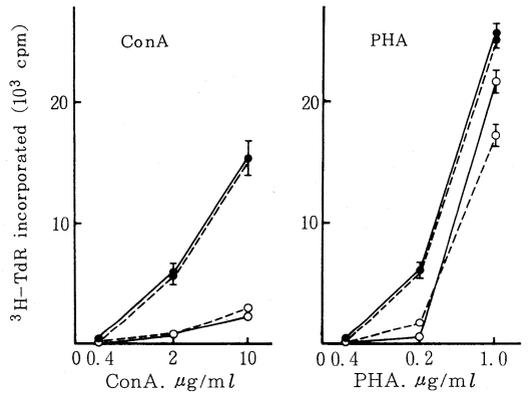


Fig. 5 Effect of MAC organisms and MAC-derived lipid on proliferative response of peripheral blood lymphocytes stimulated by ConA or PHA. Lymphocytes were cultured *in vitro* for 3 days.

7. 単球表面抗原の表出に及ぼす MAC 菌体の影響

MAC 菌体は、単球よりの IL-1 の産生には何ら抑制活性は示さなかった。そこで次に、単球の表面抗原の表出に及ぼす影響を見るために、単球を MAC 菌体とともに *in vitro* で 48 時間ともに培養後、Facs analyzer で解析したのが Fig. 6 である。この図より明らかなように、MAC 菌体は LeuM3 (CD14) と CR3 (CD11b) の表出をブロックした。しかしながら、Ia 抗原 (HLA-DR) の表出には影響は与えなかった。

8. モノクローン抗体によるリンパ球幼若化反応の抑制

MAC 菌体により、その表出がブロックされた単球表面マーカーの機能を見るために、それらマーカーに対するモノクローン抗体の、リンパ球幼若化反応に及ぼす影響を検討した。Fig. 7 は Con A および PHA 反応の際に、モノクローン抗体を添加した時の成績である。用いたモノクローン抗体は、抗 LeuM3 と抗 CD18 であった。CD18 は CD11b が属する LFA-1 ファミリーに共通する β 鎖である。この Fig. 7 より明らかなように、これらいずれのモノクローン抗体も Con A 反応には抑制的に作用したが、PHA 反応に対しては何ら影響を示さなかった。この成績は、Fig. 5 に示す、MAC 菌体による Con A と PHA 反応に及ぼす抑制活性と、よく似たパターンを示した。また、PPD 刺激によるリンパ球幼若化反応に対しても、これらモノクローン抗体は Con A に対するのと同様な抑制作用を示した。

考 察

MAC 感染症に代表される非定型抗酸菌症では、しばしばツベルクリン反応が減弱あるいは陰性化する。本報告においても、非定型抗酸菌症患者の末梢血リンパ球は、

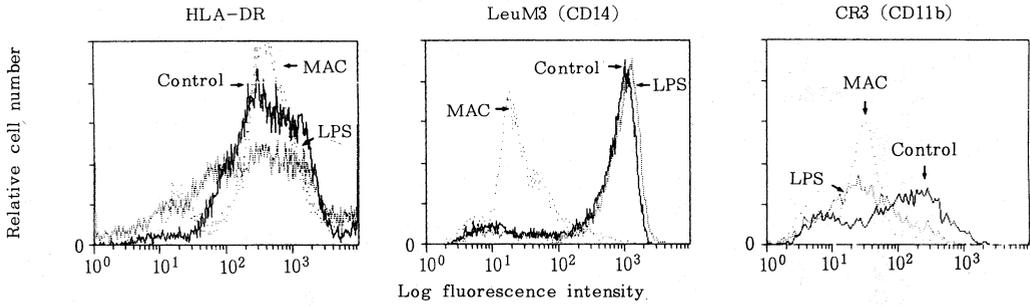


Fig. 6 Detection of HLA-DR, LeuM3 (CD14), and CR3 (CD11b) antigens on adherent cells after incubation for 48 h with MAC organisms. Adherent cells (5×10^5) in medium supplemented with 10% pooled human serum were incubated in the presence and absence of MAC organisms (500 $\mu\text{g/ml}$) or LPS (10 $\mu\text{g/ml}$ from *E. coli*).

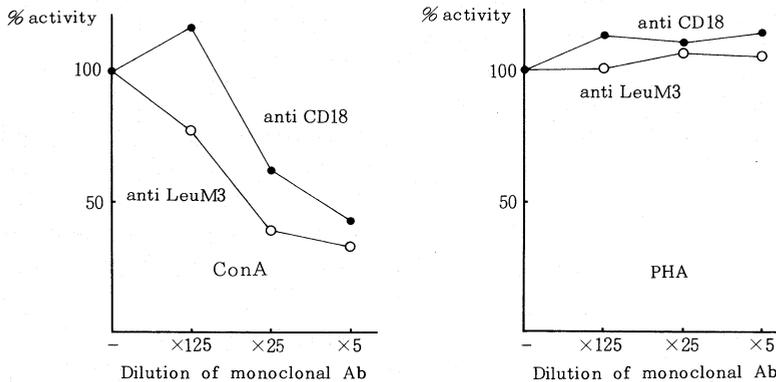


Fig. 7 Effects of anti-CD18 and anti-LeuM3 (CD14) monoclonal antibodies on ConA- and PHA-induced lymphocyte blastogenesis. Data are expressed as percent activity of the control culture with mouse IgG1 as the isotype control.

そのTリンパ球数やサブセットには差は認められなかったが、PPD刺激による *in vitro* での幼若化反応において、肺結核や健康人に比し、明らかな反応の低下がみられた。*M. avium* 由来の PPD-B のみならず、*M. tuberculosis* 由来の PPDs や *M. kansasii* 由来の PPD-Y 刺激による反応も低下していることが観察された。

この非定型抗酸菌症にみられるTリンパ球反応の低下は、IL-2産生の低下によるもので、IL-2受容体の表出はよく保たれていた。IL-2産生低下のメカニズムの一つに、サブレッサー細胞の生成がある。ヒトにおいては、Mustafaらは *in vitro* においてBCGにより suppressor T細胞が誘導されることを報告している⁹⁾。非定型抗酸菌症における細胞性免疫の低下もかかる suppressor T細胞により説明し得るかもしれない。ライ腫型レプラにみられるT細胞機能低下がT細胞の

conditioned mediumの添加で回復したとの報告がある¹⁰⁾。

一方、Kaplanらは *M. leprae* またはその菌体成分が、*in vitro* においてT細胞増殖反応に抑制的に働くことを観察している¹¹⁾。これらの報告から、抗酸菌自体には免疫抑制作用があること、したがって、その感染が持続するような宿主にあっては、免疫不全状態を形成し、一方そのことは、MACのような毒力の弱い抗酸菌の感染に好都合な環境を作っていることになる、と考えられよう。

そこでわれわれは、本報告の後半において、健康人リンパ球を用い、*in vitro* において抗酸菌体のもつ免疫系への影響について検討を加えた。その結果、MAC菌体またはそのリピッド分画は、PPD特異的および非特異的なConA刺激によるリンパ球反応に、抑制的に作用した。その抑制機構はいわゆる accessory cell を介

してであった。Ellnerらは、結核菌由来のアラビノマンナンがヒトリンパ球のPPD刺激による反応を抑制したが、PHA反応は抑制しなかったと報告している¹²⁾。われわれの結果も、accessory cellの必要性が少ないPHA反応には、MAC菌体は抑制的には働かなかった。

マクロファージからのIL-1の産生には菌体成分は影響せず、またインドメサジン添加によっても抑制からの回復は見られず、プロスタグランジンの関与は否定的であった。モノクローン抗体を用いてのFACSによる解析や、培養系への添加実験等より、菌体またはそのリピッド成分は、マクロファージ表面に存在し、抗原のprocessingやTリンパ球へのpresentationに必要な抗原分子の表出をブロックすることにより、反応に抑制的に働くものと考えられる。すなわち、接着分子の一つであるLFA-1¹³⁾やCD14 (LeuM3)¹⁴⁾分子である。後者については、食作用に関係するとも言われている¹⁵⁾。また最近、血管内皮細胞へのリンパ球の接着にも重要であるとの報告がある¹⁶⁾。

われわれがここで*in vitro*で検討し観察した現象が、*in vivo*でも果たして見られるであろうか。確かに、MACによる感染は日和見感染で始まるであろう。すなわち慢性肝炎、糖尿病等の合併症として、また老人において、また肺局所の解剖学的荒廃部位(Locus minoris)において、さらには、AIDSに代表される全身的な免疫不全状態の宿主に、日和見感染として寄生が始まるであろう。宿主の免疫機構が正常であれば、これらのMACは速やかに排除されよう。何らかの機作で、排除がうまく働かず、持続感染がもたらされると、われわれがここで観察したような機構により、宿主の免疫機能の低下がさらに進み、そのことが持続感染の永続化を進める、という悪循環が回り出す事になる。MAC菌側から見れば、宿主の排除機構からすり抜ける、という自己防御機構である。

まとめ

MAC感染症ではしばしばツベルクリン反応は陰性化する。われわれは*in vitro*の培養系でMAC感染症患者の細胞性免疫機能をしらべた。その結果、患者末梢血リンパ球は結核患者やツ反陽性の健常人のそれに比較し、ツベルクリンPPD刺激による分裂幼若化反応の低下が見られた。PPDは結核菌由来のPPDsのみならず、PPD-B、PPD-Yに対しても反応の低下が見られた。反応の低下はPPD刺激によるIL-2の産生の低下の結果であり、IL-2への反応性はよく保たれていた。

次に、この免疫機能の低下のメカニズムを調べるために、*in vitro*の培養系で、MAC菌体およびそのリピッド分画がリンパ球機能に与える影響を検討した。その結果、これらはマクロファージのaccessory機能をブ

ロックすることが判明した。すなわち、LFA-1ファミリーに属するCD11bやCD14 (LeuM3)の表出を、MACおよびリピッド分画は抑制し、その結果Tリンパ球機能の低下をもたらすことがわかった。

MAC感染そのものが宿主の免疫機能の低下をもたらす、そのことがさらなるMAC持続感染をもたらすのであろう。

文 献

- 1) Green JB, Sidhu GS, Lewin S, et al. *Mycobacterium avium-intracellulare*: a case of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 539-546.
- 2) Strom RL, Gruninger RP. AIDS with *Mycobacterium avium-intracellulare* lesions resembling those of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1983; 309: 1323-1324.
- 3) Kiehn TE, Edwards FF, Brannon P. Infections caused by *Mycobacterium avium* complex in immunocompromised patients: diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests, and morphological and seroagglutination characteristics. *J Clin Microbiol.* 21: 168-173.
- 4) Mason UG III, Greeberg LE, Yen SS. Indomethacin-responsive mononuclear cell dysfunction in "atypical" mycobacterioses. *Cell Immunol.* 1982; 71: 54-65.
- 5) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Okuda Y, et al. An analysis of *in vitro* T cell responsiveness in nontuberculous mycobacterial infection. *Chest.* 1988; 94: 822-829.
- 6) Tsuyuguchi I, Kawasumi H, Takashima T, et al. *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex-induced suppression of T-cell proliferation *in vitro* by regulation of monocyte accessory cell activity. *Inf Immun.* 1990; 58: 1369-1378.
- 7) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Fujiwara H, et al. Nonspecific recruitment of lymphocytes in purified protein derivative-induced lymphocyte proliferative response of patients with tuberculosis. *Inf Immun.* 1982; 37: 702-709.
- 8) Cantrell DA, Smith KA. Transient expression of interleukin 2 receptor consequence for

- T cell growth. *J Exp Med.* 1983 ; 158 : 1895-1911.
- 9) Mustafa AS, Godal T. BCG-induced suppressor T cells optimal conditions for *in vitro* induction and mode of action, *Clin Exp Immunol*, 1985 ; 62 : 474-481.
 - 10) Haregewoin A, Godal T, Mustafa AS, et al. T-cell conditioned media reverse T-cell unresponsiveness in lepromatous leprosy. *Nature.* 1983 ; 303 : 342-344.
 - 11) Kaplan G, Gandhi RR, Weinstein DE, et al. *Mycobacterium leprae* antigen-induced suppression of T cell proliferation *in vitro*. *J Immunol.* 1987 ; 138 : 3028-3034.
 - 12) Ellner JJ, Daniel TM. Immunosuppression by mycobacterial arabinomannan, *Clin Exp Immunol.* 1979 ; 35 : 250-257.
 - 13) Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK, et al. The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2, and LFA-3 molecules : cell adhesion receptors of the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1987 ; 5 : 223-252.
 - 14) Goyert SM, Ferrero E, Rettig WJ, et al. The CD14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors. *Science.* 1988 ; 239 : 497-500.
 - 15) Gidlund M, Rossi P, Cortran P, et al. In human monocytes a strong correlation exists between expression of the M3 antigen. Fc-mediated phagocytic activity and failure to participate in extracellular antibody-dependent cytotoxicity. *Eur J Immunol.* 1988 ; 18 : 477-480.
 - 16) Beekhuizen H, Blokland I, Tilburg AJC, et al. CD14 contributes to the adherence of human monocytes to cytokine-stimulated endothelial cells. *J Immunol.* 1991 ; 147 : 3761-3767.

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来追加発言(2) : AIDS と *M. avium* Complex 感染症

戸井田 一郎

日本 BCG 研究所

受付 平成 4 年 8 月 3 日

Additional Comment (2) : AIDS AND *MYCOBACTERIUM AVIUM*
COMPLEX INFECTION

Ichiro TOIDA *

(Received for publication August 3, 1992)

Infections with *Mycobacterium avium* complex (MAC) are the next most common complication in AIDS patients, and disseminated MAC infection is considered as an indicator disease of AIDS.

Bacteriological and clinical features of MAC infection complicated with AIDS were reviewed.

The number of AIDS patients in Japan has been increasing in a similar rate as in USA and Africa, so the members of Japanese Society for Tuberculosis should be ready for medical care of AIDS patients complicated with mycobacterial infections.

Key words : AIDS, *Mycobacterium avium* complex (MAC), MAC Infection

キーワード : エイズ, *Mycobacterium avium* complex (MAC), MAC 感染症

AIDS と MAC 感染症

1981 年, アメリカ合衆国 (USA) 防疫センター (CDC) は MMWR 誌に 2 編の報告を発表し, 同性間性行為常習男性 (ホモ) の間で *Pneumocystis carinii* 肺炎 (PCP) および Kaposi 肉腫が多発していると警告した。これが AIDS 問題の発端であったが, それから 10 年余り, WHO 発表の公式患者数はほぼ 50 万 (92 年 4 月) に達し, 2000 年には感染者は 5,000 万から 1 億 2,000 万人になるという推定さえある。

AIDS 病原体のヒト免疫不全ウイルス (HIV) は, CD4⁺ T リンパ球を始めとする免疫担当細胞に感染して

これらを傷害するので, HIV 感染の進行とともに細胞性免疫を中心とする免疫機構全般に深刻な破綻が生じ, その結果, Kaposi 肉腫のような悪性腫瘍や PCP など種々の日和見感染が発病して AIDS にいたる。

このような日和見感染症の 1 つとして *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症は, AIDS の歴史の当初から注目されてきた。AIDS 発端症例のロスアンゼルス・ホモの PCP 症例群は, 剖検をも含めた精査により全例に disseminated (diss 型) MAC 感染症が合併していた。81 年 11 月までの症例集計でも 159 例中に diss 型“非定型抗酸菌症” 5 例がみられた。

これらのことに基づいて, CDC の 87 年改訂 AIDS

* From the Japan BCG Laboratory, 3-1-5 Matsuyama, Kiyose-shi Tokyo Japan 204.

基準には「HIV感染の証拠の有無にかかわらず diss 型 MAC および diss 型 *M. kansasii* 感染症；HIV感染を前提として diss 型“非定型抗酸菌症”および肺外結核症」が他の疾患とならんで AIDS 指標疾患にあげられている。

AIDS における MAC 感染の頻度

AIDS での MAC 感染合併の頻度は、どれほど徹底的に MAC 検出が試みられたか、先行する AIDS 関連疾患をのり越えることができるかどうか、環境にどの程度に MAC が遍在しているか、などの要因に左右される。

USA では MAC 感染症合併頻度は 35~45% で、PCP の約 50% に次ぎ、Herpes virus, Cytomegarovirus, Candida, Legionella, Klebsiella, Toxoplasma の 10~30% を上回る。diss 型に限定した場合、90 年までの全米 AIDS 161,073 例 (CDC 集計) のうち 12,202 例 (7.6%) に diss 型 MAC 感染が合併し、87 年度の 5.8% から年ごとに上昇している。全国集計の数字はなお過少算定とされ、主要医療施設からの個別調査では 15~24% の高率が報告されている。

一方、USA と並んで AIDS の多いアフリカからは MAC に関する報告は乏しいが、Uganda の重症 AIDS 50 例の血液培養はすべて MAC 陰性であったとの報告があり、この地域では diss 型 MAC 感染の合併はまれなようである。

日本では「日本のエイズ症例」所載の 30 例中 9 例に抗酸菌 (*M. tuberculosis* も含め) が検出されており、駒込病院症例 44 例中 3 例に MAC, 2 例に *M. kansasii*, 2 例に *M. tuberculosis* が検出されている。(90 年末。三鷹保健所前所長 南谷先生の御教示による。)

AIDS における MAC の細菌学的特徴

USA での“非定型抗酸菌症”起因菌種の分布は、pre AIDS 時代には MAC 38%, *M. kansasii* 33%, その他、であったのに対し、AIDS 合併 diss 型“非定型抗酸菌症”では MAC 96.1%, *M. kansasii* 2.9%, その他 (CDC 集計) であり、AIDS 患者からの臨床分離株では MAC 80.9%, *M. kansasii* 4.6%, その他 (UCLA) と、MAC が圧倒的多数を占め、相対的に *M. kansasii* の頻度が低い。

MAC のうちでは、*M. avium* に属する血清型 4, 8, 1 の菌株が大部分を占め、*M. intracellulare* 血清型菌株はまれである。血清型分布には地域差があり、ロサンゼルス、ドイツでは 8 型、ニューヨーク、サンフランシスコ、イギリス、オーストラリアでは 4 型が最優位である。毒力などの菌株固有の性状よりは、むしろそれぞれの環境にどの血清型菌株が普遍的かに左右されているように思われる。

AIDS における MAC 感染症の診断

AIDS 合併 MAC 感染症の診断は、非 AIDS の場合よりもいっそう困難である。MAC 肺感染症の胸部 XP 像自体がそれほど特異的でないうえに、AIDS の場合は PCP など他疾患の合併によって診断がさらに困難になる。また、肺以外の臓器の感染が重視されるので、胸部 XP の診断的価値は相対的に低い。ツベルクリン反応はしばしばアネルギー状態にある。したがって診断はもっぱら MAC 検出に頼ることになる。実際には、MAC 感染に先行して AIDS 発病または HIV 感染の診断をうけ、他の呼吸器合併症の有無や免疫状態についてモニター中の症例が多いので、例えば $CD4^+$ T リンパ球数が $100/mm^3$ 以下で熱・咳などの症状を示す場合には、他の感染症とともに MAC 感染症を疑い精力的に MAC 検出を試みるべきである。この場合、痰などの呼吸器関連検体だけでは不十分で、とりわけ血液培養が必須であり、糞便培養も重要である。

治療と予後

MAC 感染は多くの場合、 $CD4^+$ T リンパ球数が $100/mm^3$ 以下のような AIDS の後期におこり、他の日和見感染を合併していたり、それらを乗り越えた直後であったりするため、MAC に決定的に有効な薬剤がないこともあいまって、治療は困難であり予後は悪い。AIDS に合併した結核症 (*M. tuberculosis* 感染症) が RFP・INH・PZA を含む標準的治療方式で優れた成績を示すのと対照的である。

最近、Amikacin, Ciprofloxacin, Clofazimine, EB, RFP の 5 剤併用が diss 型 MAC 感染の治療に有効で、血液中の MAC 菌数を減少させ生存期間を延長させると報告されている。キノロン系、マクロライド系、リファマイシン系の新しい誘導体にも期待がもたれている。

AIDS 患者を Kaposi 肉腫のみの群、MAC 感染症以外の日和見感染の群、diss 型 MAC 感染の群にわけて生存曲線を比較すると、diss 型 MAC 群の生存日数は他の 2 群と比較して有意に短い。上述の強力な治療を行えば、MAC 以外の日和見感染の群と同じ程度にまでは予後の改善が望めるとされている。

MAC 感染症の発病様式

初感染病変の局在などから、環境中に常在している MAC は主として水系を仲介としてヒトの腸管に入り、健康なヒトではそのまま通過または一時的なコロニゼーションで終わるのに対し、免疫不全状態のヒトでは血流中に入って dissemination に進展するのであろうと示唆されている。

おわりに

わが国でも AIDS は欧米やアフリカ諸国と同じ速度で増加しており、数年のうちには結核症や“非定型抗酸菌症”を合併した AIDS 患者の診療が結核病学会会員の日常的な業務となることも予測される。そのための態勢が早急に整備されることを望みたい。

謝 辞

駒込病院症例について御教示賜った南谷幹夫先生に心から御礼申し上げます。

文献の収集・整理、学会用スライドの作製に御協力頂いた結核予防会結核研究所 風見嘉子・山本節子の両氏に感謝いたします。

第 67 回総会シンポジウム

Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来

特別発言：今後の問題点

山本正彦

名古屋市立大学第 2 内科
受付 平成 4 年 8 月 3 日

Special Comment : PROBLEMS IN THE FUTURE

Masahiko YAMAMOTO *

(Received for publication August 3, 1992)

Regarding *Mycobacterium avium* complex infection (MAC), it is urgent to establish a standard therapeutic procedure. Because of the small number of MAC cases in each medical institution, it is difficult to make a prospective study in individual institution. Thus, a prospective study in multi-medical centers should be carried out. As the first step, it is necessary to study the therapeutic efficacy of Clarithromycin in MAC.

Regarding the management of nontuberculous mycobacteria infection (NTM), problems in connection with tuberculosis should be dissolved.

In cases of NTM, at first, because of positive acid-fast bacilli in the sputum, patients are hospitalized and the medical cost is aided by under Article 35 of the Tuberculosis Prevention Law. However, later on, in case if the patients are determined to be NTM following the identification of the acid-fast bacilli, the medical aid is discontinued since NTM is out of the application of the Law. Besides, there are no indication for treatment of NTM in some of the anti-tuberculosis drugs. These circumstances would obstruct to report the NTM cases. In the recent data indicate that the incidence of NTM among the anti-acid bacillus infection is over 10 %. If the incidence of the tuberculosis includes NTM cases, the statistics of tuberculosis in Japan is tortured and thus may be misleading the way of the anti-tuberculosis measures.

The Prevention Committee of the Japanese Society of Tuberculosis had proposed expansion of the Law to NTM. However, it is urgent matter to determine whether this expansion is better or additional indication of some of the anti-tuberculosis drugs to NTM should made after establishment of the NTM as an independent entity rather than tuberculosis.

Key words : MAC, Clarithromycin, Tuberculosis control law

キーワード : MAC, クラリスロマイシン, 結核予防法

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Mizuho-ku, Nagoya 467 Japan.

Mycobacterium avium complex (MAC) 症に対して、最も緊急に開発が希望されているのは、その治療法の確立である。

MAC 症は現在も推奨しうる有効な治療法が確立されていない。これは有効な薬剤が開発されていないことに加えて、施設ごとの症例数が限られているため、個々の施設では前向きな治療研究を行うことが困難なためである。

幸い日本結核病学会に平成3年より非定型抗酸菌症検討委員会（委員長：原耕平，長崎大学教授）が設置されたので、この委員会を中心とし、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班，非定型抗酸菌症研究協議会などの協力を得て、前向きな多施設共同の治療研究を行いたい。さしあたりクラリスロマイシンの MAC 症に対する有効性の検討を行いたい。

非定型抗酸菌症の管理に関する問題点には、結核との関係の整理がある。

非定型抗酸菌症の場合、当初は喀痰検査により抗酸菌が検出されれば、特別の場合を除いて、まず結核症として処置され、結核予防法による届け出がなされ、同法第35条により命令入所となり、医療費が助成される。しかし1カ月ないし2カ月後に菌が発育し、菌種の同定検

査が行われ、その結果、非定型抗酸菌と同定されれば、結核予防法の適応外となり医療費の助成は打切られる。

一方、現在のところ MAC に対しては通常は抗結核薬が投与され、MAC に対して特効的な薬剤がないため、非定型抗酸菌症と届け出することは必ずしも患者の利益とはならない。また、一部の抗結核薬は MAC に対して適応の認められていないものもある現状では、届け出を阻害することになる。一方、抗酸菌症全体に占める非定型抗酸菌症の率が10%を超した最近の状況を考えると、一部の非定型抗酸菌症が結核に含まれることになると、わが国の結核の統計を歪め、その対策を誤られることともなりかねないので、この問題の整理が求められている。

日本結核病学会予防委員会では先日発表した「1990年代の結核対策および研究について」（結核，66：323，1991）で、非定型抗酸菌症を結核の1つの病型とし、結核予防法第35条の適応とするのが望ましいとの見解を発表したが、この方法がよいか、非定型抗酸菌症を結核とは別の疾患として、薬剤の保険適応を保証する、のがよいかなどを至急に定める必要があり、このためには MAC 症の全国調査を含めた現状の把握と将来展望にもとづいた方針を決定する必要がある。