原　著

一次感染型および二次感染型非定型抗酸菌症の病態について

友田恒一・米田尚弘・塚口勝彦
吉川雅則・徳山　猛
夫　彰啓・成田亘啓

奈良県立医科大学第2内科

受付　平成5年3月26日

CLINICAL FEATURES OF PRIMARY AND SECONDARY ATYPICAL MYCOBACTERIOSIS

Koichi TOMODA *, Takahiro YONEDA, Katsuhiko TSUKAGUCHI, Masanori YOSHIKAWA, Takeshi TOKUYAMA, Akihiro FU and Nobuhiro NARITA

(Received for publication March 26, 1993)

A clinical investigation was carried out in 39 patients with atypical mycobacteriosis (AM).

The patients at our hospital diagnosed as having AM during an 11-year period from 1981 to 1991 were reviewed in this study. The incidence of AM among all of mycobacterial infections has been increasing since 1988. The atypical mycobacteria detected included *M. avium* complex (MAC) in 79%, *M. kansasii* in 26%, and other organisms in 5%.

Patients who had primary infection without underlying respiratory disease were compared with those who had secondary infection.

In secondary infection, MAC was detected in the sputum of a high percentage of patients and was positive for more than 6 months despite therapy.

Gamma globulin levels were also increased in patients with secondary infection.

Cell mediated immunity was examined by the DNCB reaction and the detection of $CD4^-$and $CD8^-$ positive T lymphocytes. The DNCB skin reaction was positive in 6 out of 26 patients with secondary infection. The percentage of $CD8^-$ positive T lymphocytes was higher in patients with secondary disease.

Fischer's ratio (indicating the balance of plasma amino acids) was also examined as an index of the nutritional status. It was significantly lower in secondary infection compared with primary infection.

Moreover, secondary infection was associated with a lower positive rate for the DNCB skin reaction and a lower Fischer's ratio when compared with pulmonary tuberculosis.

Thus impairment of cell-mediated immunity, malnutrition, and a poor prognosis were significantly more common in secondary infection compared with primary infection.

* From the Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840, Shijocho, Kashiharashi, Nara 634 Japan.

Key words : Atypical mycobacteriosis, Primary infection, Secondary infection, Systemic host defence

キーワーズ：非定型抗酸菌症，一次感染型，二次感染型，全身性防御機能

緒　言

わが国の非定型抗酸菌症は，近年，症例数の増加，菌種の多様化が認められている。また本症の発症要因は，大きく分けて，全身防御機能の低下と，先行する呼吸器疾患による局所防御機能低下との2つがあるとされている。特に高齢化が進む社会では，この疾病の発症が増加する可能性が考えられる。今回われわれは，1981年から91年の11年間の当科における非定型抗酸菌症を，一次感染型と二次感染型とに分類して検討した結果を報告する。

対象と方法

1981年4月から91年3月まで当科に入院した非定型抗酸菌排菌患者中，1985年の国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準[1]を満たす39例（一次感染型13例，二次感染型26例）について発症の背景，免疫能，栄養状態の観点から検討した。なお一次感染型は先行する呼吸器疾患がない例，二次感染型は先行する呼吸器疾患に続発した例とした。

免疫能は細胞性免疫能検査として遅延型皮内反応(PPD, dinitrochlorobenzen (DNCB))，リンパ球幼若化反応 (PHA, Con A)，CD4/CD8比，液性免疫能検査として血清蛋白分画，血清Immunoglobulin (IgA, IgG, IgM)，血清補体価 (C3, C4, CH50) を測定した。栄養状態は米田[2]の方法により，比体重（%IBW：実測体重/標準体重，標準体重は松木[3]の標準体重表を用いた)，Serum albumin (Alb)，Serum transferrin (Tf)，Plasma amino acid (Fischer比：分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比)，Serum Cholin esterase (Ch-E)，末梢血ヘマトクリット (Ht)，ヘモグロビン (Hb) などを検討した。なお，以上の検討項目は治療開始前に行い，多くの症例は発病初期であった。

本検討における統計学的検討にはt検定，χ^2検定を用いた。

結　果

1）非定型抗酸菌症の発症頻度

全抗酸菌症に対する非定型抗酸菌症の年次変化は81年から87年までは6%以内であったが，88年から増加傾向を示し91年には9.5%に達した。また全非定型抗酸菌症中 *M. avium* complex 症（MAC症）例が27例で69.2%を占め，*M. kansasii* 症も86年以降認められるようになった（Table 1)。

2）一次感染型，二次感染型非定型抗酸菌症の発症背景

肺に基礎疾患がなく胸部X線上新しい病変があるものを一次感染型，肺疾患の既往歴があるか胸部X線上硬化性病変を認めるものを二次感染型とした。一次感染型は13例（男性9例，女性4例，年齢53.4±20.8歳)，二次感染型は26例（男性16例，女性10例，年齢65.9±10.9歳）であった。

二次感染型の先行する呼吸器疾患は肺結核が大半で，他に慢性気管支炎，塵肺などがみられた（Table 2)。

呼吸器系以外の既往歴，合併症の比較では一次感染型，二次感染型ともに胃潰瘍，肝疾患，悪性腫瘍が認められ，

Table 1 Incidence of Pulmonary Atypical Mycobacteriosis in This Investigation

			'81	'82	'83	'84	'85	'86	'87	'88	'89	'90	'91	total
AM	Species of Am	MAC	0	3	0	2	3	1	2	6	4	3	3	27
		M. kansasii	0	0	0	0	0	2	1	1	3	1	2	10
		others	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
		total	0	3	0	2	4	3	3	7	7	4	6	39
Pulmonary tuberculosis			35	40	54	62	65	72	66	73	83	67	57	674
AM/mycobacteriosis (%)			0	7.0	0	3.1	5.8	4.0	4.3	8.8	7.8	5.6	9.5	5.5

MAC : M. avium-intracellulare complex
AM : Atypical Mycobacteriosis
Am : Atypical mycobacteria

二次感染型にのみリウマチ性関節炎，糖尿病がみられた（Table 3）。

3）排菌状況の比較

一次感染型はMAC例，*M. kansasii* 例が同数であったが，二次感染型はほとんどがMAC例であった。一次感染型ではほとんどの例が治療開始から6カ月以内に排菌陰性化したが，二次感染型では26例中16例（61.5%）が排菌陰性化せず，菌種は1例を除いてMAC例であった。死亡例7例は全例二次感染型MAC症であった（Table 4）。

4）細胞性免疫能

皮膚反応ではPPD陽性率は有意差は認めなかったが，DNCB陽性率では二次感染型で有意に低下し（P＜0.01），リンパ球のCD8陽性細胞比率が二次感染型で有

Table 2 Precedent Respiratory Diseases in Secondary AM

inactive TB	15
chronic bronchitis	4
pneumoconiosis	3
lung cancer	1
lung cancer+inactive TB	1
idiopathic interstitial pneumonia	1
bronchiectasis	1

TB : pulmonary tuberculosis

Table 3 Complication Other Than Respiratory Diseases in Primary and Secondary AM

primary AM		secondary AM	
gastric ulcer	3	gastric ulcer	3
chronic hepatitis	1	rheumatoid arthritis	3
Paget's disease	1	diabetes mellitus	3
peritonitis carcinomatosa	1	gastric cancer	2
infantile paralysis	1	liver cirrhosis	2
total	7	hepatoma	1
		cholangioma	1
		ovarian tumor	1
		total	16

AM : Atypical Mycobacteriosis

Table 4 Variation of Atypical Mycobacteria in Sputum

		Culture results in sputum		total
		+→− *	+→+ **	
primary AM	MAC	5	1	6
	M. kansasii	6	0	6
	others	1	0	1
	total	12	1	13
secondary AM	MAC	6	15(7)	21(7)
	M. kansasii	3	1	4
	others	1	0	1
	total	10	16(7)	26(7)

* No. of cases culture positive turned to negative within 6 months
** No. of cases culture positive continued more than 6 months
( ) : dead cases

Table 5 Comparison of Cell Mediated Immunity

	primary AM	secondary AM
PPD[1]	10/11 (90.9%)	22/26 (84.6%)
DNCB[1]	8/10 (80 %)	7/26 (26.9%) *
PHA[2]	180.2 ± 73.0	198.1 ±104.3
ConA[2]	148.0 ± 79.0	124.4 ± 93.5
Lym (/μl)	1514.9 ±656.9	1369.8 ±492.1
CD4 (%)[3]	42.5 ± 12.0	43.1 ± 7.8
CD8 (%)[3]	21.3 ± 5.8	32.0 ± 11.1 **
CD4/CD8	2.32± 1.56	1.56± 0.74

1) rate of positive cases
2) rate against control
3) percentage against all T lymphocyte

* P<0.01
** P<0.05

Table 6 Comparison of Humoral Immunity

	primary AM	secondary AM
Alb (g/dl)	3.75±0.83	3.61±0.58
$\alpha_1$gl (g/dl)	0.235±0.051	0.257±0.073
$\alpha_2$gl (g/dl)	0.767±0.103	0.742±0.144
βgl (g/dl)	0.574±0.105	0.675±0.180 *
γgl (g/dl)	1.41±0.50	1.87±0.64 **
IgA (mg/dl)	333.2±175.0	483.8±359.4
IgG (mg/dl)	1633.4±534.8	1866.3±601.8
IgM (mg/dl)	127.1±42.4	147.1±97.8
C_3 (mg/dl)	111.7±20.0	106.5±21.5
C_4 (mg/dl)	25.3±11.7	27.3±8.6
CH50	45.2±3.6	42.9±8.4

* P<0.01, ** P<0.05

Table 7 Comparison of Nutritional Findings

	primary AM	secondary AM
%IBW	83.4±15.7	84.9±14.3
Tf (mg/dl)	244.1±79.1	256.5±67.2
F.R.	3.01±0.30 *	2.39±0.64
Ch-E (IU/l)	464.5±124.3 **	351.5±128.3
TP (g/dl)	7.0±0.75	7.33±0.78
Alb (g/dl)	3.75±0.83	3.61±0.56
Hb (g/dl)	13.8±2.1 *	12.5±1.8
Ht (%)	43.1±6.4 *	39.4±5.4

F.R. : Fischer's ratio
= branched chain amino acid/aromatic amino acid
* P<0.05, ** P<0.01

意に高値を呈した（P<0.05）（Table 5）。

5）液性免疫能

二次感染型ではβ，γ globulin が有意に高値であった（P<0.01，P<0.05）。IgG も高い傾向にあったが有意差はなかった（Table 6）。

6）栄養状態

%IBW，Tf は差はなかったが，栄養障害と強く相関する血漿アミノ酸バランスの指標である Fischer 比（P<0.05）や，肝実質のタンパク合成能の指標となる Ch-E（P<0.01）や Hb，Ht（P<0.05）は二次感染型で有意に低値を示した（Table 7）。米田[2]，吉川[4] の肺結核患者と本検討での非定型抗酸菌症（一次感染型，二次感染型）の栄養状態4項目と DNCB 陽性率との比較では %IBW，Tf，Alb は有意差はなかったが，血漿アミノ酸 Fischer 比は肺結核症と一次感染型とはほぼ等しく二次感染型は有意に低下していた（P<0.05）。また DNCB 陽性率は一次感染型，肺結核症，二次感染型の順に低下し，二次感染型で有意に低下していた。（P<0.05）（Table 8）。

考　　察

わが国での非定型抗酸菌症の臨床的検討は，日比野の報告[5] 以来多くの報告がある。近年わが国では非定型抗酸菌症の増加が見られ，束村[6] は発症原因の1つとして生体の免疫能低下も考慮する必要があると述べている。そこで本報告では，1981年から91年までの当科での非

Table 8 Comparison of Nutritional Findings and DNCB Reaction in Tuberculosis and Atypical Mycobacteriosis

	pulmonary[2) 4)] TB	primary AM	secondary AM
%IBW	84.8±12.3	83.4±15.7	84.9±14.3
Tf (mg/dl)	259.5±68.6	244.1±79.1	256±67.2
F.R.	2.91±0.69	3.01±0.30	2.39±0.64 *
ALB (g/dl)	3.56±0.49	3.75±0.83	3.61±0.56 *
DNCB•	25/47 (53.2%)	8/10 (80%)	7/26 (26.9%)

Tf : transferrin
F.R. : Fischer's ratio
• rate of positive cases
* P<0.05 : pulmonary TB vs secondary AM

定型抗酸菌症を一次感染型と二次感染型とに分類，その病態を検討した。

当科での全抗酸菌症に対する非定型抗酸菌症の比率は1987年までは3－5％で束村ら[7]，桜井ら[8]の報告に比べやや低率であったが，1988年以降は増加の傾向がみられる。1985年から90年は6.2％で坂谷[9]が報告した全国平均とほぼ一致する。菌種は69.2％がMAC症で，*M. kansasii* 症は1986年以降に認められたが，桜井ら[8]，坂谷[9]の報告同様その後増加の傾向は認められない。

非定型抗酸菌症は他の呼吸器疾患に罹患後発症することが多いとされているが，健常肺にも発症することがあり，一次感染型，二次感染型にわけて検討されている。本検討において，二次感染型では肺結核合併例が過半数で桜井ら[8]の報告と一致した。ただし本検討を含め一次感染型のなかにはルーチンの胸部X線では検出出来ないような軽度の気管支拡張を持つものが入っている可能性は否定できない。

排菌状況は一次感染型はMACと *M. kansasii* とは同数であったが，二次感染型でMAC症が大半を占めた。また近年注目されている一次感染型のMAC症は全MAC症27例中6例（22.2％）で，桜井ら[8]，上田ら[10]の報告に近い頻度である。排菌陰性化率では一次感染型が13例中12例（92.3％）に対し，二次感染型は26例中10例（38.4％）と明らかに低く，先行する呼吸器疾患が存在する非定型抗酸菌症はMAC症が多く排菌陰性化しにくいと考えられる（Table 4）。

そこでこれらの要因となる生体の免疫能について検討した。細胞性免疫能について石橋[11]は，肺結核患者のDNCB皮膚反応はPPD皮膚反応に比べ高率に低下し鋭敏な細胞性免疫能の指標となり得ると報告しており，今回の検討で遅延型皮膚反応でPPD陽性率は差はないがDNCB陽性率は二次感染型で低下しており，二次感染型も全身性細胞性免疫能低下が存在すると考えられる。

原田ら[12]はMAC症で細胞性免疫能に関与するリンパ球総数の低下，リンパ球サブセットCD4/8比の低下を報告し，また和田ら[13]も結核，非定型抗酸菌症でTリンパ球数の低下を報告している。

Tsuyuguchiら[14~16]はMAC症は結核症と比べてPPD抗原に対するリンパ球幼若化反応，リンパ球IL－2産生能などが低下し，さらにMACの菌体成分自身にも細胞性免疫低下作用があると報告している。Kleinhenzら[17]，Fournieら[18]も各種抗酸菌の菌体成分が宿主の免疫能低下作用を持つことを報告している。

本検討での一次感染型，二次感染型の比較ではCD4陽性細胞率には差はなく，むしろCD8陽性細胞率のみ二次感染型で上昇していた。CD8陽性細胞も，非定型抗酸菌に対する生体防御機構に関与する可能性が考えられる。Kaufmannら[19]はCD8陽性細胞が従来から考えられていたsupressor Tリンパ球としての細胞性免疫に対するnegativeな作用だけではなく殺菌時positiveな役割をも果たすと報告しており，CD8陽性細胞の持つ多様性が考えられる。

液性免疫能では急性，慢性感染炎症の指標のγ globulinが二次感染型で高値であった。石橋[11]は肺結核患者では健常人と比べIgG，IgMが高値でしかもDNCB皮膚反応低下群にIgGの上昇を多く認めたと報告しているが，DNCB皮膚反応低下例が多い二次感染型AM症においてγ globulinが有意に高値で，各種IgGが高い傾向を認めた。

栄養状態は二次感染型で低下を示していた。肺結核と栄養については抗結核薬発見以前からも重要な因子とされていたが，米田[2]が詳細に検討し，肺結核の栄養障害と細胞性免疫能の低下とは強く相関しているとし，肺結核の病態を把握する際の栄養評価の重要性を述べている。さらにこれらの関連について塚口ら[20]は栄養障害とサイトカインとの関係を検討している。また久世ら[21]も非定型抗酸菌症の発症には宿主抵抗力低下が重要な因子であると述べている。

本検討で一次感染型と比べ二次感染型で栄養状態の低下がみられたことは，栄養障害と関係して細胞性免疫能の低下も存在し，発病要因の1つとなっていると考えられる。肺結核症と同様非定型抗酸菌症も免疫能低下時に発症すると考えられているが，前者は病原性が強い結核菌による感染症，後者は一部を除いて弱毒病原菌による日和見感染症に近く，この両者の発症病態に差があることは当然考えられる。さらにHb，Htが二次感染型で低値を示したことも低栄養の結果であると考えられ，Satheらも[22]はHb，Htは，AIDS患者において発症したMACの予後に関与する重要な因子であるとの報告をし，二次感染型の全身性要因の存在を示唆するものと考えられる。

束村らの調査[23]で非定型抗酸菌症は西日本に多く，大阪も多発地域であると報告しているが，奈良県でも今後の発症増加を考慮する必要がある。また高齢社会の到来により老人性肺結核の増加とともに日和見感染症としての非定型抗酸菌症の重要性を常に念頭におくべきである。

結　語

当科の11年間の非定型抗酸菌症を一次感染型，二次感染型に分類し，病態の相違を検討した。

1）1988年以降全抗酸菌症に対する非定型抗酸菌症の比率が増加の傾向を示した。

2）二次感染型非定型抗酸菌症の先行する呼吸器感染症は，肺結核症が半数以上を占めていた。

3）排菌陽性持続例，死亡例は二次感染型非定型抗酸菌症に多くみられ，その大半は *M. avium* complex (MAC) 症であった。
4）細胞性免疫能検査の一部低下が，二次感染型非定型抗酸菌症に多くみられた。
5）二次感染型非定型抗酸菌症は，栄養状態も不良の傾向にあった。
6）特に二次感染型非定型抗酸菌症におけるDNCB遅延型皮膚反応陽性率および血漿アミノ酸Fischer比は肺結核症と比べても低下していた。

以上の結果は，呼吸器疾患が先行する非定型抗酸菌症は全身防御機能低下も見られ，病原性が低いとされている非定型抗酸菌（主にMAC）に長期間感染していることを示唆すると考えられた。

本論文の要旨は第67回日本結核病学会総会（1992年広島）にて発表した。

文　献

1）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.
2）米田尚弘：肺結核での栄養障害と細胞性免疫，結核．1989；64：633－640.
3）松木　駿：肥満の判定基準，日本医師会雑誌．1972；68：916－919.
4）吉川雅則：肺結核患者における栄養・免疫学的検討 第1報　各種栄養・免疫学的指標の検討，奈医誌．1987；38：817－832.
5）日比野進：非定型抗酸菌症の臨床，結核．1962；37：307.
6）東村道雄：肺非定型抗酸菌症の発病要因，結核．1987；62：367－372.
7）東村道雄，外山春雄，深谷勇二，他：抗酸菌培養陽性の新入院肺疾患患者中の非定型抗酸菌症患者の比率，結核．1982；57：9－14.
8）桜井　宏，渡辺善正，山中正彰，他：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.
9）坂谷光則：*M. avium* Complex 症の疫学，結核．1993；68：43－46.
10）上田英之助，田中茂治，前倉亮治，他：一次型 *Mycobacterium avium* Complex 症の臨床的特徴，結核．1992；67：587－593.
11）石橋純子：肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究，第二報　結核．1982；57：665－670.
12）原田泰子，原田　進，加治本章，他：*M. avium* Complex 感染症の臨床免疫学的側面，結核．1992；67：71－81.
13）和田雅子：ミコバクテリア感染症における末梢血Tリンパ球の分析，結核．1992；67：393－407.
14）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.
15）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. Infect Immun. 1990；58：1369–1378.
16）露口泉夫：*M. avium* Complex 症の感染免疫動態，結核．1993；68：71－78.
17）Kleinhenz ME, Ellner JJ, Spangnuolo PJ, et al. : Suppression of lymphocyte responses by tuberculous plasma and mycobacterial arabinogalactan. J Clin Invest. 1981；68：153–162.
18）Fournie JJ, Adams E, Mullins RJ, et al. : Inhibition of human lymphoproliferative responses by mycobacterial phenolic glycolipids. Infect Immun. 1989；57：3653–3659.
19）Kaufmann SHE : Possible role of helper and cytolytic T lymphocytes in antibacterial defence : Conclusion based on a murine model of listeriosis. Rev Infect Dis. 1987；9 suppl：650–659.
20）塚口勝彦，米田尚弘，吉川雅則，他：活動性肺結核患者における末梢単球のIL–1およびTNF産生能と栄養障害との関連性，結核．1991；66：477－484.
21）久世文幸，前川暢男：*Mycobacterium intracellulare* 症の臨床像，日胸．1977；34：11－24.
22）Sathe SS, Gascone P, Pinto R, et al. : Severe anemia is an important negative predictor for survival with disseminated *Mycobacterium avium–intracellulare* in acquired immunodeficiency syndrome, Am Rev Respir Dis. 1990；142：1306–1312.
23）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症の研究（非定型抗酸菌症共同研究班1980年度報告），結核．1982；57：299－310.