

抗酸菌の性状と薬剤感受性

三瓶 憲一 矢崎広久

Identification and Drug Sensitivity Test of *Mycobacteria* in Chiba Prefecture 1984

Kenichi SANBE, Hirohisa YAZAKI

I はじめに

肺結核症の原因菌である結核菌の検索は、これまで住民検診をはじめとする集団検診や医療機関等で行われ、結核予防対策の上で重要な役割を果たしてきた。千葉県においても、保健所や医療機関を中心に検診が行われており、新規登録患者の早期発見に役立っている¹⁾。

一方、非定型抗酸菌(結核菌以外の抗酸菌)によっても結核様病変の形成される事実が報告されて以来、²⁻⁴⁾わが国においては国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(国療共研)により、その実態が解明されつつある。¹⁻⁷⁾研究班によれば、非定型抗酸菌の分離頻度および感染症の発症頻度は、東京、名古屋、大阪を含んだ太平洋南岸地に多いとされており、千葉県も同様多発地帯に含まれると推定されるが、未だその実態は明らかにされていない。

著者らは1984年度に同定依頼のあった抗酸菌28株について、その諸性状、薬剤感受性などの調査を行ったので参考に供したい。

II 材料および方法

1. 供試菌株

1984年度に県内のK医療機関で分離された抗酸菌28株(24名から)を供試株とした。内訳を参考までに記すが、集団検診(住民検診を含む)由来18株、他の医療機関からK医療機関を介した受診者由来8株、そして直接K医療機関を受診した者由来2株である。

2. 方法

1) 同定

供試菌株はチールネルゼン法による抗酸菌染色、ナイアシントテストペーパー(北研)、アニリン・エタノール法によるナイアシントテスト、生理食塩水中に菌を浮遊させ、混濁の有無と凝集性によるコード形成等によって確

認した。また、その結果非定型抗酸菌と同定された菌株については、最近市販された抗酸菌鑑別セット(極東)により菌種を同定した。

2) 薬剤感受性試験

市販の結核菌感受性試験測定用培地(栄研)を使用し、SM(ストレプトマイシン)、PAS(パス)、INH(ヒドラジド)、KM(カナマイシン)、VM(バイオマイシン)、TH(エチオナミド)、CS(サイクロセリン)、RFP(リファンピシン)、CPM(カブレオマイシン)、EB(エタンブトール)の計10種類について検討した。

なお、耐性および低耐性基準は結核病学会治療専門委員会報告⁸⁾に準拠した。また感受性試験用培地の精度管理としてH37Rv株(国立予防衛生研究所より分与)を対照とした。

III 結果

1. 分離株の同定成績

供試株の同定成績を表1に示した。28株中の16株(57.1%)が結核菌で、残り12株が非定型抗酸菌(42.9%)であった。なお表中に受診方法を参考までに示した。

表1. 受診方法別抗酸菌分離状況

受診方法	菌名 菌株数	結核菌		非定型抗酸菌	
		男	女	男	女
集団検診	9	3		5*1	1
住民検診	9	3	4	1	1
管理検診	1			1	
他の医療機関からの紹介	8	4	1	1	2*2
外来受診	1		1		
菌株数	28	10	6	8	4

*1 2名からの5株を示す

*2 1名からの2株を示す

1) 結核菌

16株はすべてR型、ナイアシントテスト陽性、コード形成陽性の典型的の性状を示し、いずれも結核菌M.tuberc-

ulosisであった。

2) 非定型抗酸菌

12株はナイアシントラ陰性、コード形成陰性で非定型抗酸菌と同定された。表2にその分類結果を示した。12株はRunyonの分類による3群、5菌種に分けられ、Ⅲ群非発色菌群が最も多く9株(うち*M.xenopi* 5株、*M.avium complex* 4株)についてⅠ群光発色菌群2株(うち*M.kansasii*, *M.marinum*各1株)、Ⅳ群迅速発育菌群1株(*M.chelonei subsp abscessus*)の順であった。参考までにRunyonの分類表を示す。

2. 分離株の薬剤感受性

1) 結核菌

分離株の薬剤感受性成績を表3に示した。No.11株がSMに完全耐性であったが、他の薬剤についてはすべて感受性であった。

2) 非定型抗酸菌

12株の薬剤感受性成績を表4に、また各薬剤に対する耐性率および低耐性率を表5に示した。*M.kansasii*, *M.marinum*を除く3菌種は供試薬剤のほぼ全種類に感受性が認められなかった。

各薬剤に対する耐性率では、一次抗結核薬のPASが

表2. 分離株の同定成績 (1984年度)

		菌名	株数
		<i>M. tuberculosis</i>	16*1
		<i>M. bovis</i>	
Ⅰ	光発色菌	* <i>M. kansasii</i>	1
		* <i>M. marinum</i>	1
		<i>M. simiae</i>	
Ⅱ	暗発色菌	* <i>M. scrofulaceum</i>	
		* <i>M. szulgai</i>	
		<i>M. gordonae</i>	
Ⅲ	非発色菌	* <i>M. avium complex</i>	4*2
		* <i>M. xenopi</i>	5*3
		<i>M. gastri</i>	
		<i>M. nonchromogenicum complex</i>	
Ⅳ	迅速発育菌	* <i>M. fortuitum</i>	
		* <i>M. chelonei subsp chelonei</i>	
		* <i>M. chelonei subsp abscessus</i>	1
		<i>M. parafortuitum complex</i>	
		その他の rapid growers	
		計	28

* : ヒトのいわゆる非定型抗酸菌症の病原となりうるもの
 *1 : 16名からの16菌株
 *2 : 3名 " 4菌株
 *3 : 5名 " 5菌株

表3. 結核菌の薬剤感受性試験成績

(1984年度)

No.	μg/ml		S		M		PAS		I N H			K M		C S		T H		E B		V M		RFP		CPM		*C
	20	200	1	10	0.1	1	5	25	100	20	40	25	50	2.5	5	25	100	10	50	25	100	25	100			
1	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	卍	卍	卍	+	卍	—	—	+	—	—	—	—	—	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H 37 Rv	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*C : コントロール培地の発育

表4. 非定型抗酸菌の薬剤感受性試験成績

(1984年度)

菌名	μg/ml		PAS		INH			K M		C S		T H		E B		V M		RFP		CPM		*C
	20	200	1	10	0.1	1	5	25	100	20	40	25	50	2.5	5	25	100	10	50	25	100	
<i>M. xenopi</i>	卅	+	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	+	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	卅	卅	+	卅	+	-	卅	卅	卅	-	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	+	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	卅	-	+	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	+	卅	+	卅	卅	-	卅	卅	卅	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
<i>M. av. comp</i>	+	-	卅	卅	卅	+	卅	-	卅	卅	+	+	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	+	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	+	卅
"	+	-	卅	卅	卅	+	卅	-	卅	卅	+	+	-	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
"	卅	+	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	+	+	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
<i>M. ch. abs</i>	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
<i>M. kansasii</i>	+	-	卅	+	卅	+	-	卅	卅	-	-	-	-	-	-	卅	-	-	-	卅	+	卅
<i>M. marinum</i>	卅	-	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	卅	-	-	-	卅	-	卅
H37Rv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅

* : コントロール培地の発育

M. av. comp. = *M. avium complex*

M. ch. abs. = *M. chelonae subsp. abscessus*

表5. 非定型抗酸菌12株の耐性率及び低耐性率

薬剤	耐性株数	耐性率 (%)	低耐性株数	耐性率 (%)
S M	5	41.7	12	100.0
INH	2	16.7	12	100.0
PAS	10	83.3	12	100.0
K M	2	16.7	7	58.3
C S	1	8.3	6	50.0
T H	3	25.0	8	66.7
E B	5	41.7	8	66.7
V M	7	58.3	9	75.0
RFP	8	66.7	8	66.7
CPM	7	58.3	11	91.7

83.3%と最高で、以下二次抗結核薬のRFP66.7%、VM 58.3%、CPM58.3%の順であった。低耐性ではSM、INH、PASとも100%、また他の供試薬剤に対しても50%以上であった。

3. 抗酸菌陽性者の概要

1) 結核菌陽性者の概要

参考までに結核菌陽性者の概要を表6に示した。

(1) 性、年齢別

男性が10/16 (62.5%)ではほぼ全年令層にわたっているのに対し、女性6/16 (37.5%)は80才代1名の他は20~49才の年齢層であった。

(2) 受診方法

男性10名の内訳は、職場、学校での集団検診による3

名、住民検診による3名、および他の医療機関からの紹介でK医療機関を受診した者4名である。一方女性では6名のうち4名が住民検診で発見されていた。

(3) 既応症

16名中の7名(男性4名、女性3名)、43.8%が過去に肺結核に罹患していた。

(4) 自覚症状

咳嗽および喀痰の有無を調べた結果、11名中3名(27.3%)に咳嗽を、また5名(45.5%)に喀痰を認めた。

2) 非定型抗酸菌陽性者の概要

表7に非定型抗酸菌陽性者8名の概要を示した。

(1) 男性5/8名(62.5%)は21~68才、女性3/8(37.5%)では44~76才、全体では50才以上が5名(62.5%)

表 6. 結核菌陽性者の概要

No.	住 所	性	年令	職 業	既応症	X 線見	受 診 法	症 状	家族内患者の有無
								咳 痰	
1	千葉市	女	34	・	肺炎	ℓⅢ ₁	医療機関	- +	無
2	〃	男	24	団体職員	心房中隔欠損	ℓⅡ ₂	集団検診	- +	〃
3	〃	男	46	飲食業	・	rⅡ ₁	医療機関	+ -	有
4	〃	女	43	・	気管支炎	bⅢ ₃	住民検診	- +	〃
5	〃	女	35	会社員	結核	ℓⅢ ₁	外来受診	- +	無
6	〃	男	54	団体職員	肺結核	bⅢ ₁	医療機関	・ ・	〃
7	〃	男	68	・	〃	rⅡ ₂	〃	・ ・	〃
8	〃	男	26	会社員	〃	rⅢ ₁	〃	・ ・	〃
9	船橋市	男	15	学生	無	bⅢ ₂	集団検診	+ -	〃
10	東金市	男	75	・	肺結核	rⅢ ₁	住民検診	- -	〃
11	茂原市	女	39	・	〃	ℓⅤ ₁	〃	- -	〃
12	八日市場市	男	76	団体職員	〃	bⅢ ₂	集団検診	- -	〃
13	〃	男	45	・	無	ℓⅡ ₂	住民検診	・ ・	〃
14	香取郡	女	25	・	肺結核	ℓⅢ ₁	〃	・ ・	有
15	〃	女	82	・	・	rⅢ ₁	〃	- -	無
16	印旛郡	男	36	・	無	rⅢ ₁	〃	+ +	〃

・印：不明

表 7. 非定型抗酸菌陽性者の概要

No.	住 所	性	年令	職 業	既応症	X 線見	受 診 法	症 状	分離菌種
								咳 痰	
1	千葉市	男	68	・	気管支炎	気管支炎	医療機関	+ -	<i>M. xenopi</i>
2	〃	女	76	・	肺結核	結核orAM症	〃	+ +	<i>M. xenopi</i> <i>M. avium complex</i> <i>M. avium complex</i> <i>M. xenopi</i>
3	〃	男	33	会社員	〃	〃	集団検診	+ +	
4	〃	男	63	・	気管支炎	気管支炎	管理検診	・ ・	
5	〃	男	21	ペット商	無	結核	住民検診	+ -	<i>M. marinum</i>
6	船橋市	男	57	教職員	肺結核	A M 症	集団検診	+ +	<i>M. xenopi</i> <i>M. chelonae</i> , subsp. <i>abscessus</i>
7	〃	女	51	会社員	・	〃	〃	・ ・	<i>M. xenopi</i>
8	四街道市	女	44	・	・	結核orAM症	住民検診	- -	<i>M. avium complex</i>

・印：不明

AM症：Atypical Mycobacteria (非定型抗酸菌) 症

認められ、結核菌陽性者の全体が5/16名(31.3%)であるのに較べ高年令層に多くみられた。

(2) 受診方法

男女とも特定の受診方法への片寄りはいみられなかった。

(3) 既応症

不明の2名を除き、6名中3名(50.0%)が肺結核の既応を持ち、結核菌陽性者の肺結核既応率43.8%とほぼ同率であった。また結核菌陽性者にはみられない気管支拡張症が2名みられた。

(4) 自覚症状

6名中5名(83.3%)に咳嗽を、また3名(50.0%)が喀痰を排出しており、結核菌陽性者と較し咳嗽を訴える率が高かった。

IV 考察

わが国の結核死亡者数は、昭和57年で5,343名、死亡率は人口10万対4.5である⁹⁾。結核死亡率の減少に伴い死

亡順位も低下し、昭和10年から25年までの1位から、昭和57年では15位となっている。これらは抗結核剤の開発、結核予防対策の推進、衛生教育、生活水準の向上などによるところが大きい。

幸いにも千葉県の結核死亡率は、前述した全国平均を下まわる人口10万対3.0（昭和58年）である¹⁰⁾。しかしながら昭和58年の県内の新登録患者は1,675名を数え、同年末現在、保健所に登録されている患者数は9,357名にのぼっている。死因順位は下がったものの、長期の療養を要するなど重要な感染症であることに変わりはない。

今回結核菌と同定された16株は、すべて典型的な性状を示した。結核菌の集落はこれまで、乾燥したR型(rough型)を示すのが多かった。東村¹¹⁾は、現在みられる結核菌はroughの程度が減少し、R-S(smooth)中間型に近く、発育も悪く、中には全くS型で増殖緩慢なものもある。さらにこの様な菌の中には往々にして、ナイアシントラ陰性株もあるとしている。今回の菌株中にこのような株はなかったものの、今後の検査にあたっては十分留意すべき点であると思われる。

供試した抗酸菌28株の中、12株は非定型抗酸菌であった。本菌が結核菌より弱毒であることは、人から人への感染を起こさないことから知られている¹²⁾が、肺に空洞を作ること、抗結核剤に対して耐性であることなどから特に治療面で困難な問題が多いと思われる。今回の成績でも非定型抗酸菌は菌種を問わず多剤耐性株がほとんどを占めていた。また耐性基準以下に耐性の場合、すなわち低耐性も臨床上問題とされており、感受性が少しでも低下した菌に対しては、血液中や細胞内ではさらにその阻止に高濃度の薬剤を必要とすることが報告されている¹³⁾。供試株について低耐性を検討した成績を表5に示したが、結核菌と比較し、非定型抗酸菌では非常に高い低耐性率であり、ひと度感染した場合、治療には結核症以上の困難が予想される。

非定型抗酸菌12株のうち、*M.xenopi*が5株(41.6%)と最も多かった。東村¹¹⁾は、日本における非定型抗酸菌症からの分離菌種は*M.avium complex*が90%を占め、*M.kansasii* 6~8%、*M.fortuitum* 1%、その他1%としており*M.xenopi*は見られないとしている。従って今回分離同定された*M.xenopi* 5株は非定型抗酸菌症の原因菌と考えるべきかどうか今後の調査に待ちたい。

今回検討したのは24名と少なく結論を得るには至らないが、結核菌陽性者と比較し非定型抗酸菌陽性者は年齢層が高く、自覚症状のうち咳嗽を訴える者が多く認められた。今後さらに例数を増やし、県内の抗酸菌症の実態を把握する必要がある。

V まとめ

同定を依頼された抗酸菌を供試株とし、同定、薬剤感受性試験などを検討した結果、以下の成績を得た。

1. 供試した28菌株のうち、16株(16名から)が結核菌、12株(8名から)が非定型抗酸菌であった。
2. 結核菌16株はすべてR型で、SM耐性1株の他は感受性株であった。
3. 非定型抗酸菌12株はRunyonの分類により3群、5菌種に分かれ、*M.xenopi*、*M.avium complex*が多くを占めた。また供試薬剤に対して多剤耐性を示した。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲をいただいた結核予防会千葉県支部、メジカルサービスステーション、志村昭光先生に深謝いたします。

文献

- 1) 千葉県衛生部保健予防課(1983): 事業概要, 18.
- 2) Buhler, V. B. and Pollak, A. (1953): Am. J. Clin. Path., 23, 363.
- 3) Timpe, A. and Runyon, E. H. (1954): J. Lab. Clin. Med., 44, 202.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(1976): 結核, 51, 99.
- 5) 同上(1976): 結核, 51, 447.
- 6) 同上(1978): 結核, 53, 65.
- 7) 同上(1978): 結核, 53, 99.
- 8) 日本結核病学会治療専門委員会(1974): 結核, 49, 349.
- 9) 厚生省(1984): 厚生の指標, 特集号, 国民衛生の動向, 170.
- 10) 千葉県衛生部保健予防課(1983): 事業概要, 3.
- 11) 東村道雄(1984): 非定型抗酸菌の現状, モダンメディア, 30(2), 49.
- 12) 東村道雄(1978): 非定型抗酸菌症の感染, 発症と予後, 臨床と細菌, 5(4), 61.
- 13) 福原徳光(1978): 結核菌の薬剤耐性と化学療法, 臨床と細菌, 5(4), 11.