人體有毒 非定型 抗酸菌의 分離同定

및

臨床的 有意性에 關한 研究

延世大學校 醫科大學

微生物學敎室

崔大卿·金聖光·柳 駿

胸廓內科

金起鎬·李沅永

Studies on the Identification and Clinical Significance of Human-Pathogenic Atypical Mycobacteria

Tae Kyung, Choi · Sung Kwang, Kim and Joon Lew.

Department of Microbiology

Ki Ho, Kim, and Won Young, Lee

Department of Chest Medicine

Yonsei University College of Medicine

—Abstract—

Following Corper's (1918) report on the virulence of tubercle bacilli isolated from the sputa, Griffith (1924) isolated "atypical tubercle bacilli" from the patients with pulmonary tuberculosis and indicated the significance of such an atypical acid-fast organism as a possible cause of pulmonary diseased state in human beings. Pollak (1951) and Buhler (1953) made reports of 4 cases in which cause of the death could be attributed to the infection with atypical acid-fast bacilli.

Willis et al. (1952) isolated acid-fast organisms that were similar to tubercle bacilli in staining property and method of culture but without any pathogenicity to warm-blooded animals. Bergey (1957) established the bacteriological system of acid-fast organisms. Runyon (1959) isolated acid-fast organisms from the patients whose clinical and X-ray findings were very much similar to those of pulmonary tuberculosis and this observation resulted in the recognition of human pathogenicity of such acid-fast organisms.

The results of intensive works firmly established that many of acid-fast organisms resembling human type of tubercle bacilli were widely distributed in nature. Similarly, isolation of acid-fast organisms differed from human type of tubercle bacilli have been made from variable sources of human specimens such as sputum, pus, lupus tissue, and pleural fluid (Beaven, 1931; Cummins, 1933; Branch, 1933; Pinner, 1935; Cruz, 1938; Feldman, 1943; Mac Callum, 1948; Linell, 1954). Among these acid-fast organisms some of them have become classified as *M. fortuitum*, *M. ulcerans*, *M. malinum* and etc. according to their unique characteristics in bacteriological findings and clinical features which were attributed to the infection with such organisms. However, many of them still remains under the category of "atypical tubercle bacilli, atypical acidfast microorganisms, unusual acid-fast bacilli and etc."

In recent years an increasing emphasis has been placed on atypical mycobacteria and atypical mycobacteriosis. Reports on the cases in which acid-fast organisms, resembling human type of tubercle bacilli but having unique characteristics, appeared to be responsible for the diseased conditions, were

made by Engbaek (1957), Nassau (1957) and Oosterbaan (1959).

In 1959, a symposium on "So-called atypical mycobacteria" was held at the 15th International Association of Tuberculosis Prevention in Istanbul, Turkey, and Accumulating evidences provided by case reports and epidemiological studies established that atypical mycobacteria could become the cause of 'pulmonary diseases' in human beings. These resulted in the activation of works on classification of such atypical mycobacteria. However, it was pointed out by Kubica (1966) that a complete and through classification of atypical mycobacteria might not easily accomplished in taking into consideration of experimental method, technical conditions and probable emergence of variants of the organisms.

Though significant decreases in morbidity rates of tuberculosis and leprosy have been noted in recent years in Korea, intensive works appears to be necessary in the field of atypical mycobacteria and the diseases due to such organisms. Contrary to such a great demand in the works on atypical mycobacteria and atypical mycobacteriosis, studies made in this field are significantly limited at the moment.

In order to provide fundamental informations in the assessment on atypical mycobacteriosis, its clinical symptomatology and its epidemiological features in Korea, studeis were made on bacteriological characterization of atypical mycobacteria isolated and identified from a total number of 1,636 sputa collected from the cases of pulmonary tuberculosis and pulmonary diseases and healthy controls, and on the analysis of symptomatology and clinical findings of bacteriologically-proven cases of atypical mycobacteriosis.

Conclusion

With a total number of 1,636 sputa collected from the cases of pulmonary tuberculosis and healthy controls, bacteriological study of atypical mycobacteria and an analysis of bacteriologically-proven cases of atypical mycobacteriosis were made to define the status of atypical mycobacteriosis in this sample population, and the results are summarized as follows:

1. A total of 627 strains of mycobacteria was isolated from 1,636 sputum specimens, i.e., 622 strains (61.6%) from 1,017 specimens of pulmonary tuberculosis patients and 5 strains (18%) from 619 specimens of healthy women.

2. The isolated strains of mycobacteria consisted of 63 strains (10.0%) of atypical mycobacteria and 564 strains (90.0%) of human type of tubercle bacilli. All of these atypical mycobacteria were isolated from the sputa of the cases who had been clinically diagnosed as pulmonary tuberculosis and treated with anti-tuberculosis chemotherapeutics.

3. By classification of Runyon group, the strains of isolated atypical mycobacteria consisted of 25 strains (42.5%) of scotochromogen, 32 strains (49.0%) of non-photochromogen, 6 strains (8.5%) of rapid grower, and none of photochromogen.

4. According to the patterns of biochemical tests, 25 strains of scotochromogen could be further subdivided into 4 groups, 32 strains of non-photochromogen into 5 and 6 strains of rapid grower into 2.

5. In drug sensitivity test, it was observed that all of isolated mycobacteria were resistant to INH, 31 strains (50%) to SM (10r/ml), and 30 strains (48%) to PAS (10r/ml)

6. Among 27 of pulmonary tuberculosis cases who remained through 2 years of follow-up study, 10 cases yielded identical atypical mycobacteria in 3 times of consecutive bacteriological examination of the sputa. In analysis of clinical and X-Ray findings of those 10 cases it was found that clinical symptoms in these patients suffering from chronic pulmonary disease caused by infection with atypical mycobacteria appeared not to be milder than those in pulmonary tuberculosis patients, and that such cases of atypical mycobacteriosis had been misdiagnosed as pulmonary tuberculosis and not received proper treatments for their diseased condition.

These data strongly indicate that in Korea more intensive studies on atypical mycobacteria have to be made in the bacteriological investigation of pulmonary diseases caused by mycobacterial infections.

I. 서 론

Corper(1918)가 객담에서 분리된 항산균의 독력에 대해 발표한 이후 Griffith(1924)는 인체에서 결핵균 이외의 항산균인 비정형결핵균을 보고하였고, 이들 항산균이 인간의 폐질환과 연관성이 있음을 확인 하였다.

또한 Pollak(1951), Buhler(1953)는 이런 균들에 의한 사망 예로 생각하는 4종류를 보고 하였다. Willis et al(1952)은 결핵균 분리와 동시에 그들의 염색법과 나균을 제외한 모든 항산균의 배양법과 그리고 온혈동물에 대해서는 병원성을 갖지 않은 항산균 분리를 보고한 후, Bergey(1957)은 항산균의 세균학적 체계를 설립하였으며, Runyon(1959)은 임상 및 X-선상 소견이 결핵환자와 동일한 환자에서 인형 결핵균과 다른 특성을 갖는 균을 분리함으로써 인체에 대한 병원성을 인정하게 되었다.

그러나 인형 결핵균과 유사한 많은 항산균이 자연계에 널리 분포하고 있다는 것을 오래전 부터 여러 연구자들이 보고하여 왔다. Beaven(1931), Cummins(1933), Branch(1933), Pinner(1935), Cruz(1938), Feldman(1943), Mac Callum(1948) 그리고 Linell(1954) 등은 객담, 농, 낭, 낭창(狼瘡)조직, 늑막액(肋膜液)등의 각종 인체 재료로부터 인형 결핵균과는 다른 항산균을 분리 보고하였다,

이러한 항산균의 세균학적 소견 및 이들 균으로 인해서 유발되었다고 생각되는 질환이 임상적으로 특징이 있는 까닭에 *M. fortuitum*, *M. ulcerans* 및 *M. malin* 등 이름을 붙여서 분류학상 독립한 위치를 얻고 있는 것도 존재하고 있으나 대부분의 예로서는 아직도 비정형 항산균(atypical mycobacteria)이라고 부르고 있는 것이다. 비정형 항산균 및 비정형 항산균증이 세계적으로 주목하게 된 것은 비교적 최근의 일이다. 즉 1950년대 후반에 있어 미국을 비롯한 유럽에서도 Engbaek(1957), Nassau(1957) 그리고 Oosterbaan(1959) 등의 인형 결핵균과 유사하면서도 그 특성을 갖는 항산균에 의한 질환이라고 생각 되는 증례가 보고되었다. Istanbul 에서 1959년에 행하여진 제15회 국제 결핵예방회의에는 "So-called atypical mycobacteria"에 대하여란 제목하에 심포지움이 있는 후에 이러한 비정형 항산균이 폐질환의 원인균이 될수 있다는 사실을 여러학자들이 증례보고와 역학적 조사에 의

해서 밝히려 함으로서 이들 균의 분류학적 연구가 활발해졌으며, Kubica(1966)는 이를 비정형 항산균의 여러 특성에 대하여 보고하였으며, 실험 방법 및 기술상의 조건을 비롯해서 균자체가 지니고 있는 변이성들을 고려한다면 이들의 분류 문제는 쉽게 해결되지 않을 것이라는 것을 보고 하였던 것이다.

우리나라에 있어서도 결핵이나 나병과 같은 항산균증의 유병율이 감소하고 있는 반면 인체병원성 비정형 항산균의 감염환자에 대한 일련의 연구가 절실히 요망되고 있어 본 연구자들은 금번 강원도 원주지방의 보건소에 등록된 폐결핵환자와 서울특별시 시립 서대문 병원에 폐질환 입원환자, 국립중앙의료원 홍파내과에 내원환자, 연세의료원 홍파내과에 내원환자 및 입원환자와 비환자군으로 가족계확산담소에 내소한 여성들로부터 얻은 객담 총 1,636예를 대상으로 배양분리된 항산균에서 비정형 항산균으로 추정된 균주에 대한 세균학적 시험, 임상증례 및 임상적 관찰을 통하여 다음과 같은 성적을 얻어 우리 나라에 있어서 비정형 항산균의 감염상 및 임상증상을 예측하는데 있어서의 기초적인 자료가 될 것으로 사료되어 이를 보고하는 바이다,

II. 실험재료 및 방법

A. 실험재료

1. 실험대상

강원도 원주지방의 보건소에 폐결핵으로 등록되어진 10종인 환자에서 채집된 객담 403예, 서울시립서대문 병원에 입원중인 폐결핵환자에서 채집된 객담 365예, 국립중앙의료원 홍파내과 내원환자 객담 70예, 연세의료원 홍파내과 내원환자 및 입원환자에서 채집된 객담 179예, 건강인으로는 연세의료원 가족계확산담실에 내원하는 부녀자로부터 채집된 객담 619예, 총 1,636예의 객담을 시험분석 대상으로 하였다.

2. 사용균주

본 실험의 대조균주는 연세대학교 의과대학 미생물학 교실에서 보관 계대하고 있는 인형균, *Mycobacterium tuberculosis*(H₃₇ Rv)를 위시하여 제 1표와 같은 각종 항산균을 사용하였다.

3. 배지 및 약제

객담으로 부터 1차 분리 배지로는 Ogawa 난사면 배지 및 Löwenstein-Jensen 배지(American Trudeau Society, 1942)를 사용하였으며 대조균주의 계대용 배

제 1 표 실험에 사용된 항산균주

균 명	균주수	출 처
※ M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)	2	연세의대미생물학교실
M. bovis	2	"
M. avium	2	"
B.C.G	1	"
M. kansasii (244, 359)	2	"
M. fortuitum (266)	2	"
M. smegmatis (NCTC 8158)	1	NCTC→연세의대미생물학교실
M. phlei (NCTC 8151)	1	"
Photochromogen (28930)	1	연세의대미생물학교실
Scotochromogen (T-37)	1	"
Nonphotochromogen	1	"
Rapid grower	1	"

※ M; Mycobacterium.

지로서도 상기배지를 사용하였고, 균증식 및 생물학적 성장시험에는 dubos 액체배지를 사용하였다. 또한 이들 실험에 사용된 시약들은 특급순수시약을 사용하였으며, 시험관내 약제내성검사를 위한 항 결핵제는 1차 항결핵제와 2차 항결핵제중의 수종을 일정농도로 희석하여 사용하였다. 즉 그 각각의 농도는 제 2 표와 같다.

제 2 표 시험관내 약제 내성검사를 위해 사용한 항결핵제 및 희석농도

항 결 핵 제	희석농도 (mcg/ml)	
	I	II
INH	0.2	1.0
PAS	2.0	10.0
Streptomycin	2.0	10.0
Cycloserin		20.0
Ethambutol	5.0	
Ethionamide	2.0	

B. 실험방법

1. 균의 배양성상 및 그 동정

균의 분리배양 및 그 성상의 관찰방법으로는 채집된 객담을 가능한 한 24시간내에 4%NaOH로 처리하여 집균중화한 후 현미경 경검을 위해 Ziehle-Neelsen 법의 항산염색을 하여 관찰하였고, 배양을 위해서는 Ogawa 난사면 배지 및 Löwenstein-Jensen 사면 배지에 접종하여 섭씨 37도 항온실에 배양하면서 배양 1주째,부터 8집주째까지 계속관찰하여 균집락이 형성되면 항산염색으로 항산균을 확인한 후 이를 백금으로 일정량 균을

채취하여 멸균 증류수에 희석부유한다. 그 부유액을 다시 상기 사면 난배지에 각각 다섯개씩 접종하였으며 그중 네개는 검은 종이로 빛을 차단한 채 배양하였고 배양기간 중 균의 성장속도 및 집락상태를 관찰하였다.

2. 광 감수성 검사.

순수배양시 한개의 배지는 광 노출상태에서 배양하고, 네개는 광 차단상태에서 배양하여 배지상에 형성된 균 집락의 착색을 관찰하고 일정한 기일동안에 있어서의 균집락의 형성 여부도 관찰하여 Runyon (1959)의 군별로 분류하였다.

3. 생화학적 성상시험 및 약제내성검사.

순수배양된 균으로 niacin산생여부를 검사하는 niacin 산생시험 (Kono, 1958), catalase 활성시험 (Kubica et al., 1960), nitrate환원시험 (Virtmen, 1960), arylsulfatase 시험 (Tarshis, 1963), tween 80 가수분해시험 (Wayne, 1962; Wayne et al., 1968) 및 neutral red 시험(Koch, 1960)을 실시하여 이들 군 분류의 척도로 하였다. 또한 약제에 대한 내성시험을 실시하기 위하여 순수 배양된 균괴를 1ml당 1mg이 함유되도록 균 부유액을 만들었으며, 이 부유액을 각 약제가 함유된 Ogawa난사면 배지에 3백금이 (3白金耳=0.06 ml)씩 접종하여 섭씨 37도 항온실에 정치배양 하면서 관찰 하였다.

4. 실험성적 판정법.

가) 세균학적 시험성적의 판정.

Ogawa난배지 및 Löwenstein-Jensen 배지에 각각 다섯개씩 균을 접종한 후 일광이나 선광이 차단된 상태에서 섭씨 37도 항온실에 정치 배양후 1주이내에 균집락이 많이 형성되면 Runyon 군별에 따른 제Ⅳ군의 발육신속균(rapid grower)으로 군별하고 또한 자란균 집락의 색상이 황색이나 등(橙)색이면 제Ⅱ군의 암착색균(scotochromogen)을 예측하고 그 다른 배지를 직사광선을 피한 밝은 곳에 수시간 노출하여 다시 배양 후 다음날 황색으로 변하였더라도 같은 균주의 암실배양주가 착색되지 않았으면 제Ⅰ군의 광 발색균(photochromogen)으로 판정하였다.

배양 1주후부터 서서히 자라고 색이 나타나지 않으면 제Ⅲ군의 광 비발색균(nonphotochromogen)으로 군별 하였고 Lab. method, Med. mycobacteria, 1965) 집락이 평활(smooth)하고 액체배지에서 균색(菌索: cord) 형성(Koch, 1960) 여부를 관찰하여 균주의 독성 유무도 아울러 관찰하였다.

나) 생화학적 시험성적에 의한 감별

인형균 여부의감별에 중요한 보조 시험으로 사용되

고 있는 niacin 시험(Kono, 1953)를 실시하여 인형균 여부를 감별하였으며, 수종의 생화학적 실험에 의한 성질을 종합 판정하였다.

다) 항결핵제 내성검사.

분리된 비정형 항산균 균주의 시험관내 항결핵제에 대한 내성여부를 Lab. Method for Clinic & Public Health (1967)에 의해 판정하였다.

라) X-선 소견 및 임상증상

비정형 항산균이 분리된 환자에 대한 X-선 소견 및 주요 임상증상, 성별 및 연령별 분포를 비교 관찰하여 감염상의 일환을 관찰하였다.

III 실험성적

A. 균분리 배양성적

채취된 가검물 총 1,636예중 직접도말 염색표본에서는 561예에서 항산균이 검출되었고 이 가검물의 배양성적은 627예 (40.8%)에서 양성이었으며, 이중 비환자균인 619예를 제외하면 622주(61.6%)의 균 분리 배양성적을 얻었다. (제 3 표)

제 3 표 가검물로부터 항산균 분리성적.

구분	피검물 채집장소	피검수	집균처리후		배양된 피검수	백분율(%)
			양성	음성		
환자군	원주	403	140	263	170	42.1
	시립병원	365	276	89	281	76.9
	연세의료원	179	131	48	154	86.0
	중앙의료원	70	13	57	17	24.2
건강군	가족계획상담소	619	1	618	5	0.8
합 계		1,636	561	1,075	627	40.8

B. 분리배양된 항산균에서 인형균 검출 성적.

분리배양된 항산균 중에서 인형 결핵균을 제거하기 위해 niacin 산생시험을 한 결과 총 배양항산균주 627예중 niacin양성은 564예 이었으며, 음성은 63예로서 10.0퍼센트였다. (제 4 표).

제 4 표, 분리 배양된 항산균의 인형결핵균 감별 시험 성적.

지 역	분리배양 균주	niacin 산생시험 양성	음성	백분율(%)
원주	170	154	16	8.9
시립 병원	281	252	29	10.3
연세의료원	154	136	18	11.7
중앙의료원	17	17	0	0.0
가족계획상담소	5	5	0	0.0
합 계	627	564	63	10.0

C. 분리배양된 비정형 항산균의 발육속도 관찰성적
niacin산생시험 음성 균주 63주 및 대조균주에 대한 Ogawa난 사면 배지상의 발육속도 관찰결과는 제5표에서 보는 바와 같이 63주중 6주가 5일 이내에 균집락을 형성했으며, 2주일내에 자란 주가 16주, 3주일내에는 22주로서 가장 많았고, 4주일내에 자란주가 15주였으며 4주일 이후에 가서 발육된 것이 4주 이었다.

제 5 표. 분리된 비정형 항산균 및 대조균주의 배지 상에 발육속도 관찰성적.

분리균주 및 대조균주	균주수	균집락 형성기간(일)					
		7이내	8~14	15~21	22~27	28이상	
분리 균주	63	6	16	22	15	4	
※ 표준대조균주	M. tuberculosis (H ₃₇ Rv)	2			1	1	
	M. bovis	2			2		
	M. avium	2		2			
	B.C.G.	1					1
	M. kansasii (244, 359)	2			2		
	M. fortuitum	2	1	1			
	M. smegmatis	1	1				
	M. phlei	1	1				
	Photochromogen	1		1			
	Scotochromogen	2		2			
	Nonphotochromogen	1			1		
	Rapid grower	1	1				

※ M. Mycobacterium.

D. 광 감수성 시험성적

인형 결핵균을 감별 제거한 나머지 63주에 대한 Runyon 군별을 위한 광 감수성 시험 성적결과 제6표와 같이 광발색군(Runyon Group I)은 없었고, 광비발색군(Runyon Group III)이 32주로 49.0퍼센트이며 암착 색군(Runyon Group II)은 25주 42.5퍼센트 발육신속군이 6주 9.5퍼센트 였다.

제 6 표. 광 감수성 시험에 의한 비정형 항산균의 Runyon 군별

광 감수성	시험균주수(%)	Runyon Groups
광 발색 군	0 (0.0)	Runyon G-I photochromogen
암 착 색 군	25 (42.5)	Runyon G-II Scotochromogen
광비발색군	32 (49.0)	Runyon G-III Nonphotochromogen
발육신속군	6 (9.5)	Runyon G-IV Rapid grower

E. 생화학적 시험성적.

Runyon군별된 63주의 각종 효소활성 시험성적과 표준대조 군주와의 시험성적을 비교하여 보면 암착색 군군의 25주중 11주가 nitrate환원시험 양성을 나타내었으며 catalase시험, tween 80가수분해 시험 및 arysulfatase 시험에서는 25주는 모두 반응 양성을,

neutral red시험에서 25주 모두 반응 음성을 나타내었다. 광비발색군군의 32주의 각 반응양상은 다양했고 발육신속군군의 6주가 tween 80가수분해 시험 및 arysulfatase시험에서는 반응 양성, neutral red시험에서는 반응 음성을 나타내었다. (제 7 표)

제 7 표. 분리된 비정형 항산균의 생화학적 시험성적.

시 험 군		효소활성 시험	Nitrate		Catalase		Tween 80 hydro		Arysulfatase		Neutral	
			reduction		pH 7.0 68°C		5 days		3 days		red	
			+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
분 리 군 주	암 착 색 군	25	11	14	25	0	17	8	25	0	0	25
	광 비 발 색 군	32	24	8	32	0	30	2	32	0	9	23
	발 육 신 속 군	6	6	0	5	1	2	4	6	0	2	4
표 준 군 주	※M.tuberculosis	2	2	0	0	2	0	2	2	0	0	2
	M.bovis	2	0	2	0	2	0	2	2	0	0	2
	M.avium	2	0	2	0	2	0	2	0	2	2	0
	B. C. G.	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
	M. kansasii	2	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0
	M. fortuitum	2	2	0	2	0	0	2	2	0	2	0
	M. smegmatis	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	M.phlei	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	scotochromogen	2	0	2	2	0	2	0	2	0	2	0
	nonphototorornogen	2	0	2	2	0	0	2	0	2	2	0

※ M. : Mycobacterium, + ; 반응양성 - ; 반응음성

또한 생화학적 효소활성 양상에 따라 각군의 아종(亞種)으로 분류된 성적을 보면 제 8 표와 같다. 암착색 군 25주는 4 군의 아종으로, 광 비발색군의 32주는 5 군의 아종으로, 그리고 발육신속군 32주는 2군의 아종으로 분류할수 있었다.

제 8 표. 생화학적 효소활성에 의한 분리된 비정형 항산균의 아종 분류 성적.

시 험 군	군주수	Nitrate reduction	Catalase pH 7.0/68°C	Tween 80 hydro.		Arysulfatase		Neutral red	아종군별 군 주 수
				5일	20일	3일	21일		
암 착 색 군	25	-	+	+	+	-	+	-	10
		+	+	+	+	-	+	-	7
		-	+	-	+	-	+	-	4
		+	+	-	+	-	+	-	4
광 비 발 색 군	32	+	+	+	+	-	+	+	16
		+	+	+	+	-	-	+	5
		-	+	+	+	+	+	-	6
		+	+	+	+	+	+	+	3
		-	+	-	+	-	+	+	2
발 육 신 속 군	6	+	+	+	+	-	+	-	4
		+	±	±	+	+	+	+	2

±; 반응양성 - ; 반응음성.

F. 분리된 비정형 항산균의 항결핵제 내성시험성적
 항결핵제에 대한 비정형 항산균의 시험관내 약제 내성 시험성적은 제 9 표와 같이 1차 항결핵제 INH 에는 세균의 63주 모두 내성을 나타내었으며 암착색균 25주

중 PAS에 18주, SM에 17주가 감수성을 나타내었으며 이차항결핵제 ethionamide에 14주가 감수성을 나타내었다. 광비발색균 32주중 PAS에 21주, SM 10mcg /ml에서만 2주가 감수성을 나타내었다, (제 9 표)

제 9 표. 분리된 비정형 항산균의 항결핵제에 대한 내성 시험성적

공시균주	약제 및 농도 mcg/ml 내성별	INH		PAS		SM		CS	EB	TH
		0.2	1.0	2.0	10.0	2.0	10.0	20.0	5.0	2.0
암 착 색 균 (25)	내 성	25	25	21	11	25	8	25	25	11
	감수성	0	0	4	14	0	17	0	0	14
광 비 발 색 균 (32)	내 성	32	32	30	13	32	20	32	22	19
	감수성	0	0	2	19	0	12	0	10	13
발 육 신 속 균 (6)	내 성	6	6	6	6	6	4	6	6	6
	감수성	0	0	0	0	0	2	0	0	0

INH; Isoniazid, SM; Streptomycin, EB; Ethambutol, PAS; Para-amino salicylic acid, CS; Cycloserin TH; Ethionamide

G. 비정형 항산균 분리환자에서의 X-선 소견 및 임상증상

3회에 걸쳐 같은 비정형 항산균이 분리된 환자 10명에 대한 X-선소견 및 주요 임상증상, 그리고 성별 및 연령별 분포를 보면 제10표와 같다. 연령별에서는 6명

이 30세 이상으로 그중 여성이 3명이었다.

X-선 소견은 일반 결핵증과 다른 점을 찾을수 없으며, 제 11표의 종합성적을 보면 광 비발색균이 5명이었고, 나머지 암착색균 및 발육신속균은 각 3명과 2명으로 되어있다, 이 중에서 공동(空洞;cavity) 형성,

제10표. 비정형 항산균감염 폐질환 환자의 임상증상 및 X-선 소견

번호	성별	나이	발병년월	검사회수	주요증상	X-선 소견	Runyon 군별
1	남	38	1957.5.	3	두통, 객담, 자혈, 기침 발열	좌폐: 기종 양폐: 공동	광비발색균군
2	여	48	1959.3.	3	호흡곤란, 기침, 객담	양폐: 섬유형성 또는 석회변성	암착색균군
3	남	32	1962.6.	3	두통, 흉통, 객담, 호흡곤란	우폐: 석회변성 좌폐: 공동, 기종	광비발색균군
4	남	42	1962.9.	3	두통, 흉통, 자혈, 객담, 호흡곤란	양폐: 석회변성 우폐면: 흉곽성형술	발육신속균군
5	남	36	1963.9.	3	두통, 자혈, 호흡곤란, 기침, 객담,	우측폐: 공동	광비발색균군
6	여	22	1964.4.	3	피로, 기침, 객담, 호흡곤란,	우폐: 기종 양측 상폐엽의 오래된 폐결핵	광비발색균군
7	여	27	1966.6.	3	두통, 기침, 객담, 호흡곤란	양폐: 기종, 섬유 형성 좌폐: 소수포	암착색균군
8	남	27	1968.4.	3	두통, 흉통, 발열, 기침, 객담, 호흡곤란,	양측: 폐기종 우폐: 상폐엽축소 좌폐: 수종 및 공동	광비발색균군
9	남	23	1968.9.	3	두통, 자혈, 객담, 발열, 기침, 호흡곤란	우측: 폐공동 좌측: 폐기종, 죽종, 활동성 결핵초지형	발육신속균군
10	남	30	1968.10.	3	발열, 기침, 객담		암착색균군

폐기종, 석회질화된 소견을 많이 볼수 있으며, 이것은 장기간의 질병이환을 말해주고 있는 것이다.

제11표. 비정형 항산균이 분리된 환자의X-선 소견

환자수	암 색 균	광 발 색 균	비 발 색 균	발 색 균	총 수
소견형별	3	5	2	10	
섬 유 형 성	2				2
홍 막 염		1			1
석 회 변 성	1	1	1		3
공 동 형 성		4	1		5
기 종	1	4	1		6
무 기 폐		1			1
홍 광 성 형 술			1		1
폐 활 양 감 소	1	1			2
기 포 형 성	1	1			2
상폐엽의 축소		1			1

IV. 고 안

우리나라에서 비정형 항산균(또는 비정형 항산균중)이 주목을 받게된 것은 최근의 일이며, 임상학적으로나 역학적으로 연구조사된 것은 없다고 보아도 과언은 아니다. 그러나 이와 같은 균들은 자연계에 널리 분포되어 있음은 옛부터 많은 연구자가 지적하였던 바이며 이것은 사람의 결핵균과 유사하나 생물화학적으로는 다른 균이다. 이러한 항산균이 사람의 질환과 연관이 있다는 보고도 20세기 초 부터였다. 즉 Coper (1918)는 결핵환자의 객담에서, Cobbett (1918), Griffith (1924), Rabinowitsch-Kempner (1927) 등은 피부병변에서 균을 분리했고, Beaven 및 Bayne Jones (1931)는 흉막삼출액에서, Cummins (1933)는 객담에서 Branch (1933)는 폐결핵환자에서, Pinner (1935)도 역시 객담에서 Steenken 및 Landan (1936)도 결핵환자에서 Jensen 및 Fridmott-Möller (1936)는 사람의 피부병변에서 Feldman et al, (1943)은 폐결핵환자의 객담에서, Rothstein 및 Pirkle (1946)은 폐결핵질환으로 차적인 심장의 경련(cardiospasm)을 일으켰던 환자의 객담에서, Gellerstedt (1944)는 피부병변에서, Buckle 및 Tolhurst (1948)도 피부병변에서, McCallum (1948)도 피부병변에서, Norden 및 Linell (1951)도 피부병변에서 Hellerrtrön (1951)도 피부병변에서 Cleveland (1951)도 피부병변에서, Willis 및 Cummins (1952)는 폐결핵환자에서, Fenner 및 Leach (1952)는 사람의 피부병변에서, M.ulcerans를 Tarshis 및 Frisch

(1952)는 사람폐결핵환자에서, Yegian 및 Budd (1953)는 결핵환자에서 Gibson (1953)은 폐염 (Pneumonitis)으로 진단된 환자에서, Lominski 및 Harper (1953)는 객담에서, Collins (1953)도 결핵환자에서, Bubler (1953)는 사람의 폐조직에서 Moore 및 Frerichs (1953)는 피부농양에서, Hall 및 Erlandson (1954)는 폐조직에서 Runyon (1954)은 대대적인 폐결핵환자 조사에서 많은 균을 분리했다. Runyon (1954)은 계속같은 방법으로 조사를 실시하였고 Wilson (1956)도 폐결핵 환자에서 분리하였으며, Crow et al, (1957)도 광범위한 조사로 그 성질을 분석하여 임상적, 병리학적 및 역학적인 결과를 보고하였으며, Chofnas 및 Newton (1958)은 폐염환자에서, Hardy et al (1958)도 Crow et al, (1957)과 비슷한 조사를 보고 하였고, Reikes 및 Washington (1962)은 결핵환자에서 분리하고 병변의 병리학적인 비교를 보고 하였으며, Wollinsky 및 Ryneanson (1968)은 각 균종과 사람의 질병을 비교 보고하였다. 또한 최근에와서는 Rajvansh 및 Mehrotra (1970), 최등 (1973)은 피부창상에서 M.fortuitum을 분리했고, 이와 같은 보고들을 보면 폐결핵환자의 객담 피부의 화농부위, 늑막액등 또는 뇨, 분변 모유(母乳) 관절액, 수액, 복수액, 흉수등 각종 인체조직에서 사람의 폐결핵균 (M.tuberculosis)과는 다른 항산균이 분리되었던 것이다. 이러한 항산균은 그 분류에 있어 대단히 복잡하여 보고 자에 따라 제각기 그 명칭을 달리해 왔다. 즉 Griffith (1924)는 atypical tubercle bacilli, Pinner (1935)는 atypical acid-fast microorganism, Steenken 및 Landan (1936)는 Unusual acid-fast organisms, Laporte (1939)는 bacilli paratuberculeux, Tarshis 및 Frisch (1952)는 Chromogenic acid-fast bacilli, Buhler 및 Pollak (1953)는 yellow bacilli, 占部 (1956)는 非定抗酸菌, Runyon (1959)은 anonymous mycobacteria, 中村 (1961)는 無名抗酸菌, Lester et al (1963)은 unclassified mycobacteria, 今野등 (1964)은 未分類抗酸菌으로, 그리고 U.S. National Tuberculosis Association (1965)에서는 atypical mycobacteria로 칭할것을 제창하였다. 즉 이것은 결정적인 것을 아니며 잠정적으로 각국에서 미분류 항산균으로 부르고 있는 것이다. 따라서 저자도 미분류 항산균이란 명칭을 쓰게된 것이다, 실험성적 제3표에 제시한 바와 같이 건강 부녀자 중에서도 0.8퍼센트의 항산균이 분리되고 있음을 알 수 있다. 이성적은 氏家 (1963)의 0.2퍼센트 또는 岡田 (1966)의 0.4퍼센트 보다는 높은 비율을 보이고 있으나 Edwards 및 Palmer (1959)의 13.9퍼센트 보다는 낮다고 할수 있다. 여하튼 이와같은 분류율의 다소

를 논하는 것보다 山本(1970)의 주장에 의하면 소위 전강인에게서 항산균이 분리되어 진다는 것은 단순히 항산균이 객담에서 분리된다고 해서 항산균증이 성립된다는 조건이 될 수 없음을 나타내는 중요한 사실이라고 하였으며, 참고 사항으로서 알아 두어야 하겠다.

분리된 비정형 항산균의 Runyon군별 분포상태를 보면 광발색균군(photochromogen)은 한주도 분리되지 않았으며, 암착색균군(scotochromogen)은 42.5퍼센트, 광비발색균군(nonphostochromogen)은 49.0퍼센트, 그리고 발육신속균주(rapid grower)은 8.5퍼센트로서 이와같은 분리율은 Finland의 Virtanen (1961)이 보고한 8.9퍼센트, 42.5퍼센트, 45.8퍼센트, 및 8.9퍼센트의 성적과 비슷하다고 할 수 있으나 나라마다 또는 보고자마다 각 군별 분리율은 일정치 않다 비정형 항산균증의 진단을 확인하기 위하여 계속 추시할 수 있었던 환자는 10명 이었다. 이 진단 기준에는 3회 내지 4회이상 일정 시일을 두고 같은 균종이 분리되어야 되게 되어 있고 균과 밀접한 관계가 있는 병소 또는 증상이 인정되어야 한다. 또한 그 병소에서 균을 증명하고 그 균으로부터 유래된다고 생각되는 병리조직학적변화가 존재해야 하는 것이다. 그러나 계속 균을 배출하고 있는 이들의 X-선소견이라든가 임상증상 자체단으로는 인형결핵균감염 환자와의 구별은 불가능하다고 하겠다. 전염병의 병원체를 정하는데 있어서는 소위 Koch의 4원칙이 존재하고 있음은 주지의 사실이다 그러나 비정형 항산균과 같이 실험동물에 대해서 독력이 약하고 따라서 병원성이 강하지 못하며, 그 균으로 인한 발병이 숙주측의 요인에 강하게 좌우되는 경우 Koch의원칙이 반드시 적용되는 것이라고는 할 수 없다, 山本(1970)에 의하면 일반적으로 비정형 항산균의 동물에 대한 독력의 정도를 보면 광 발색균군, 광 비발색균군, 암착색균군 및 발육신속균군 순으로 약하게 되어 있다고 한다. 그러나 균주간에도 상당한 차이가 있다는 것은 중요하다고 하겠다. 또한 병리조직학적으로는 결핵증과 비슷하게 유사피세포, 거세포를 포함하는 육아조직을 주로 하지만, 비특이성 염증의 경향을 보일때도 있다고 한다(Durr et al., 1959). 실험동물에 대한 비정형 항산균의 병원성시험을 보고한 연구자를 보면 다음과 같다.

모르모트 : Tarshis 및 Frisch (1952), Timp 및 Runyon (1954), Wells et al. (1955), Young (1955), Crow et al (1957), Engbaek et al (1957), Durr et al (1959), Keltz et al. (1958), Marks 및 Trollope (1960), Kubin et al. (1964), Reikes 및 Washington (1962).

마우스 : Timp 및 Runyon (1954), Engbaek et

al. (1957), Wells et al. (1955), Young (1955), Durr et al. (1959), Hardy et al. (1958), Engbaek (1961), Reikes 및 Washington (1962), Merckx 및 Kar son (1963), Pejovic et al. (1968).

토끼 : Engbaek et al. (1957), Crow et al. (1957), Engbaek (1961), Feldman 및 Ritts (1963).

햄스터 : Durr et al. (1959), Pallak 및 Buhler (1955), Reikes 및 Washington (1962).

닭 : Engbaek et al. (1957), Crow et al. (1957), Durr et al. (1959), Engbaek (1961), Feldman 및 Ritts (1963)

이상과 같은 여러 연구자들의 동물에 대한 비정형 항산균의 병원성을 다음과 같은 표로 종합 할수 있다.

(제12표)

제12표. 실험동물에 있어서의 각종 항산균의 병원성 비교

항 산 균 종	닭	모르모트	햄스터	마우스
M. tuberculosis	—	+++	+++	+
M. avium	++	—	+	+
광 비 발 색 균	±	—	±	—
광 발 색 균	±	—	++	++
발 육 신 속 균	—	—	—	—

저자는 이상과 같이 우리나라에 있어서의 미개척 분야에 속하는 비정형 항산균의 세균학, 역학 및 임상학적인 성적을 밝힘으로써 결핵증 및 비정형 항산균증의 치료에 도움이 되리라 믿는 바이다. 그러나 아직도 비정형 항산균에 대해서는 세균학적으로 또는 역학적으로 밝혀지지 않은 분야가 그대로 남아 있으므로 아울러 이것도 계속 추궁해야될 문제라고 사료되는 바이다. 이들 성적은 반드시 일치되는 것은 아니다. (Crow et al., 1957; Runyon, 1959; Manten, 1959; Johansen 및 Nicholson, 1969; Lewis et al., 1960; Virtmen, 1961; Guy 및 Chapman, 1961; Hartwing et al., 1962; Hobby et al., 1965; Tacquet 및 Tison 1963; 名草, 1968). 각 연구자들의 실험조건, 즉 사용된 균주 사용배지의 종류, 내성시험의 판정방법등이 현저히 다르고 그 성적의 비교가 곤란하지만 일반적으로 다음과 같이 말할수 있을 것이다. 현재 사용되고 있는 1차 결핵약제에 대해서는 그 감수성이 낮다. 이것은 저자의 성적에서도 그와같은 현상을 볼수 있다. 또한 각 균주마다 감수성의 정도에는 차가 있지만 각 균간에는 약간의 공통성을 찾아 볼수 있으며 발육 신속 균군은 약제 감수성이 극히 낮다는 것을 알수 있다. 약제중에서는 PAS가 가장 내성이 강하고 streptomycin 및

INH는 다소 감수성을 나타내는 균종도 있다,

V. 결 론

결핵환자 및 가족계획상담소에 내소한 건강인 부녀자에서 채취된 객담 총 1,636예를 대상으로 이들의 비정형 항산균에 의한 감염상을 규명키 위하여 세균학적 시험 및 임상진단학적 조사를 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 폐결핵으로 확진된 1,017예에서 항산균 622주(61.6%)를 분리하였으며, 건강 여자 619예에서 항산균 5주(0.8%)를 분리 하였다.

2. 비정형 항산균으로 동정된 균주는 63주(10.0%)이며 인형결핵균은 564주(90.0%)를 분리하였다. 동정된 비정형 항산균 63주는 모두 임상적으로 폐결핵환자로 진단되어 일반 결핵치료를 받으며 있는 환자에서 분리된 것이다.

3. 분리 배양된 비정형 항산균을 Runyon 군별로 분류하던 광발색균군은 한주도 분류되지 않았고, 암착색균군은 25주(42.5%), 광비발색균군은 32주(49.0%), 발육신속균군은 6주(8.5%)이었다.

4. 각 효소 활성시험 양상에 따라 암착색균군 25주

는 다시 4종의 아형으로, 광 비발색균군 32주는 5종의 아형으로 발육신속균군 6주는 2종의 아형으로 분류할 수 있었다.

5. 항 결핵제에 대한 비정형 항산균의 약제내성실험에서 INH에는 63주 모두가 내성을 나타내며 SM 10 mcg/ml에서 63주중 31주(50%)가, PAS 10mcg/ml에서 63주중 30주(48%)가 내성을 나타 내었다.

6. 실험기간중 추시할수 있었던 환자 27명중 3회에 걸쳐 동일균종의 비정형 항산균이 분리된 10명에 대한 임상적 및 X-선 소견을 분석한 결과 비정형 항산균 감염으로 인한 만성 폐질환 환자의 임상적 증상이 인형결핵균 감염으로 인한 폐결핵 환자의 증상에 비해 경하지 않는 것으로 사료되었으며, 이 환자들은 인형결핵균 감염 환자로 오인되어 근본치료를 받지 못하였다. 이상의 실험성적을 감안한다면 한국에 있어서 항산균 감염 폐질환 환자의 세균학적인 추구에서 비정형 항산균에 대한 연구가 가일층 요구되는 것으로 사료 된다.

(이 실험을 위해 연구실험비의 일부를 원조하여 주신 대한 결핵학회에 사의를 드리며, 협조하여주신 여러 기관에 치사를 드립니다)

— 참 고 문 헌 —

- Beaven, P.W. and Bayne-Jones, S.: *Mycobacterium (sp.)*, Ryan Strain isolated from pleural exudate. J. Infect. Dis., 49: 399, 1931.
- Bergey, D.H.: *Bergey's manual of determinative bacteriology*. The Williams and Wilkins Co., 7th ed Baltimore, MD., 1957.
- Bonicke, R.: *Identification of mycobacteria by biochemical methods*. Bull. Int. Union. Tuberc., 32: 13. 1962.
- Branch, A.S.: *A Study of acid-fast organisms other than mammalian tubercle bacilli isolated from disease in man*. Tubercle, 14:337, 1933.
- Buckle, G. and Tolhurst, J.C.: *A new mycobacterial infection in man: Experimental investigations in laboratory animals: Cultivation of the new mycobacterium*. J. Path. Bact., 60:102, 1948.
- Buhler, V.B. and Pollak, A.: *Human infection with atypical acid-fast organisms*. Report of two cases with pathological findings. Amer. J. Clin. Path., 20:363, 1953.
- Chofnas, I. and Newton, J.: *Pneumonia due to chromogenic acid-fast bacilli*. Tr. Fourteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 205, 1958.
- 崔大卿, 柳駿 및 金聖光: 수혈창상 부위에서 분리된 *M. fortuitum*의 동정(미발표) 1973.
- Cleveland, D.E.H.: *Possible tuberculous skin infection from a swimming pool, report of four cases*. Acta Dermat venereol, 31:147, 1951.
- Cobbett, L.: *An acid-fast bacillus obtained from a pustular eruption*. Brit. M.J., 2:158, 1918.
- Collins, C.H.: *Differences between tubercle bacilli and other acid-fast bacilli from human sources*. Acta Tuberc. Scand., 28:340, 1953.

- Corper, H.J.: *The virulence of the tubercle bacilli isolated from the sputum*. J. Infect. Dis., **23**:493, 1918.
- Crow, H., King, G.T., Smith, C.D., Corpe, R.F. and Stergus, I.: *A limited clinical, pathologic and epidemiologic study of patient with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum*. Amer. Rev. Tuberc., **75**:199, 1957.
- Cruz, J.C.: *Mycobacterium fortuitum, um novo bacillo acidoresistente patogenico para o homem*. Acta. Med. Rio de J., **1**:297, 1938.
- Cummins, S.L. and Williams, E.M.: *An acid-fast other than Koch's bacillus cultivated from sputum*. Tubercle, **15**:49, 1933.
- Dison, J.M.S. and Cuthbert, E.H.: *Isolation of tubercle bacilli from uncentrifuged sputum on pyruvic acid medium*. Amer. Rev. Resp. Dis., **96**:119, 1967.
- Durr, F.E., Smith, D.W. and Altman, D.P.: *A comparison on the virulence of various known and atypical mycobacteria for chickens, guinea pigs, hamsters, and mice*. Amer. Rev. Resp. Dis., **80**:876, 1959.
- Edwards, L.B., Hopwood, L. and Palmer, C.F.: *Identification of mycobacterial infections*. Bull. World Health Organ, **33**:405, 1965.
- Edwards, L.B. and Palmer, C.E.: *Isolation of "atypical" mycobacteria from health persons*. Amer. Rev. Resp. Dis., **80**:747, 1958.
- Engbaek, H.C.: *Pathogenicity and virulence of atypical mycobacteria for experimental animals*. Acta Tuberc. Scand., **40**:35, 1961.
- Engback, H.C., Friis, T. and Ohlsen, A.S.: *A case of lung disease caused by an atypical acid-fast organism*. Acta Tuberc. Scand., **34**:145, 1957.
- Feldman, W.H., Davies, R., Moses, H.E. and Andberg, W.: *An unusual mycobacterium. Isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease for long duration*. Amer. Rev. Tuberc., **48**:82, 1943.
- Feldman, W.H. and Ritts, E.R.: *Pathogenicity studies of group III (Batty) mycobacteria from pulmonary lesions of man*. Dis. Chest, **43**:26, 1963.
- Fenner, F. and Leach, R.H.: *Studies on mycobacterium ulcerans. I. Serological relationship to other mycobacteria*. Australian J. Exper. Biol. & Med. Sc., **30**: 1, 1952.
- Gellerstedt, N.: *On an isolated tuberculoid from of skin granuloma caused by atypical acid-fast bacilli*. Acta path. et Microbiol. Scand. Supplement, **54**:574, 1944.
- Gibson, J.B.: *Saprophytic mycobacterial lung infection*. J. Path. & Bact., **65**:239, 1953.
- Griffith, M., Barrett, M.L., Bodily, H.L. and Wood, R.M.: *Drug susceptibility tests for tuberculosis using drug impregnated disks*. Amer. J. Clin. Pathol., **47**:812, 1967.
- Griffith, A.S.: *Atypical tubercle bacilli in human and animal tuberculosis with special reference to those occurring in lupus*. Tubercle, **5**:569, 1924.
- Gruft, H.: *Nalidixic acid as a decontaminant in Lowenstein. Jensen medium*. J. Bacteriol., **90**:829, 1965.
- Guy, L.R. and Chapman, J.S.: *Susceptibility in vitro of unclassified mycobacteria to commonly used anti-microbials*. Amer. Rev. Resp. Dis., **84**:716, 1961.
- Hall, W.H. and Erlandson, H.: *Pulmonary granuloma caused by atypical mycobacterium*. Case Report. Trans. 13th VA-Army-Navy conference on Chemotherapy of Tuberculosis, St. Louis, Feb., 1954. (To be published)
- Hardy, A.V., Dunbar, F.P., Jefferies, M.B. Bond, J.O. and Lewis, A.G.: *Bacteriological and Epidemiological studies of pulmonary disease associated with atypical acid-fast bacilli*. Amer. J. Publ. Helth., **48**: 754, 1958.

- Hartwing, E.C. Cacciatore, R. and Dunbar, F.P.: *M. fortuitum: its identification, incidence, and significance in Florida*. Amer. Rev. Resp. Dis., **85**:84, 1962.
- Hellerström, S. :*Collected cases of inoculation lupus vulgaris*. Acta. Dermat-Venereol., **31**:194, 1951.
- Hobby, G.L., Johnson, P.M., Crawford-Gagliardi, L. and Greetham, L.: *Primary drug resistance: A continuing study resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States*.
III *The resistance of mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis*. Amer. Rev. Resp. Dis., **91**:240, 1965. :663, 1964
- 今野淳, 大泉耕太郎, 岡捨己: 未分類抗酸菌(非定型抗酸菌)と結核菌す同定. 日胸臨 **23**: 663. 1964.
- Jensen, K.A. and Frimodt-møller: *Studies on the types of tubercle bacillus isolated from man*. II. *Strain of attenuated virulence*. III. *Transformation of some atypical strains, non-pathogenic for rabbits, into bovine types through rabbit passages*. Acta. Tuberc. Scand., **10**:83, 1936.
- Johanson, W.G. and Nicholson, D.P.: *Pulmonary disease due to Mycobacterium kansasii. An analysis of some factors affecting prognosis*. Amer. Rev. Resp. Dis., **99**:73, 1969.
- Jones, W.D. and Kubica, G.P. *The use of MacConkey's agar for differential typing of Mycobacterium fortuitum*. Amer. J. Med. Technol., **30**:187, 1964.
- Keltz, H., Colton, R. and Lester, W.: *A characterization of atypical acid-fast bacilli obtained from patient with pulmonary tuberculosis*. Dis. Chest, **34**:368, 1958.
- Kestle, D.G., Abbott, V.D. and Kubica, G.P.: *Differential identification of mycobacteria*. II. *Subgroups of group II. & III (Runyon) with different clinical significance*. Amer. Rev. Resp. Dis., **95**:1041, 1967.
- Kilburn, J.O. and Kubica, G.P.: *Reagent impregnated paper strips for detection of Niacin*. Amer. J. Clin. Pathol., **50**:530, 1968.
- Kilburn, J.O., Silcox, A and Kubica, G.P.: *Differential identification of mycobacteria*. V. *The tellurite reduction test*. Amer. Rev. Resp. Dis., **99**:94, 1966.
- Kono, K., Kurzmann R., Bird, K.T. and Sabarra, A.: *Differentiation of human tubercle bacilli from atypical acid-fast bacilli*. I. *Niacin production of human tubercle bacilli*. Amer. Rev. Resp. Dis., **77**:669, 1958.
- Kubica, G.P.: *Known clinical mycobacterial organisms*. Ann. New York Acad. Sci., **174**:840, 1970.
- Kubica, G.P.: *Variability of Mycobacteria*: Wayne, L. G. Mycobacterial Classification. Amer. Rev. Resp. Dis., **93**:657, 1966.
- Kubica, G.P. and Pool, G. L.: *Studies on the catalase activity of acid-fast bacilli*. I. *An attempt to subgroup these organisms on the basis of their catalase activities at different temperatures and pH*. Amer. Rev. Resp. Dis., **81**:387, 1960.
- Kubin, M., Kruml, J. and Janku, A.: *Experimental osteoarthritis in guinea pigs produced by non-chromogenic unclassified mycobacteria*. Acta. Tuberc. Scand., **44**:159, 1964.
- Laporte, R.: *Sur un Bacille paratuberculeux pathogene pour l'homme*. C.R. Soc. Biol., **130**:222, 1939.
- Lester, W., Corpe, R. and Runyon, E.H.: *Status of disease due to unclassified mycobacteria. A statement of the subcommittee on unclassified mycobacteria*. Amer. Rev. Resp. Dis., **87**:459, 1963.
- Lewis, A.G., Lasche, E.M. Armstrong, A.L. and Dunbar, F.P. *A clinical study of the chronic lung disease due to non-photochromogenic acid-fast bacilli*. Ann. Int. Med., **53**:273, 1960.
- Linell, F. and Nordin, A. *Mycobacterium balnei, a new acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in human*. Acta. Tuberc. Scand., **33**:supplement 1, 1954.
- Lominski, I. and Harper, E.M. *An unidentified acid-fast bacillus (Mycobacterium sp., strain Glasgow)*

- found in human sputum and lung disease. J. Path. Bact., **65**:253, 1953.
- MacCallum P. A new mycobacterial infection in man Clinical aspects. J. Path. Bact., **60**:93, 1943.
- Manten, A. The occurrence of atypical mycobacterial infections in the Netherlands and the behaviour of the bacteria in vitro. Proc. Tuberc. Res. Coun., **46**:71, 1959.
- Marks, J. and Trollope, D.R. A study on the anonymous mycobacteria. II. Drug sensitivity; pathogenicity; hypersensitivity. Tubercle, **41**:127, 1960.
- Merckx, J.J. and Karson, A.G.: Lesions of joints and tendon sheaths in mice experimentally infected with nonphotochromogenic mycobacteria (Batty) Acta. Tuberc. Scand., **43**:223, 1963.
- Moore, M. and Frerichs, J.B. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscesslike lesions of the gluteal region. Report of a case with a study of the organism Mycobacterium abscessus. J. Invest. Derm., **20**:133, 1953.
- 名草芳博: 非定型抗酸菌にたいする有効薬剤の探索. 廣島大醫誌 **16**:819, 1968.
- 中村善紀: 無名抗酸菌(非定型 抗酸菌) 排出例の臨床. 日醫事新報 **1959**:7, 1961
- 中村善紀: 非定型抗酸菌に關する化學療法臨床. 日醫事新報, **2117**:13, 1964
- Nassau, E. and Hamilton, G.M: Atypical mycobacteria in human pulmonary disease. Tubercle, **38**: 387, 1957.
- Norden, A. and Linell, F: A new type of pathogenic mycobacterium, Nature, **168**:826, 1951.
- 岡田博: 結核類似患の疫學と臨床. 委員會報告, 1966
- Oosterbaan, I. N. Atypical mycobacteria in sanatorium patients hospitalized with the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Proc. Tuberc. Res. Coun., **46**:89, 1959.
- Palmer, G.E. and Edwards, L.B: Identifying the tuberculous infected the dual test technique. J. Amer. Med. Assoc., **205**:167, 1968.
- Pinner, M: Atypical acid-fast organisms. III. Chromogenic acid-fast bacilli from human beings. IV. Smooth-growing tubercle bacilli. Amer. Rev. Tuberc., **32**:424, 1955.
- Pejovic, I., Dunber, F.P. and Cacciatore, R: Experimental infections with multiple species of mycobacteria. Amer. Rev. Resp. Dis., **98**:111, 1968.
- Pollak, A. and Buhler, V.B: Fatal atypical acid-fast infection Amer. J. Path., **27**:753, 1951.
- Pollak, A. and Buhler, V.B: The cultural characteristics and animal pathogenicity of an atypical acid-fast organism which causes human disease. Amer. Rev. Tuberc., **71**:74, 1955.
- Rabinowitsch-Kempner, L: The types of tubercle bacilli in human tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc., **15**:225 1927.
- Rejvansh, V.S. and Mehrotra, T.N: Atypical mycobacteria in human disease. Review of literature with report of five strains isolated from cases of pulmonary tuberculosis, Indian. J. Path. Bact. : **13**:21, 1970.
- Reikes, H. and Washington, W: Comparative pathology of lesions produced by atypical mycobacteria. Amer. J. Clin. Path., **38**:244, 1962.
- Rothstein, E. and Pirkle, H.B: Pulmonary disease secondary to cardiospasm with acid-fast bacilli in the sputum. Dis. Chest, **12**:232, 1946.
- Runyon, E.H: Veterans Administration-National Tuberculosis Association co-operative study of Mycobacteria (Correspondence). Amer. Rev. Tuberc., **72**:866, 1955.
- Runyon, E.H: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med. Clin. N. Amer., **43**:273, 1954.
- Runyon, E.H.: Selen. M.J. and Harris, H.W. Distinguishing mycobacteria by the niacin test (Tuber. Pulmo.). Amer. Rev. Resp. Dis., **79**:663, 1959.
- Runyon, E.H: Typical mycobacteria: Their classification. Amer. Rev. Resp. Dis., **91**:228, 1965.

- Schaefer, W.B: *Incidence of the serotypes of Mycobacterium avium and atypical mycobacteria in human and animal diseases*. Amer.Rev. Resp. Dis., **97**:18, 1968.
- Steenken, W. and Landan, A: *Dissociation of two unusual organisms isolated from human sources*. J. Infect. Dis., **58**:247, 1936.
- Tacquet, A. A. and Tison, F: *Active in vitro et vivo du dextro-2,2 (ethylene diamino) Di-1-butanol (Ethambutol) utilize seul ou en association sur les mycobacteries "Atypiques."* Rev. Tuberc., **27**: 431, 1963.
- Tarshis, M.S. and Frisch, A.W: *Chromogenic acid-fast bacilli from human sources. I. Cultural studies II. Pathological studies III. Hypersensitivity studies*. Amer. Rev. Tuberc., **65**:278, 1952.
- Tarshis, M.S. *Further investigation on the arylsulfatase activity of mycobacteria. I. Group differentiation of strain II. Differentiation of mycobacterium avium from the unclassified Group III. Batty bacilli III. Differentiation of the rapidly growing M. Balnei, M. fortuitum, and saprophytic acid-fast bacilli*. Amer. Rev. Resp. Dis., **88**:847, 1963.
- Timpe, A. and Runyon, E.H: *The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease*. J. Lab. Clin. Med., **44**:202, 1954.
- Toda, T., Hagihara, Y. and Takeya, K: *A simple urease test for the classification of mycobacteria*, Amer. Rev. Resp. Dis., **83**:757, 1961.
- Tsukamura, M. *A new species of rapidly growing, scotochromogenic mycobacteria, mycobacterium neoaurum Tsukamuran. sp.*, Med. Biol. (Japan), **85**:269, 1972.
- 氏家淳雄, 木下善親, 根元義一: 浦和市立結核療養所における非定型抗酸菌の分離について. 結核, **38**:472, 1963
- 占部薫: 抗酸菌の菌型菌株鑑別に關する研究. 日細菌誌 **11**: 178, 1956.
- U.S. National Tuberculosis Association: *Diagnostic standards and classification of tuberculosis*, National Tuberculosis Association, New York 19, N.Y., 1965.
- Virtanen, S: *A study of nitrate reduction by mycobacteria*. Acta. Tuberc. Scand. Sppl., **48**:565, 1960.
- Virtanen, S: *Drug sensitivities of atypical acid-fast organisms*. Acta. Tuberc. Scand., **40**:182, 1961.
- Wayne, L.G: *Two varieties of M. fortuitum by means of the three days phenolphthalein sulfatase test*. Amer. Rev. Resp. Dis., **86**:651, 1962.
- Wayne, L.G. and Doubek, J.R: *A diagnostic key to mycobacteria encountered in clinical laboratories*. Appl. Microbiol., **16**:925, 1968.
- Wells, A.Q., Agius, E. and Smith, N: *Mycobacterium fortuitum*. Amer. Rev. Tuberc., **72**:53, 1955.
- Willis, M.S. and Cummings, M.M: *Disgnostic and experimental methods in tuberculosis*. Springfield, ed. 2, Charles C. Thomas, 373, 1952.
- Wilson, G.C. and Morton, D.E: *The clinical incidence of acid-fast bacilli non-pathogenic for guinea pigs*. Amer. Rev. Tuberc., **73**:351, 1956.
- Wollinsky, E. and Rynearson, T.K: *Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains*. Amer. Rev. Resp. Dis., **97**:180: 1032,
- Wolynsky, E., Smith, M.M., Mitchell, R.S. and Steenken, W: *Atypical chromogenic mycobacteria associated with pulmonary disease*. Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., **75**:180, 1957.
- 山本正彦: 非定型抗酸菌症, 新臨床醫學文庫, 151, 金原出版, 東京, 1970.
- Yegian, D. and Budd, V: *Certain nonpathogenic mycobacteria as a source of error in diagnosis and drug-susceptibility tests*. Amer. Rev. Tuberc., **68**:557, 1953.
- Young, D.R: *Pulmonary disease simulating tuberculosis and caused by chromogenic acid-fast bacilli*. Lancet, **2**:750, 1955.