

原 著

Mycobacterium fortuitum および *Mycobacterium chelonae*
による肺感染症

— *M. fortuitum* 症 9 例および *M. chelonae* 症 4 例の症例追加報告 —

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

東 村 道 雄	(国立療養所中部病院)
喜 多 舒 彦	(国立療養所近畿中央病院)
下 出 久 雄	(国立療養所東京病院)
吉 本 五 勇	(国立療養所東高知病院)
和 田 龍 蔵	(国立療養所天竜病院)
三 谷 良 夫	(国立療養所広島病院)

受付 昭和 60 年 2 月 5 日

LUNG INFECTIONS DUE TO *MYCOBACTERIUM FORTUITUM* AND
MYCOBACTERIUM CHELONAE

—Reports of Nine Cases of *M. fortuitum* Infection and Four Cases of
M. chelonae Infection—

Michio TSUKAMURA*, Nobuhiko KITA, Hisao SHIMOIDE,
Kazuo YOSHIMOTO, Tatsuzo WADA and Yoshio MITANI

(Received for publication February, 5, 1985)

Nine cases of lung disease due to *Mycobacterium fortuitum* and four cases of lung disease due to *Mycobacterium chelonae* are reported. The clinical features of these diseases were described based on a total of 18 cases of *M. fortuitum* disease and of 14 cases of *M. chelonae* disease, including the cases reported previously. Slight differences were observed in the clinical feature of these diseases. The age of the patients with *M. chelonae* infection tended to be younger than that of the patients with *M. fortuitum* infection. In the roentgenographic feature, the ratio of the primary infection-type against the secondary infection-type was 1:2 in the *M. fortuitum* disease, while that was 2:1 in the *M. chelonae* disease. A close relationship between the roentgenographic feature and the prognosis was observed in the *M. fortuitum* disease. All 6 patients who showed the primary infection-type in the roentgenographic feature showed the negative conversion of sputum cultures. In contrast, the negative conversion was not easily obtained in patients with the secondary infection-type disease.

Generally speaking, the prognosis of the diseases due to *M. fortuitum* and due to *M. chelonae* was good. Death due to progression of the disease was not observed. Two patients with the disease due to *M. fortuitum* died during the observation period, but of other causes.

Until now, any effective agent for the diseases due to these organisms has not yet

* From the Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospitals
(c/o The National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.)

known. In the present study, we administered ofloxacin (DL 8280) at a dose of 0.3 g daily for 5 months to a patient with lung disease due to *M. fortuitum* (Table 2, Case no. 1) and could obtain negative conversion of sputum cultures and improvement of roentgenographic feature (cavities became smaller).

Key words : Infections due to *Mycobacterium fortuitum*, Infections due to *Mycobacterium chelonae*

キーワードズ : *Mycobacterium fortuitum* 感染症, *Mycobacterium chelonae* 感染症

緒言

Mycobacterium fortuitum および *Mycobacterium chelonae* による感染症は比較的稀な感染症であり、これまでの症例報告については、東村¹⁾²⁾の総説がある。しかし、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(国療共研)の共同研究によれば、最近数年、本症は増加の傾向にあり、必ずしも稀な感染症とは言いがたくなった³⁾⁴⁾。国療共研で経験した *M. fortuitum* による肺感染症 9 例については、先に下出など⁵⁾が報告したが、本報では、その後に発見された *M. fortuitum* 症 9 例、*M. chelonae* 症 4 例について追加報告する。

なお、*M. chelonae* は従来、*M. chelonae* と記載されたものであるが、最近、系統細菌学国際委員会では *M. chelonae* と訂正されたので、本報では *M. chelonae* を使用する⁶⁾。*M. chelonae* はラテン語用語の誤りである。

研究方法

研究対象の患者は国療共研参加施設の入院患者で、外来患者は対象としなかった。ただし、対象とした入院患者が退院して外来通院に移行した場合は、外来の期間も観察の対象に含めた。

診断基準は国療共研の診断基準⁷⁾によった。国療共研の診断基準では、「一次感染症」(新鮮病巣の存在する場合)⁸⁾⁹⁾の場合、3回のまたは連日検痰で2回以上同一菌種の抗酸菌を証明するか、3回の毎月検痰で2回以上同一菌種の抗酸菌を証明することになっている。本報で示す症例では、全例が毎月検痰で上記の基準を満足したので、連日検痰の成績を省略し、毎月検痰の成績のみを示した。「二次感染型」(結核に基づくと思われる硬化性病変を含む空洞が存在する場合)⁸⁾⁹⁾の場合には、毎月検痰で6カ月以内に3回以上同一菌種の抗酸菌を示すことになっているので、「一次感染型」、「二次感染型」ともに排菌回数を同じ毎月検痰で表示した。

原因菌種は、広島病院の1例を除いて、全例、国療中部病院で既報¹⁰⁾の方法で同定した。

研究成績

国療非定型抗酸菌症共同研究班で経験した *M. fortui-*

tum 症および *M. chelonae* 症の症例数

前に国療共研で報告した *M. fortuitum* 症は9例⁵⁾¹¹⁾、*M. chelonae* subsp. *chelonae* 症は10例である¹²⁾¹³⁾。本報で新たに追加する症例は、*M. fortuitum* 症9例、*M. chelonae* subsp. *chelonae* 症1例、*M. chelonae* subsp. *abscessus* 症3例である。従って、症例の合計は、*M. fortuitum* 症18例、*M. chelonae* 症14例となる(表1)。

Mycobacterium fortuitum 肺感染症

前報⁵⁾¹¹⁾の後で新たに発見された本症は9症例である(表2)。男女別は、男8例、女1例で男が多い。平均年齢は、61.7±19.6。一般に老人が多いが、1例だけ15歳の男がいる。この1例を除いて、8例の平均値をとると、67.5±9.5となる。

感染型では、「一次感染型」が2例、「二次感染型」が7例である。「二次感染型」のX線像は硬化巣中空洞である。「二次感染型」7例の中で、実際に結核菌の消失から *M. fortuitum* の再感染までの経験を追求できたものが2例ある。1例は中部病院の例で観察期間8年に達する(表2、症例1)。他の1例は東高知病院の症例で観察期間3年である(表2、症例3)。他の2例(症例5および9、近畿中央病院)でも、他の病院で結核菌を排菌していたことが確かめられている。症例4、7、8は、X線像からの推定による分類である。

観察期間中に *M. fortuitum* の排菌が陰性化(陰性化の定義は毎月検痰で6カ月以上培養陰性とした)したものは5例、死亡は2例である。この死亡は、2例とも他疾病によるものである。菌陰性化の際に使用された抗結核剤は、症例1が、Ofloxacin (OX=DL8280)、症例2がKM+EB、症例3がKM+RFP+Minocycline(1日100mg毎日)、症例5がRFP+EB+INH、症例6がEB+TH+INHで一定しない。

症例1の65歳男(大工)は1977年6月、左上葉空洞を示して入院、6月に行なった3回の培養で3回とも100集落以上の結核菌が証明された。RFP+INH+SM投与によって7月から培養が陰性化した。硬化巣中空洞が残存した。排菌停止後16カ月の培養陰性が続いた後、1979年11月、12月、1980年1月と、それぞれ、15、3、4集落の *M. fortuitum* が検出され、咳嗽、喀痰が増加

Table 1. Number of Patients with Lung Disease due to *Mycobacterium fortuitum* and with Lung Disease due to *Mycobacterium chelonae*

Hospital (Prefecture)	Number of patients			
	Lung disease due to <i>M. fortuitum</i>		Lung disease due to <i>M. chelonae</i>	
	Previously reported cases	Cases shown in the present study	Previously reported cases	Cases shown in the present study
Sapporo Minami (Hokkaido)	1			
Tokyo (Tokyo)	1	1		
Kanagawa (Kanagawa)	3			
Tenryu (Shizuoka)				1 (<i>chelonae</i>)
Chubu (Aichi)	2 ^d	2	10 (<i>chelonae</i>)	
Kinki Chuo (Osaka)		5		2 (<i>abscessus</i>)
Hiroshima (Hiroshima)				1 (<i>abscessus</i>)
Higashi Kochi (Kochi)		1		
Fukuoka Higashi (Fukuoka)	2			
Total	9 ^a	9	10 ^{b,c}	4
	18		14	

a The Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospital (H. Shimoide et al.): Clinical feature of the respiratory disease due to *Mycobacterium fortuitum*, Kekkaku, 56: 587-593, 1981.

b Tsukamura, M., Nakamura, E., Kurita, I., and Nakamura, T.: Isolation of *Mycobacterium chelonae* subspecies *chelonae* (*Mycobacterium borstelense*) from pulmonary lesions of 9 patients, Am Rev Respir Dis, 108: 683-685, 1973.

c Tsukamura, M.: A case of lung infection due to *Mycobacterium chelonae* subsp. *chelonae*, Jap J Thorac Dis, 12: 268-272, 1974.

d Tsukamura, M., Kito, K., Yamada, T., and Akiyama, S.: Lung disease due to *Mycobacterium fortuitum*. Report of three cases, Kekkaku, 58: 293-298, 1983. From the Chubu Hospital, a total of 3 cases were reported previously. However, one of these three was shown in the present study repeatedly. Therefore, the third case was omitted from this column.

した。以後、合計16回 *M. fortuitum* を分離できた。1981-1982年には6回(1, 3, 1, 1, 1, 24集落)の *M. fortuitum* の排菌があった。この間、INH 0.3gの単独投与が行なわれた。1983年に入って、1980年に6カ月投与して無効であったEB+PZA (EB 0.5g + PZA 1.0g 毎日)を3カ月投与した。次いで、Ofloxacin (OX = DL 8280)を1日1回0.3gの量で5カ月間毎日単独投与した。この投与期間中、排菌がみられなくなったので、1984年3月退院させ、外来で Kitasamycin 1200 mg (分3)とminocycline 100 mgを毎日投与し今日に至っている。この間も、毎月検査して抗酸菌培養陰性である。OX投与後、左上葉の空洞像は若干縮小した。

Mycobacterium chelonae 肺感染症

新たに発見された *M. chelonae* 症は4例で、男女別は、男2例、女2例である。平均年齢は、63.8±13.9であった。菌種の亜型別では、subspecies *chelonae* 症1例、subspecies *abscessus* 症3例である。X線像は、「一次感染型」2例、「二次感染型」2例である。臨

床経過は、観察期間中、菌陰性がみられたのは1例だけである。この1例は、抗結核剤の投与を受けていない(表3)。

考 察

本報では *M. fortuitum* 症9例と *M. chelonae* 症4例の症例報告を行なった。研究成績から次のことが言えると思われる。

背景因子

M. fortuitum 症では、男8名女1名、平均年齢61.7±19.6歳。この年齢は *M. avium*-*M. intracellulare* 症の平均年齢とほぼ同じである³⁾⁴⁾。しかし、1983年度の国療共研の研究では、最近発見された *M. fortuitum* 症患者の平均年齢は *M. avium* 症のそれより高い傾向にある。男女比も前報の症例⁵⁾¹³⁾を合わせると、男13名、女5名で *M. avium* 症の男女比と大差ない。

M. chelonae 症は、男2名、女2名で、平均年齢63.8±13.9である。前報の症例¹¹⁾¹²⁾を合わせると、男11名女

Table 2. Clinical Feature of Lung Disease due to *Mycobacterium fortuitum*

Case No.	Patient	Sex ^a	Age in years	Roentgenographic finding ^b	Frequency of isolation of causative organism ^c	Treatment ^d	Time of observation	Prognosis
1	■■■■	M	65	Secondary (Cavities in sclerotic lesion)	13/46	RFP+EB; EB+PZA; RFP+EB+INH; INH; EB+PZA; Ofloxacin	8 years	Negative conversion occurred by ofloxacin and cavity became smaller
2	■■■■	M	15	Primary ^e	4/7	SM+RFP+INH; KM+	One year	Negative conversion of sputum culture
3	■■■■	M	78	Secondary	7/30	EB TH; KM+RFP+ Mino cycline	3 years	Negative conversion of sputum culture
4	■■■■	M	53	(Secondary)	4/4	RFP+EB+TH	4 months	Died due to hemoptysis by oesophageal varix
5	■■■■	M	62	Secondary ^f	4/4	RFP+EB+INH	One year	Negative conversion of sputum culture
6	■■■■	M	61	Primary ^e	6/17	EB+INH; EB+TH+ INH; TH+INH	3 years	Negative conversion of sputum culture
7	■■■■	M	80	(Secondary)	7/10	RFP+EB+INH	10 months	Died due to heart insufficiency
8	■■■■	F	64	(Secondary)	6/6	EB+TH+KM+INH	6 months	Negative conversion not yet occur
9	■■■■	M	76	Secondary ^f	6/12	RFP+EB+INH; RFP+ TH+INH	One year	Negative conversion not yet occur

a M, Male; F, Female.

b Primary: Primary infection-type (Fresh lesions appeared in 'healthy' lungs); Secondary: Secondary infection-type (The roentgenographic feature is cavities in sclerotic lesion or cavities with sclerotic wall and it is known that the patient had infection due to tubercle bacilli to these cavities).

In the cases shown by parentheses, the history of tuberculosis was not clear.

As to the characterization of the infection types, refer to the following references: Tsukamura, M.: Roentgenographic features of lung disease due to *Mycobacterium intracellulare* (primary and secondary infection), *Kekkaku*, 50: 17-30, 1975; Tsukamura M.: Characteristics of X-ray feature of lung disease due to *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex, *Kekkaku*, 56: 23-33, 1981.

c Number of positive cultures by monthly sputum examinations per the examination period in months. The period shown here does not contain the period after the negative conversion.

d RFP, Rifampicin; EB, Ethambutol, SM, Streptomycin sulfate; KM, Kanamycin sulfate; TH, Ethionamide; INH, Isoniazid; PZA, Pyrazinamide.

e Fibrocaceous lesions.

f In these cases, the lung tuberculosis was not investigated in the participating hospitals, but shown in another hospital.

Table 3. Clinical Feature of Lung Disease due to *Mycobacterium chelonae*

Case No.	Patient	Sex ^a	Age in years	Roentgenologic finding	Frequency of isolation of causative organism ^b	Subspecies	Treatment ^c	Time of observation	Prognosis
1	■■■■	F	65	(Secondary)	7/9	<i>chelonae</i>	INF+Forphencinol	9 months	Negative conversion was not achieved
2	■■■■	F	44	Primary* ^d	2/3 ^e	<i>abscessus</i>	RFP+SM+INH; RFP+ INH	17 months	Negative conversion was not achieved
3	■■■■	M	76	Secondary	7/20	<i>abscessus</i>	EB+SM+INH	3 years	Negative conversion was not achieved (skin cancer of right hand; metal grinding worker for 32 years)
4	■■■■	M	70	Primary ^f	5/9	<i>abscessus</i>	None	21 months	Negative conversion occurred

a M, Male; F, Female. b Number of positive cultures by monthly sputum examination/months c INH, Isoniazid; SM, Streptomycin sulfate; RFP, Rifampicin; EB, Ethambutol. d Cavity in infiltrative lesion. e When included daily sputum examination, 5/3.

f Fibrocaceous lesion.

3名となる。平均年齢は前報の症例を合わせると、45.3 ± 15.4 (n=14) で大分若くなる。前報の症例は、10例全部が切除肺病巣から *M. chelonae* subsp. *chelonae* を分離した症例で、喀痰培養だけでは診断のつかなかった症例(菌陰性薄壁空洞型の症例)を包括している。最近では、このような症例に肺切除が行なわれることは稀となっているので、このような事情が最近の症例の老年化と関係があるかもしれない。

X線像による病型

先に束村⁸⁾⁹⁾は、*M. avium-M. intracellulare* 感染症で、硬化傾向のない新鮮な病巣と思われる像を示すものを「一次感染型」、硬化壁空洞または硬化巣中空洞

と思われる像を示すものを「二次感染型」と分類した。これは実際に、結核菌が消失しても、なお残存する硬化巣中空洞に *M. avium-M. intracellulare* が二次感染した症例を観察したことに基づいている。このような分類を、*M. fortuitum* 症および *M. chelonae* 症の場合に適用してみると、表1および表2に示す結果となった。本報の結果に既報の症例^{5) 11)~13)}を加えると次のごとくなる。

M. fortuitum 症は、「一次感染型」6例、「二次感染型」12例で、「二次感染型」の方が多い。これに対して、*M. chelonae* 症では、「一次感染型」9例、「二次感染型」5例で、逆に「一次感染型」の方が多い。先に示したように、*M. chelonae* 症は年齢も若い傾向にあり、

M. fortuitum 症とは若干病態が異なることが示唆される。

治療および予後

研究成績の項には述べなかったが、既知のごとく^{5) 11) 12)}, *M. fortuitum* および *M. chelonae* は、既知の全抗結核剤に耐性である。本報で報告した *M. fortuitum* 9例, *M. chelonae* 3例(広島病院の1例を除く)の菌株は, Streptomycin sulfate 20 μg/ml; Isoniazid 10 μg/ml; p-Aminosalicylate 2,000 μg/ml; Kanamycin sulfate 100 μg/ml; Ethionamide 40 μg/ml; Rifampicin 50 μg/ml; Ethambutol 5 μg/ml; Enviomycin sulfate 100 μg/ml (1%小川培地)のすべてに耐性であった。この結果から当然考えられるように、現在のところ, *M. fortuitum* および *M. chelonae* 感染症に対する効果的な治療法はないとされている^{11) 12)}。それにもかかわらず、本症の予後は比較的良好である。

予後と病型とは関係があり⁵⁾, 先の国療共研による *M. fortuitum* 症9例の中, 「一次感染型」3例は全菌が陰性化している。一方, 「二次感染型」6例では, その中の1例しか菌が陰性化していない。東村など¹³⁾は, 3例の *M. fortuitum* 症について報告しているが, その中の1例は, 国療共研の報告⁵⁾に含まれていない。この症例も「一次感染型」で, 病巣は消失し, 菌は陰性化している。本報の9例(内1例は前報⁵⁾と重複)中, 「一次感染型」の2例は菌が陰性化している。一方, 「二次感染型」の7例中3例で菌陰性化が起こっている。これを総合すれば, 「一次感染型」の6例全部が菌陰性化しているわけで, 「一次感染型」の *M. fortuitum* の予後は一般に良好と考えてよからう。一方, 「二次感染型」では, 前記下出など⁵⁾が指摘したごとく, 菌陰性化が起こり難い。しかし, 本症の進展によって死亡した例は, 観察期間中1例もない。死亡した2例は, 他疾患による。*M. fortuitum* は周知のごとく, 抗結核剤に自然耐性を示す。にもかかわらず, 「一次感染型」X線像を示す本症が頻々治癒するのは, 菌が比較的弱毒で, 宿主・寄生体のバランスが好転しやすいためではないかと思われる(抗結核剤の効果をも, 全く否定し去ることもできないが)。

今回, *M. fortuitum* 症の治療で, 1症例に, ofloxacin(OX)を試用してみた。OXは, 前に試験管内実験で, *M. fortuitum* を1 μg/ml(小川培地)で阻止することが示されていたからである。今回, 比較的難治とされる「二次感染型」の本症の1例に試用したが, 5カ月の投与期間中に菌は培養陰性となり, 18カ月間陰性が続いている。症例数1例だけなので, 自然経過中の菌陰性化と偶々重なったことも否定はできない。しかし, OXの治療効果による可能性も充分考えうられるので, 今後, *M. fortuitum* 症に対してOXの治療研究が行なわれることが望しいと思われる。

M. chelonae 症について, 先に Tsukamura, et al.¹¹⁾ および東村¹²⁾は, 肺切除を受けた10例で1例も再発がないことから, この感染症の予後は良好で, おそらく, この菌の弱毒性がこれに関与するものであろうと述べた。本報で示した4例では, 3例が抗結核剤で治療され, 1例が抗結核剤なしで観察されたが, 皮肉にも抗結核剤を与えられなかった1例のみで菌陰性化が起こった。このことは, 先に述べたごとく¹²⁾, 抗結核剤があまり有効でないことを示すとともに, 抗結核剤なしでも治癒が起こりうることを示している。*M. chelonae* 症で死亡したのも今のところ観察されていない。

総括

国際非定型抗酸菌症共同研究班では, 前に *M. fortuitum* 症9例, *M. chelonae* 症10例の症例を報告したが, 今回はその後経験した *M. fortuitum* 症9例(1例は前回報告と重複)および *M. chelonae* 症4例について知見をまとめた。*M. fortuitum* 症では, X線像で「二次感染型」を示す症例が多く, 「一次感染型」対「二次感染型」の症例数の比は, 約1:2である。これに対して, *M. chelonae* 症では逆で, この比は約2:1となった。X線像の病型と予後とは関係があり, *M. fortuitum* 症では, 「一次感染型」の全部(6例)で菌陰性化した。これに対して, 「二次感染型」では菌陰性化が起こりにくい。しかし, いずれにしても, 予後は比較的良好で, 病変の進行によって死亡した例は, *M. fortuitum* 症, *M. chelonae* 症の両方を通じて1例も観察されていない。

今まで *M. fortuitum* 症および *M. chelonae* 症の有効な治療方法は知られていなかったが, 今回の研究で, 「二次感染型」の *M. fortuitum* 症患者1例に Ofloxacin(DL8280)を1日0.3gで毎日5カ月間投与し, 排菌が18カ月以上陰性化したことを経験した。

文献

- 1) 東村道雄: *Mycobacterium fortuitum* による感染症, 医療, 37: 343-351, 1983.
- 2) 東村道雄: *Mycobacterium chelonae* による感染症, 医療, 37: 352-358, 1983.
- 3) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(東村道雄他): 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1982年度報告), 感染菌種多様化の時代に入る, 結核, 59: 329-336, 1984.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(東村道雄他): 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1983年度報告), *Mycobacterium kansasii* による肺感染症が増加し, 感染菌種分布は欧米型に近づきつつある。そして感

- 染菌種の多様化は続いている, 結核, 60:299—308, 1985.
- 5) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(下出久雄他): *Mycobacterium fortuitum* 呼吸器感染症の臨床像, 結核, 56: 587—593, 1981.
 - 6) Hill, L.R., Skerman, V.B.D., and Sneath, P.H.A.: Corrigenda to the Approved Lists of Bacterial Names edited for the International Committee on Systematic Bacteriology, Int J Syst Bacteriol, 34: 508—511, 1984.
 - 7) 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, 60: 51, 1985.
 - 8) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症のX線像(一次感染と二次感染), 結核, 50: 17—30, 1975.
 - 9) 東村道雄: *Mycobacterium avium*—*Mycobacterium intracellulare* complex による肺感染症のX線像の特徴, 結核, 56: 23—33, 1981.
 - 10) Tsukamura, M.: Numerical analysis of rapidly growing, nonphoto chromogenic mycobacteria, including *Mycobacterium agri* (Tsukamura 1972) Tsukamura sp nov, Int J Syst Bacteriol, 31: 247—258, 1981.
 - 11) 東村道雄他: *Mycobacterium fortuitum* による肺感染症(3症例の報告), 結核, 58: 293—298, 1983.
 - 12) Tsukamura, M., et al.: Isolation of *Mycobacterium chelonae* subspecies *chelonae* (*Mycobacterium borstelense*) from pulmonary lesions of 9 patients, Am Rev Respir Dis, 108: 683—685, 1973.
 - 13) 東村道雄: *Mycobacterium chelonae* subsp. *chelonae* による肺疾患の1例, 日胸疾会誌, 12: 268—272, 1974.
 - 14) Tsukamura, M.: *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL—8280, Differentiation between some species of mycobacteria and related organisms by the DL—8280 susceptibility test, Microbiol Immunol, 27: 1129 — 1132, 1983.