

## 総 説

*Mycobacterium malmoense* 感染症

東 村 道 雄

国立療養所中部病院内科・呼吸器科

受付 昭和62年9月17日

REVIEW : HUMAN INFECTIONS CAUSED BY *MYCOBACTERIUM MALMOENSE*

Michio TSUKAMURA \*

(Received for publication September 17, 1987)

Human infections caused by *Mycobacterium malmoense* are reviewed. Important characteristics for identifying this organism are shown in Table 2. Cases of infection due to this organism have been reported principally in Europe especially in England and Wales. Infection sites are lungs and cervical lymph nodes. The lung infection seems to occur with pre-existing failure of clearance of respiratory tract or immunodeficiency. Sex and age of patients are similar to those of other mycobacterioses (male predominant and middle or high aged). X-ray findings of lung infection show frequently thin-walled cavities with scanty surrounding infiltration. Medical treatment is not so effective because *M. malmoense* strains are resistant to the majority of antituberculosis agents except kanamycin and enviomycin.

**Key words** : *Mycobacterium malmoense*, Review, Infection due to *Mycobacterium malmoense*

**キーワード** : *Mycobacterium malmoense*, 総説, *Mycobacterium malmoense* 感染症

*Mycobacterium malmoense* による感染症は、日本ではまだ報告されていないし、菌も分離されていない。しかし、今までの研究の歴史を見ると、*Mycobacterium* (抗酸菌) の感染症というものは、汎世界的であるのが普通である。従って、日本に本当に *M. malmoense* の感染症がないのか、または、あっても *M. avium* complex などと混同されて分からないのか、大いに問題となるところである。後述するように、この菌は、ヨーロッパで初めて報告されたものであるが、その後、米国でも少数例ながら感染症が見つかっている。そこで、本報では、*M. malmoense* の細菌学的特徴を記すとともに、感染症に関する概要を述べて、一般の注意を喚起したい。

*Mycobacterium malmoense* の細菌学

*M. malmoense* は、1977年に、Schröder & Juhlin<sup>1)</sup>により、Group IIIの新菌種として報告された。彼らは、これらの菌が、4名の肺感染症患者から分類されたと述べている。この菌は、*M. avium*-*M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) と類似するが、Table 1の性状によって区別されることを報告した。また、脂質組成、ツベルクリン反応(ツ反応)によっても *M. avium* complex から区別できるという。この菌の抗結核剤に対する感受性は、Löwenstein-Jensen 培地で0.001~0.0001 mgの接種を行って、4週後に判定した場合、INH (0.25 µg/ml), SM (4 µg/ml),

\* From the National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

Table 1. Differentiation between *Mycobacterium malmoense* and *Mycobacterium avium* Complex

	<i>M. malmoense</i>	<i>M. avium</i> complex
Nicotinamidase	+	+
Pyrazinamidase	+	+
Nitrate reductase	-	-
Phosphatase	-	-
alpha-Esterase	-	+
beta-Esterase	-	+
Heat-stable catalase	-	+
Tween 80 hydrolysis	+	-

Cited from Schröder and Juhlin<sup>1)</sup>.

Upper, similar characters, and lower, different characters.

Table 2. Differentiation among *Mycobacterium avium* Complex, *Mycobacterium malmoense* and *M. nonchromogenicum* Complex

	No. of strains showing positive reaction (%)		
	<i>M. avium</i> complex	<i>M. malmoense</i>	<i>M. nonchromogenicum</i> complex
No. of strains tested	58	10	32
Growth at 45°C	57	0	0
Resistance to ethambutol (5 µg/ml)(Ogawa egg medium)	86	70	0
Tween 80 hydrolysis (7 days)	0	70	88
Tween 80 hydrolysis (14 days)	10	100	100
alpha-Esterase	100	10	9
beta-Esterase	100	0	75
Acid phosphatase	33	0	81
Catalase (foam >45mm)	10	100	100
Acetate as C source (glutamate-N)	100	20	84
Acetate as C source (ammoniacal N)	100	10	59

Cited from Tsukamura<sup>3)</sup>.

RFP (32 µg/ml), PAS (0.5 µg/ml), CPM (16 µg/ml) に耐性であり, EB (1.0 µg/ml), TH (16 µg/ml), KM (8 µg/ml), CS (16 µg/ml) に感受性であったという (ただし, 後述の我々の成績は, これと若干異なっている)。

これに次いで, Jenkins & Tsukamura<sup>2)</sup> は, 1979年, England 及び Wales における肺感染症 9 例と頸部リンパ節感染症 2 例を報告するとともに, *M. malmoense* の性状は, *M. avium* complex と *M. nonchromogenicum* complex の中間に位するものであることを指摘し, これらとの鑑別点を示した。簡単にいえば, *M.*

*avium* complex は, Tween 80 水解(-), Ethambutol (EB) 5 µg/ml 耐性であるのに対し, *M. nonchromogenicum* complex は, Tween 80 水解(+), EB 感受性である。*M. malmoense* は, Tween 80 水解(+), 一方, EB 耐性である。Table 2 に, Tsukamura<sup>3)</sup> が 1983 年に発表した性状の比較を示す。

上述の Tween 80 水解と EB 感受性による区別は重要なものであるが, これだけで *M. malmoense* を同定することはできない。なぜなら, *M. nonchromogenicum* complex の菌株の反応は例外なく上述のとおりであるが, *M. avium* complex には比較的少数ながら例外が

Table 3. Human Infections Caused by *Mycobacterium malmoeense*

Reporters	Infection site	No. of cases	Countries
Schröder & Juhlin (1977) <sup>1)</sup>	Lungs	4	Sweden
Jenkins & Tsukamura (1979) <sup>2)</sup>	Lungs	9	England and Wales
	Cervical lymph nodes	2	
Barclay et al. (1983) <sup>4)</sup>	Lungs	1	England
Banks et al. (1983) <sup>5)</sup>	Lungs	1	Wales
Warren et al. (1984) <sup>6)</sup>	Lungs	1	U. S. A.
Roberts et al. (1985) <sup>7)</sup>	Lungs	4	England
Banks et al. (1985) <sup>8)</sup>	Lungs	34	Wales
Connolly et al. (1985) <sup>9)</sup>	Lungs	9	England
	Cervical lymph nodes	1	
Alberts et al. (1987) <sup>10)</sup>	Lungs	2	U. S. A.

Reference 8 includes cases reported previously <sup>2)</sup>.

Jenkins <sup>11)</sup> states that a total of 72 cases (54 cases of lung infection, and 18 cases of cervical lymph node infection) have been reported until 1984.

Table 4. Background Factors of Lung Infection due to *M. malmoeense*

Jenkins & Tsukamura <sup>2)</sup>	Seven of 9 cases of lung infection occurred in coal miners with pneumoconiosis.
Roberts et al. <sup>7)</sup>	Two of 4 cases had chronic bronchitis and other two were smokers (20 cigarettes per day or 50 g per week).
Connolly et al. <sup>9)</sup>	Of 9 cases, 2 had pneumoconiosis, 3 chronic bronchitis and one lung cancer.
Banks et al. <sup>8)</sup>	Of a total of 34 cases, 20 (60%) male and 14 (40%) female. Average age was 57 years (28-78). Twenty-two (66%) had the history of respiratory disease (chronic bronchitis and emphysema, 16; bronchiectasis, 2; coal miners' pneumoconiosis, 3; staphylococcal pneumonia, 1).

あるからである。

従って、同定には、esterase, catalase, 45°Cの発育, acetateのC源としての利用の検査を行うことが必要である。従って、市販の簡易同定セットでは、同定不能である。このような事情は、*M. xenopi*, *M. simiae*の同定についても同じことがいえる。なお、上述のごとく、Jenkins & Tsukamura<sup>2)</sup>及びTsukamura<sup>3)</sup>によれば、EB感受性の成績は、Schröder & Juhlin<sup>1)</sup>と異なっている。

### *Mycobacterium malmoeense* 感染症

#### 1. 感染部位と感染症発生地域

Table 3に本報執筆までの報告を一括して示す。Banks et al.<sup>8)</sup>の34例には、Jenkins & Tsukamura<sup>2)</sup>の報告例が重複して含まれているので、今日までの報告の概数は60~70例である。Jenkins<sup>11)</sup>の総説によれば、1984年までの症例数は、肺感染症54例、頸部リンパ節炎18例、合計72例であるという。感染症報告のほとんど全部がEngland及びWalesからのものであるが、Swedenの4症例と米国の3症例(いずれも肺感染症)

Table 5. Susceptibility of *M. malmoense* to Antituberculosis Agents

Antituberculosis agent	Percentage of strains showing resistance
Rifampicin (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
Isoniazid (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
Streptomycin (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
p-Aminosalicylate (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
Ethambutol (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
Ethionamide (30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	50
Cycloserine (40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	100
Kanamycin (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0
Enviomycin (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0

The number of strains was 10. The susceptibility testing was carried out by inoculating a 0.1 mg wet weight sample of test strain onto Ogawa egg medium slant (7 ml in a 165 by 16.5 mm tube) and reading the growth after incubation at 37°C for 14 days. Membraneous growth was regarded as positive growth. The result is cited from Tsukamura 12).

がある。

## 2. 感染症の背景因子

Table 4 に背景因子を示す。男女比、年齢などは、他の抗酸菌症と変わりがないようである。患者の前歴として目立つのは、炭坑夫塵肺、慢性気管支炎、肺気腫など気道の clearance の障害のある患者が多いこと及び少数例ながら免疫不全とステロイド使用患者があることである<sup>8)</sup>。

## 3. 臨床像

Banks et al.<sup>8)</sup> によれば、34 例の肺感染症で、57% が片側に病巣を有していた。また、薄壁空洞が多く、空洞周辺の浸潤は少なかったという。また、Roberts et al.<sup>7)</sup> によると、4 例中 3 例までが、ツ反応陰性であったという。また、4 例中 2 例が多発空洞を示したという。Jenkins & Tsukamura<sup>2)</sup> は、9 例中 3 例の死亡を、Banks et al.<sup>8)</sup> は、34 例中 2 例が病変進展によって死亡したと述べている。

## 4. 治療

まず、Table 5 に *M. malmoense* の抗結核剤感受性検査の結果を示す。この成績をみると、EVM 及び KM 以外の抗結核剤は利きそうにない。ほかに僅かに可能性があるのは、Ethionamide (TH) があるだけである。これをみても、*M. malmoense* 感染症の化学療法は、あまり有効ではないことが想像される。

なお、説明しておきたいことは、EB 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の感受性検査の結果が、Table 2 では 70% の菌株が耐性、Table 5 では 100% 耐性となっていることである。検査には同じ 10 株を使用したのに、実験誤差がかなりあることになる。そもそも、EB 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を同定に用いたのは、*M. avium* complex, *M. xenopi* 及び *M. scrofulaceum*

を、*M. nonchromogenicum* complex と *M. gordonae* から区別するためであった<sup>13)14)</sup>。これらの鑑別には、実際に EB 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  培地を用いることが有効であるが、*M. malmoense* の EB 耐性度は、*M. avium* complex より若干低いところ、即ち、EB 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を border line とする附近にあるようで、本当は、EB 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を用いて、*M. nonchromogenicum* complex との鑑別を行った方がよさそうである。EB 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  培地を用いれば、*M. malmoense* は安定して耐性の成績となり、*M. nonchromogenicum* complex も感受性の成績となる。

以上のような EB 感受性の成績をみると、EB が、この菌の感染症に若干利く可能性が残されているようにも思える。実際、Banks et al.<sup>8)</sup> の 34 例の肺感染症の治療成績をみると、RFP+INH+EB の 3 者併用を 18~24 カ月使用した症例 5 例では、一応よい結果が得られたという。しかし、同じ治療を 9~14 カ月行った 5 例では、2 例だけにより結果が得られたという。しかも、この 2 例は RFP 感受性であったと注をつけているところを見ると、RFP の効果があったことを想定しているようである。ただし、上述の「よい結果」とは、原著の“well”を訳したもので、具体的にどのような状態かは分からない。一方、RFP+INH 2 者併用を行った 8 例では、内 2 例で 8 カ月後、「好結果」(complete response) が得られただけであった。この RFP+INH 2 者併用例のうち、2 例は「臨床的手応え」(clinical response) があつたが、16 カ月及び 4 年後に再発したという。3 例は排菌が止まらず、1 例は進展がつづいたという。

その他、彼らは、「二次抗結核剤」をまじえて投与した 14 例の成績をあげている。この中で、初めて RFP+

INH+EBで治療され、後に再発した1例に肺切除とTH+CSを投与して好結果が得られた症例、RFP+INHを使用して再発し、TH+CS+SMを使用し好転した症例、RFP+INH 10カ月、EB 2カ月を使用しても進行がとまらなかった症例に肺切除を行ってよくなった症例、合計3例の好転を報告している。しかし、他の症例では好転がなく、内2例は死亡したという。肺切除を行った症例は計4例であるが、遠隔成績は不明である。なお、Barclay et al.<sup>4)</sup>も1例の肺摘出例を報告している。

我々の *in vitro* 感受性検査の結果からみれば、KMとEVM以外には耐性がある。この状態は、*M. avium* complexでもしばしば見られる所見で、これからみれば、*M. malmoense*に対する抗結核剤の効果は、多くは望めないだろうと思われる。この菌は、集落形態も*M. avium* complexによく似ているが、抗結核剤感受性のパターンもよく似ている。*M. malmoense*感染症の治療は、*M. avium* complex感染症の場合と同様、多くの困難が伴うのではないと思われる。なお、今までの報告では、KM、EVMとともに治療に使用されたことがない。しかし、*M. avium* complex感染症での経験からいうと、他の有効な併用薬剤がなければ、KMやEVMだけで治療をもたらすことは、まず不可能であろう。

#### 文 献

- 1) Schröder, K. H. and Juhlin, I. : *Mycobacterium malmoense* sp. nov. Int. J. Syst. Bacteriol, 27 : 241, 1977.
- 2) Jenkins, P. A. and Tsukamura, M. : Infections with *Mycobacterium malmoense* in England and Wales, Tubercle, 60 : 71, 1979.
- 3) Tsukamura, M. : Numerical classification of 280 strains of slowly growing mycobacteria. Proposal of *Mycobacterium tuberculosis* series, *Mycobacterium avium* series, and *Mycobacterium nonchromogenicum* series, Microbiol Immunol, 27 : 315, 1983.
- 4) Barclay, J. et al. : Pneumonectomy for drug resistant *Mycobacterium malmoense*, Thorax, 38 : 796, 1983.
- 5) Banks, J. et al. : *Mycobacterium malmoense*—Problems with treatment and diagnosis—a case report, Tubercle, 64 : 217, 1983.
- 6) Warren, N. G. et al. : Pulmonary disease due to *Mycobacterium malmoense*, J Clin Microbiol, 20 : 245, 1984.
- 7) Roberts, C. et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium malmoense* : a report of 4 cases, Tubercle, 66 : 205, 1985.
- 8) Banks, J. et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium malmoense*—a review of treatment and response, Tubercle, 66 : 197, 1985.
- 9) Connolly, M. J. et al. : *Mycobacterium malmoense* in the North—East of England, Tubercle, 66 : 211, 1985.
- 10) Alberts, W. M. : Pulmonary disease caused by *Mycobacterium malmoense*, Am Rev Respir Dis, 135 : 1375, 1987.
- 11) Jenkins, P. A. : *Mycobacterium malmoense*, Tubercle, 66 : 183, 1985.
- 12) 束村道雄 : 非定型抗酸菌の薬剤感受性, 臨床と微生物, 13 : 671, 1986.
- 13) Tsukamura, M. : Identification of Group II scotochromogens and Group III nonphotochromogens of mycobacteria, Tubercle, 60 : 51, 1969.
- 14) 束村道雄 : Ethambutol耐性による病原性および非病原性抗酸菌 (Group IIおよびGroup III)の区別, 結核, 45 : 237, 1970.