

原 著

M. szulgai による肺非定型抗酸菌症の臨床病理学的検討岩永 知秋・岸川 禮子・池田 東吾
広瀬 隆士・鶴谷 秀人

国立療養所南福岡病院呼吸器内科

吉田 章子

同 検査科

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF CASES WITH
MYCOBACTERIUM SZULGAI INFECTIONTomoaki IWANAGA*, Reiko KISHIKAWA, Togo IKEDA,
Takahito HIROSE, Hideto TSURUTANI and Shoko YOSHIDA

Pulmonary mycobacteriosis is usually caused by *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex, or *Mycobacterium kansasii*. There are, however, other slow-growing mycobacteria which can cause pulmonary infection. *Mycobacterium szulgai*, first reported in 1972, is a scotochromogenic species which can affect human lungs, although human-to-human spread of infection is thought to be unlikely. We have recently treated three cases of middle-aged to elderly persons (45~87 year-old), two of them had underlying diseases (one with intrapulmonary and the other with extrapulmonary). All patients had constitutional symptoms (cough, sputum, dyspnea), and chest roentgenograms demonstrated either cavitation with scattered nodules or peripheral infiltrates predominantly in upper lobes, resembling pulmonary tuberculosis. In two cases, *M. szulgai* was identified by using DNA-DNA hybridization method. The *in vitro* susceptibility of *M. szulgai* to antimycobacterial drugs was better than that of *M. avium* complex, and it was resistant only to paraaminosalicylate, cycloserine, and partially to isoniazid. Pulmonary disease of three patients were successfully treated with a combination of multiple antimycobacterial agents including rifampin, ethambutol, isoniazid, or streptomycin.

Key words : Atypical mycobacteriosis, Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium szulgai*, Slow-growing mycobacteria, Antimicrobial susceptibility test

キーワード : 非定型抗酸菌症, 非結核性抗酸菌症, マイコバクテリウム・スザルガイ, 緩徐発育抗酸菌, 薬剤感受性試験

別刷り請求先 :
岩永 知秋
国立療養所南福岡病院呼吸器内科
〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1

* From the Pulmonary Medicine, National Minami-Fukuoka Chest Hospital, Fukuoka 811-1394 Japan.
(Received 14 May 1998/Accepted 11 Jun. 1998)

1. 緒 言

非定型抗酸菌症の中で *Mycobacterium szulgai* (MS) 感染症は比較的まれな疾患であり、まだまとまった報告も少ない。今回われわれは当院で経験した3例のMS感染症について、臨床病理学的に検討を加えたので報告する。

2. 症 例

(1) 症例1: 59歳, 男性, 自営業。

主訴: 咳嗽、喀痰。

既往歴: 56歳, 食道癌手術(食道再建, 放射線療法を施行), 喫煙歴なし。

現病歴: 1997年1月より咳嗽, 喀痰が出現し, 当院に紹介入院となった。発熱, 呼吸困難はなかったが, 1年間に1-2kgの体重減少がみられた。

入院時所見: 検査所見では白血球数 $8,600/\mu\text{l}$, CRP 5.82mg/dl , 赤沈 20mm/h と軽度の炎症所見を認めた。喀痰検査では塗抹でガフキー2号が検出され, DNA-DNA hybridization 法により *Mycobacterium szulgai* (MS) と同定された。1997年1月当科入院時の胸部X線写真 (Fig. 1左), 胸部CT写真 (Fig. 2) では右肺尖部の空洞性病変と両下肺野, ことに左に顕著に小粒状陰影が散布していた。

臨床経過: 喀痰の塗抹, 培養とも3回以上にわたってMSが検出されたことから, MS感染症と診断した。RFP, INH, EB, SPFXの投与を行ったが, EBは副

作用のため投与を中止した。自覚症状の軽快とともに, 喀痰培養は1997年4月以降, 塗抹は7月以降陰性化し, 1997年6月の胸部X線写真 (Fig. 1右) 上も空洞性病変の縮小, 両下肺野の小粒状陰影の減少が得られた。

(2) 症例2: 45歳, 男性, 電気工事。

主訴: 胸部X線写真異常陰影。

既往歴: 20歳, 十二指腸潰瘍手術, 喫煙歴は18~45歳まで60本/日。

現病歴: 1995年4月会社検診で胸部写真異常を指摘され, 当院に精査を目的として入院となった。自覚症状は特になかった。

入院時所見: 入院時検査では血液所見に異常なく, 検査でも抗酸菌は塗抹, 培養とも陰性であった。1995年4月当科入院時の胸部X線写真では, 左肺尖部に浸潤影を認めた (Fig. 3左)。

臨床経過: 気管支鏡検査を施行し, 経気管支肺生検で類上皮肉芽腫が, また気管支洗浄液の培養で抗酸菌2~4コロニーが検出された。DDH法によりMSと同定されたため, RFP, INH, EBが投与され, 1995年10月の胸部X線写真でも陰影の改善が得られた (Fig. 3右)。

(3) 症例3: 87歳, 男性, 無職。

主訴: 咳嗽, 喀痰。

既往歴: 1963年肺結核, 67年白内障手術, 喫煙歴20~50歳まで5本/日。

現病歴: 1989年よりMAC (*Mycobacterium avium* complex) 症によりRFP, INH投与中であった。93年11月, 虚血性心疾患による心不全を合併し入院となっ

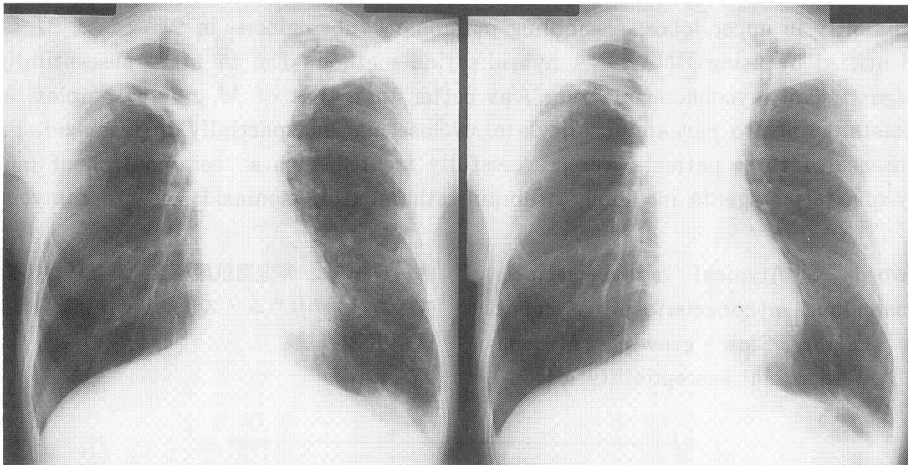


Fig. 1 Chest roentgenogram of case 1 obtained on admission (left), showing a right apical cavity associated with scattered nodular densities in the left lower lung field. Improvement was seen after anti-mycobacterial therapy (right).

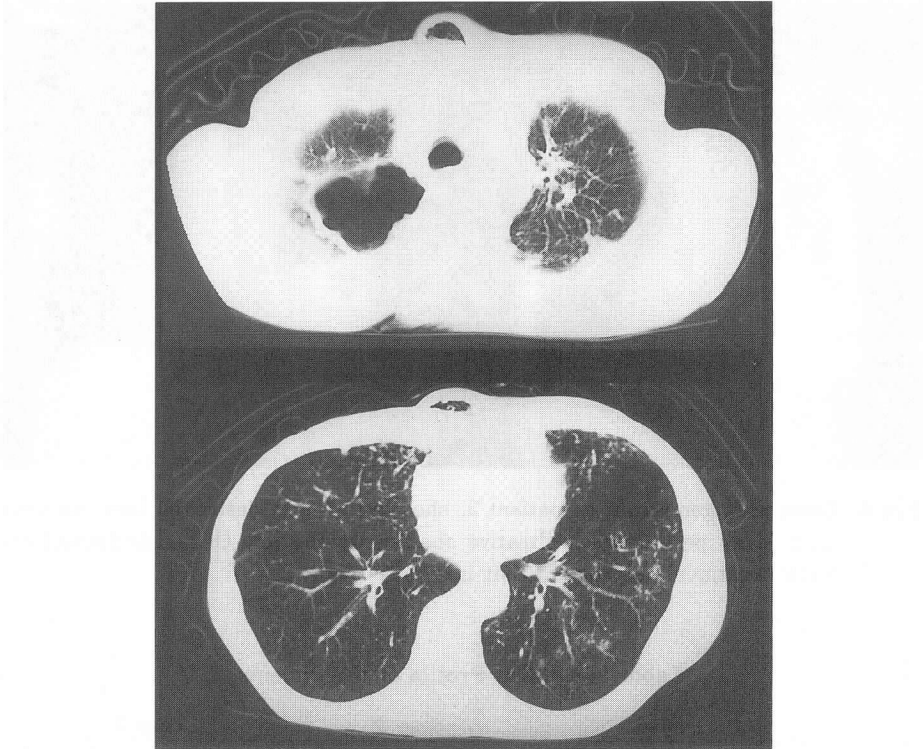


Fig. 2 Chest CT scan obtained on admission, showing a right apical cavity (upper) and the nodular shadow in bilateral lower lung field (lower).

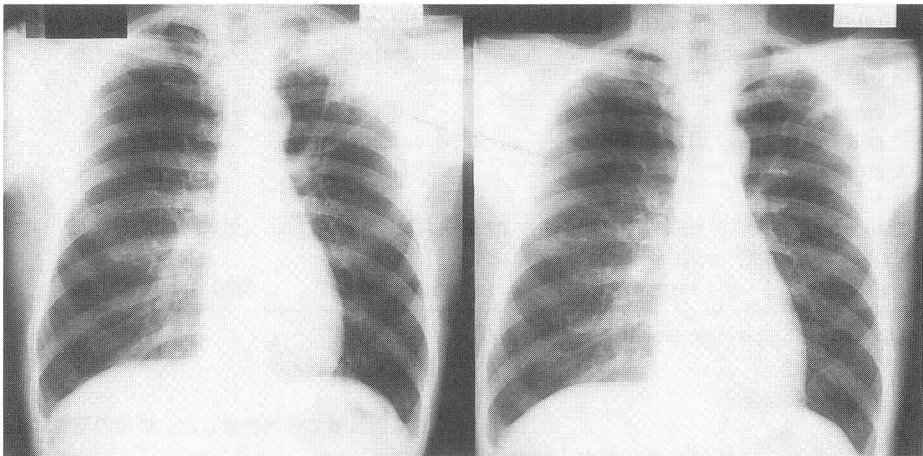


Fig. 3 Chest x-ray film of case 2 obtained on admission (left), demonstrating a peripheral infiltrate in the left upper lobe, which disappeared after treatment (right).

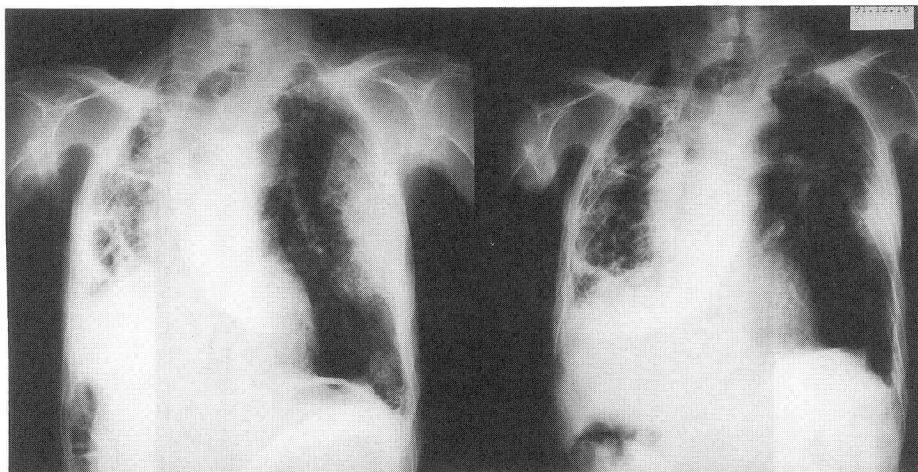


Fig. 4 Chest roentgenogram of patient 3, showing a right destroyed lung as well as a large peripheral infiltrative shadow in the left (left). Antimycobacterial treatment improved a left infiltrate (right).

Table 1 Clinical Profile of the Patients

	case 1	case 2	case 3
age	59	45	87
sex	M	M	M
underlying diseases	esophageal cancer (postoperative)	none	obsolete tuberculosis MAC infection heart failure
symptoms	cough sputum	cough	dyspnea
imaging	cavitation scattered nodules	peripheral infiltrate	peripheral infiltrate
ANF smear	G2~3	G0	G2
culture	1+~3+	2~4 colonies	1+~2+
histology	-	TBLB	-
treatment	RFP, INH EB, SPFX	RFP, INH, EB	RFP, INH, SM
outcome	improved	improved	died (heart failure)

(G; gaffky, TBLB; transbronchial lung biopsy)

た。

入院時所見：入院時の胸部 X 線写真にて左中肺野末梢側に浸潤影が新たに出現した (Fig. 4 左)。検痰にて MAC とともに MS が初めて 3 回以上にわたって検出された。なお、当時 DDH 法はまだ開発されておらず、MS の同定は生化学的方法によった。すなわち、コロニーは橙色を呈し、硝酸還元試験陽性、ツイン 80 溶解陽性、

光発色試験で橙色を呈した。培地の発育は PNB と HA で陽性、EB、ピクリン酸、PAS で陰性であった。以上の生化学的性状により MS と診断した。

臨床経過：RFP、INH に SM を加えたところ、1991 年 12 月の胸部 X 線写真では左浸潤影が改善した (Fig. 4 右)。検痰結果と併せ MS 感染症の合併と診断した。しかし高齢と低蛋白白血症に加え sick sinus syn-

Table 2 Antimicrobial Susceptibility of Case 1 and Case 2

Drugs	Concent.	case 1	case 2	Drugs	Concent.	case 1	case 2
SM	200	—	—	EB	5	—	—
	20	—	—		2.5	—	—
KM	100	—	—	RFP	50	—	—
	25	—	—		10	—	+
CPM	100	—	—	TH	50	—	—
	25	—	—		25	—	—
PAS	10	+	2+	CS	40	+	+
	1	2+	3+		20	2+	2+
INH	5	—	—	control		3+	3+
	1	—	—				
	0.1	2+	3+				

(Drug concentration; $\mu\text{g/ml}$)

drome が出現し、心不全のため死亡した。

症例1～3の臨床像のまとめを Table 1 に示す。また、症例1, 2の薬剤感受性検査結果を Table 2 に示す。いずれも PAS, CS に完全耐性, INH に不完全耐性を示し、症例2はさらに RFP に不完全耐性を呈したが、他の抗結核剤に対する感受性は良好であった。なお、症例3は *M. intracellulare* との混合感染であり、*M. intracellulare* との分離培養は困難であったため、その感受性検査結果は示さない。

3. 考 察

肺非定型抗酸菌症はその大部分が *Mycobacterium avium complex* か *Mycobacterium kansasii* によるものであるが¹⁾²⁾、まれにその他の菌種によるものが報告されている。*Mycobacterium szulgai* (MS) は scotochromogen 群の一つで、1972年 Marks らが最初に報告し³⁾、脂質分析により新たな抗酸菌の一種として同定された⁴⁾。本菌が臨床材料から検出された場合、環境からの混入や生体への定着の可能性はきわめて低いものと報告されている⁵⁾。従来の塗抹、培養法に加えて、最近本菌の検出方法として DNA-DNA hybridization (DDH) 法の有用性が報告されている⁶⁾。さらに、塗抹・培養法と生化学的検査をこの検出法と同時に行うことにより、臨床 MS の同定は確実になるものと考えられる⁷⁾。本報告でも症例3は従来法のみであるが、症例1, 2に DDH 法を併用して本菌を同定することができた。肺非定型抗酸菌症を論じる場合常に問題になるのがその診断根拠であるが、診断基準として本邦の診断基準⁸⁾⁹⁾のほか、最近米国胸部疾患学会から新しい診断基準が出された¹⁰⁾。本報告で症例1, 3は数回にわたる塗抹、培養で本菌が証明されている。症例2

は経気管支肺生検で類上皮肉芽腫が証明され、さらに気管支洗浄と喀痰から少数ではあるが本菌コロニーが検出されたことから、ATS 診断基準 C 2 項を満たしている。しかしながら ATS 診断基準は MAC や *M. kansasii* を主対象としたものであり、MS のようなまれな非定型抗酸菌にもこの基準が適用できるのか否かについては、今後の検討が必要であろう。

Maloney らは自験3例を含む既報告の計27例の報告をまとめ、MS 感染症の臨床像を解析した¹¹⁾。患者年齢は6カ月から62歳(平均50歳)、男女比は2.8:1であり、全症例の2/3(27例中18例)は肺結核と同様の肺病変を有していた。そのほか肘頭滑液包炎、免疫不全例の播種例が報告されている。われわれの自験例はいずれも男性で、症例3は87歳と高齢者であった。症例1は食道癌術後、症例2は十二指腸潰瘍の既往、症例3は陳旧性肺結核の既往がある MAC 症との混合感染例であった。肺に基礎疾患を有しない一次感染型の頻度を Maloney らは36%、下出らは38.5%¹²⁾と報告しており、*M. intracellulare* 14.5%、*M. kansasii* 56.3%の中間に相当する¹²⁾。つまり、MAC に比べ MS は比較的毒力が強く、健常肺にも病変を起し得る特徴がある。画像は症例1が空洞性病変と粒状散布影を呈し、肺結核に酷似した所見であった。症例2, 3は末梢浸潤影を示したが、症例2は肺尖部であり、やはり肺結核に類似した病変分布と考えられた。

症例1, 2の薬剤感受性の検討では PAS, CS に対して完全耐性, INH に不完全耐性を示したが、他の抗結核剤に対する感受性は良好であった。*in vitro* における MS の薬剤感受性は MAC よりも良好であり、*M. kansasii* に匹敵するとされる¹¹⁾。23株の本菌株の検討によれば SM 10 $\mu\text{g/ml}$ により87%、CPM 10 $\mu\text{g/ml}$

により70%, INH 5 μ g/mlにより61%, RFP 1 μ g/mlにより61%, EB 5 μ g/mlにより39%が発育阻止を受けたが, CS, PAS, PZAに対する感受性は全株の1/3以下であったと報告されている¹³⁾。したがって, 本菌感染症はMAC感染症に比較すると治療に対する反応性は良好であり, 感受性のある3薬剤の投与が勧められている。われわれの3症例もこれに合致した治療が施行されており, 症例1, 2は胸部写真の改善と菌陰性化が得られた。症例3は高齢と他病で死亡したが, 陰影の改善と排菌の消失は得られたことから, 治療効果は良好であったものと判断した。化学療法の期間に関しては明確な勧告はないが, 培養陰性化から少なくとも9~12カ月¹²⁾, できれば2年間を示唆する報告がある⁵⁾。DDH法の普及に伴い今後MS感染症の報告も増加することが推測され, さらにまとまった検討が期待される。

4. 結 語

MS感染症の自験3症例を報告した。臨床像は肺結核に類似しており, 薬剤感受性は*M. kansasii*に近く治療によく反応した。本菌の検出にはDDH法が有用であった。

文 献

- 1) Hoffner SE: Pulmonary infections caused by less frequently encountered slow-growing environmental mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13: 937-941.
- 2) 津田美奈子, 加古恵子, 末次 勸, 他: 非定型抗酸菌症。臨床と研究。1990; 67: 2405-2410.
- 3) Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M: *Mycobacterium szulgai*—a new pathogen. *Tubercle.* 1972; 53: 210-214.
- 4) Jenkins PA, Marks J, Schafer WB: Thin-layer chromatography of mycobacterial lipids as an aid to classification: the scotochromogenic mycobacteria, including *Mycobacterium scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. aquae*, *M. gordonae*, *M. flavescens*. *Tubercle.* 1972; 53: 118-127.
- 5) Davidson PT: *Mycobacterium szulgai*: a new pathogen causing infection of the lung. *Chest.* 1976; 69: 799-801.
- 6) 山崎利雄, 高橋 宏, 中村玲子, 他: マイクロプレートハイブリダイゼーション法による抗酸菌同定法の検討。結核。1993; 68: 5-11.
- 7) 森 啓, 吉川雅則, 中村武彦, 他: 多発性肺嚢胞に合併した *Mycobacterium szulgai* による感染症の1例。結核。1995; 70: 13-18.
- 8) 非定型抗酸菌症研究協議会: 非定型抗酸菌症診断基準についての提案。結核。1976; 51: 61.
- 9) 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.
- 10) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-S25.
- 11) Maloney JM, Gregg CR, Stephens DS, et al.: Infections caused by *Mycobacterium szulgai* in humans. *Rev Infect Dis.* 1987; 9: 1120-1126.
- 12) 下出久雄, 浦上栄一, 千葉胤夫, 他: 非定型抗酸菌症の臨床的研究, 第12報, *Mycobacterium szulgai* による肺感染症と診断上の問題点について。日胸。1981; 40: 131-137.
- 13) Good RC, Silcox VA, Kilburn JD, et al.: Identification and drug susceptibility test results for *Mycobacterium* spp. *Clinical Microbiology Newsletter.* 1985; 21: 569-574.