

## 症例報告

Clarithromycin 投与が有効であった *Mycobacterium gordonae*  
肺感染症の 1 例

<sup>1</sup>小泉 知展    <sup>1</sup>山崎 善隆    <sup>1</sup>久保 恵嗣    <sup>2</sup>矢口 勇治  
<sup>2</sup>柳沢 英二    <sup>3</sup>山内 一由

<sup>1</sup>信州大学第一内科教室, <sup>2</sup>ミロクメディカルラボラトリー,  
<sup>3</sup>信州大学中央検査医学教室

PULMONARY *MYCOBACTERIUM GORDONAE* INFECTION  
TREATED WITH CLARITHROMYCIN

<sup>1</sup>\*Tomonobu KOIZUMI, <sup>1</sup>Yoshitaka YAMAZAKI, <sup>1</sup>Keishi KUBO, <sup>2</sup>Yuuji YAGUCHI,  
<sup>2</sup>Hideji YANAGISAWA, and <sup>3</sup>Kazuyoshi YAMAUCHI

<sup>1</sup>\*First Department of Medicine and <sup>3</sup>Central Laboratory in Shinshu University School of Medicine,  
<sup>2</sup>MIROKU Medical Laboratory

We reported a case of 51-year-old female immunocompetent patient with pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection. The patient complained persistent cough and sputum and occasionally hemoptysis. Chest radiograph and computed tomography (CT) of the lung showed bronchiectasis and small nodules in middle lobe. Bronchofiberscopy was performed twice, and bronchial washing specimen repeatedly revealed acid-fast bacilli. The organism was identified as *Mycobacterium gordonae* by biochemical tests and direct sequence method. She was treated with clarithromycin (400 mg/day) over 6 months and the chest CT findings showed improvement. The case was considered to be sensitive to clarithromycin *in vitro* drug susceptibility test. The case suggested that clarithromycin was a useful therapeutic agent to *Mycobacterium gordonae* infection.

**Key words:** *Mycobacterium gordonae*, Non-tuberculous mycobacteriosis, Clarithromycin, Polymerase chain reaction assay

キーワード: *Mycobacterium gordonae*, 非結核性抗酸菌症, クラリスロマイシン, PCR 法

## はじめに

肺の非結核性抗酸菌症は近年増加傾向を示している<sup>1)</sup>。

*Mycobacterium gordonae* (以下, *M. gordonae*) は, group II (暗発色菌) に属する非結核性抗酸菌で, 自然界特に土壌や河川等に生息し検出もされる<sup>2)</sup>。本

\*〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

\* 3-1-1, Asahi, Matsumoto-shi, Nagano 390-8621 Japan.  
 (Received 29 Jun. 2000/Accepted 22 Sep. 2000)

菌は、従来ヒト肺感染症への病原性は極めて低いとされてきた<sup>2)3)</sup>。しかし、欧米では HIV 感染症者や免疫不全患者で肺および全身性播種の感染が報告されている<sup>4)5)</sup>。一方、本邦においても非結核性肺感染症に対する認識の高まりとともに、一般健康者罹患例の報告が散見されてきている<sup>6)~10)</sup>。今回われわれは、健康中年女性に発症し、clarithromycin (CAM) が有効であった *M. gordonae* 肺感染症と診断された 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：51 歳女性。職業：パートで部品製造。

主 訴：咳嗽，喀痰，血痰

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 10 年夏頃より軽度の咳嗽を自覚した。同年 11 月 26 日喀痰に血液が混じる程度の血痰が出現し、某院内科外来を受診した。胸部 X 線写真と CT 検査に右中葉の小粒状陰影と気管支拡張の所見が認められた。気管支鏡検査が施行され、右中葉気管支洗浄液で、一般細菌培養陰性、抗酸菌培養中等度陽性であったが、*M. avium*, *intracellulare* および *M. tuberculosis* の PCR 検査は陰性であった。1 週間の抗生剤 (Cefotiam)、止血剤および去痰剤治療にて血痰は消失した。しかし、咳嗽喀痰は軽度で持続し、外来経過観察されていた。平成 11 年夏頃より、咳嗽喀痰が増悪し、同年 8 月の胸部 X 線写真上右中葉陰影が増悪していたため、精査のため当科外来紹介となった。

理学所見および検査所見：身長 153 cm、体重 36 kg で、血圧 140/86 mmHg、体温 36.5℃ であった。胸部理学所見に異常なく、腹部および神経学的所見にも異常を認めず、四肢に浮腫なし。

検査所見：末梢血検査；白血球数 3200/μl、でヘモグロビン 10.9 g/dl と軽度の貧血を認めた。生化学検査；肝腎機能に異常を認めない。尿検；異常なし。CRP 0.05 mg/dl と陰性で、赤沈 12~31 mm であった。ツベルクリン反応は 0×0/4×5 mm と陰性であった。胸部 X 線写真および胸部 CT 検査では、右中葉の気管支拡張および肥厚像が目立ち、小粒状影および結節影が認められた (Fig. 1, 2)。再度気管支鏡検査が施行された。内腔所見に有意な所見を認めず、右中葉気管支からの擦過細胞診および洗浄液検査が行われた。細胞診は class I で、培養検査にて一般細菌陰性であったが、抗酸菌中等度陽性であった。DDH マイコバクテリア (極東製薬工業株式会社) による遺伝子学的診断はすべて陰性であった。極東抗酸菌同定キットを用いた生化学的性状による菌種同定を試みたところ、遅発育菌でナイヤシンテスト陰性、37℃ 培養で S 型コロニー形成の橙色着色を示し、

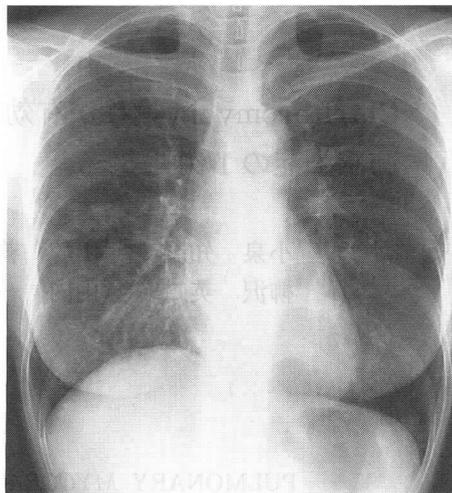


Fig. 1 Chest radiograph

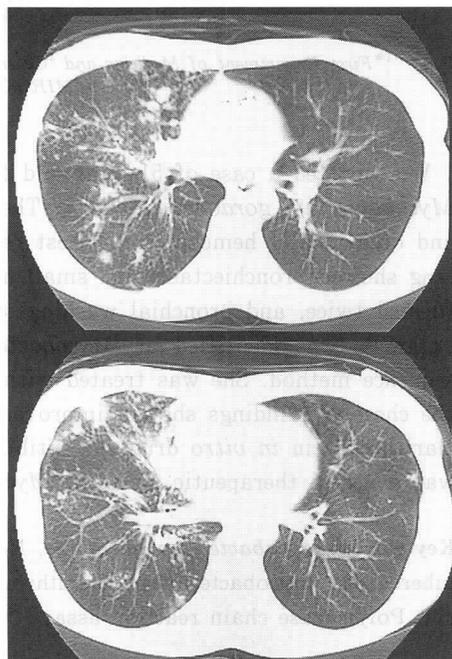


Fig. 2 Chest CT finding before therapy

Tween 80 水解試験陽性、ピクリン酸培地陰性、硝酸塩還元試験陰性、PAS 分解陰性、アリルスルファターゼ陰性であった。以上より、*M. gordonae* と考えられた。初回気管支鏡検査にて採取された抗酸菌も同様のキットによる生化学的性状により *M. gordonae* と同定された。

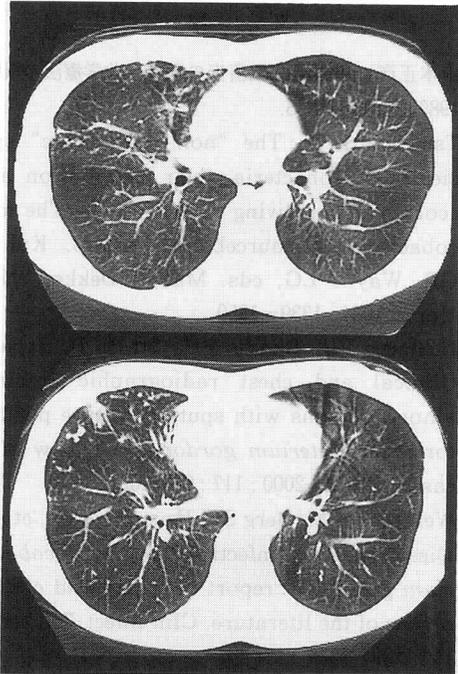


Fig. 3 Chest CT finding after therapy

Table Susceptibilities of *Mycobacterium gordonae* to various drugs (MIC  $\mu\text{g/ml}$ )

SM	>128	LVFX	4
EB	2	SPFX	2
KM	8	CPFX	2
INH	8	CAM	0.25
RFP	2		

よって、臨床経過および繰り返し本菌が検出されたことより、*M. gordonae* 肺感染症と診断した。なお、培養分離菌株を用いて、さらなる遺伝子解析を試みた。菌体より DNA を抽出し、65kDa 抗原蛋白質をコードする DNA を増幅させるために semi-nested-PCR を施行した。2<sup>nd</sup> PCR プライマー (nt 423-442, nt 771-790) を用いて direct sequence を行い塩基配列の解析を試みた。*M. gordonae* と 97% の塩基配列の相同性を認めたため本菌と同定した。

平成11年9月より、clarithromycin (CAM) 400mg/日の経口投与を開始した。投与1カ月後には自覚症状の改善が得られ、投与4カ月目の胸部 CT 検査では、画像所見も改善した (Fig. 3)。CAM 6カ月投与後薬剤を中止し、現在まで経過を追っているが自覚症状および画像

所見に著変を認めていない。現在のところ患者の協力が得られず気管支鏡検査は未施行であるが、少なくとも喀痰検査では抗酸菌培養陰性である。

微量液体希釈法による薬剤感受性試験結果 (Table) では、INH, SM は耐性を示し、他の薬剤の MIC は、EB 2.0  $\mu\text{g/ml}$  KM 8.0  $\mu\text{g/ml}$  RFP 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。ニューキノロン剤の LVFX, SPFX, および CPFX は耐性を示した。BBL-MGIT 法による CAM の MIC 値は、0.25  $\mu\text{g/ml}$  と低値であった。

## 考 察

*M. gordonae* は、非結核性抗酸菌の中では人体に対する病原性は低いと考えられてきた。また、喀痰検査で比較的高率に分離検出される菌としても知られるため、喀痰検査陽性だけでは肺感染症の診断には至らず<sup>3)10)</sup>、さらに気管支鏡検査時にも偶発的に混入検出されることも報告されている<sup>11)</sup>。よって、その肺感染症として診断には慎重でなければならない。本例は、1年以内に2回の気管支鏡検査の検体にて、繰り返し本菌が同定され、また、他の有意細菌が検出されていないこと、*M. avium-intracellulare* および *M. tuberculosis* の培養および PCR が陰性であること、およびこの間に画像的に増悪をきたしていることなどから *M. gordonae* の肺感染症と考えられた。今まで当施設の気管支鏡検査の検体においては、*M. gordonae* の検出例は認めていないことや、非結核性抗酸菌の分離状況には地域差があることも考慮し、検査等による混入は考えにくいと思われた。

*M. gordonae* による肺感染症は、従来は日和見感染症の範疇にはいる感染症として捉えられている報告が多い<sup>3)4)</sup>。しかし、最近特に本邦で健康成人に発症している報告が散見されてきている<sup>6)~10)</sup>。また、欧米でも健康人の末梢肺野に結節陰影を呈した健康成人の本症も報告されてきていることから<sup>12)13)</sup>、本菌に対する病原性に関して今後柔軟な対応が必要と思われる。

抗酸菌の診断に関して最近、遺伝子診断法による抗酸菌同定検査が発達し、診断が迅速かつ確実になっている。しかしながら本例では、従来の制限酵素処理による DDH 法では菌種の同定が不可能であった。本邦の報告例でも同様に DDH 法陰性の報告が認められる<sup>6)</sup>。今回用いた極東製薬工業(株)の DDH キット添付文書にも、生化学的性状試験との相関性が他の抗酸菌に比べ本菌では 73% と低いことが指摘されている。欧米での Walton ら<sup>14)</sup> の報告ではそれより高い診断率が示され、またその assay 系での温度、時間等により false-negative の頻度が左右されやすいと報告されている。われわれは、独自に開発した方法<sup>15)</sup>により、65kDa 抗原蛋白質をコードする DNA を抽出し増幅する PCR-

restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いて、制限酵素処理 (Hae III) を行ったが、やはり菌種の同定はできなかった。そこで、direct sequence にて塩基配列を解析し、本症の診断に至った。本例のように従来の解析法との解離を示すことや、本菌での検査法により検出率が異なる点は今後の検討課題である。

本例は、CAM 400mg/日の標準的投与量を約6カ月内服することで自覚症状および画像所見に改善が得られた。*M. gordonae* を含め、非結核性抗酸菌症に対する標準的薬療法はまだ確立されていない。一般に、抗結核薬に対し薬剤耐性を示し、自験例も同様と思われた。最近、*M. avium-intracellulare* complex による肺感染症に対するCAMの効果を検討した報告がなされている<sup>16)17)</sup>。その投与量や投与期間は異なるが、菌の陰性化に有用と報告されている。さらに、CAM感受性がある症例ほどその有効性が高いと報告し、その感受性の有無の境界をCAMのMICで8 $\mu$ g/mlとしている<sup>16)17)</sup>。一方、自験例でのCAMのMICは0.25 $\mu$ g/mlとかなりの低値である。同様の検討をした富山らの報告例<sup>9)</sup>でも0.03 $\mu$ g/mlと低値である。BrownらはCAMの非結核性抗酸菌群に対する感受性を詳細に検討し、*M. gordonae*、*M. kansasii*、*M. szulgai*、*M. scrofulaceum*のMICは0.5 $\mu$ g/ml以下であるのに対して、*M. avium-intracellulare*は4 $\mu$ g/mlと報告している<sup>18)</sup>。これらの基礎的な感受性結果と本例の臨床効果を考えると、*M. gordonae*肺感染症に対しては、CAMが有効な薬剤になり得ると考えられた。

CAM単剤のみでなく、ニューキノロン製剤のSPFXの追加投与にて有効な臨床効果を示した本症の報告もある<sup>9)</sup>。自験例は、SPFXを含め、ニューキノロン系薬剤には耐性を示したが、CAM単剤にて効果が得られた。しかしながら、画像上陰影が残存していることから、その効果は不十分である可能性がある。CAM単剤投与のみで十分なのか、あるいは今後さらなる抗結核薬等の追加が必要になるのか、今後慎重に経過を観察すべきと思われる。

最後に本症に対する薬剤効果の評価には各症例での薬剤耐性を含めた検討が望ましく、今後の検討課題と思われる。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、本菌の遺伝子学的同定にご協力いただいた、信州大学医学部中央検査医学教室の本田孝行助教授と遺伝子診療部の日高恵以子先生に厚く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 山本正彦：非定型抗酸菌症の現状。化学療法の領域。1989；5：624-658。
- 2) Tsukamura M：The “non-pathogenic” species of mycobacteria：their distribution and ecology in non-living reservoirs. In：The mycobacteria. A sourcebook. Part B. Kubica GP, Wayne LG, eds. Marcel Dekker, New York, 1984；1339-1359。
- 3) Eckburg PB, Buadu EO, Stark P, et al.：Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium gordonae* a review of 19 cases. Chest. 2000；117：96-102。
- 4) Weinberger M, Berg SL, Feuerstein IM, et al.：Dissemination infection with *Mycobacterium gordonae*：report of a case and critical review of the literature. Clin Infect Dis. 1992；14：1229-1239。
- 5) Lassnau KD, Milanese S, Talavera W：Mycobacterium gordonae；A treatable disease in HIV-positive patients. Chest. 1993；104：1779-1785。
- 6) 伊藤 穰, 望月吉郎, 中原保治, 他：Mycobacterium gordonaeの大量排菌をみた気管支拡張症の1例。結核。1998；73：719-722。
- 7) 長谷川幹, 多田公英, 石井昌生：健常成人に発症したMycobacterium gordonaeによる肺感染症の1例。日胸疾会誌。1992；30：343-346。
- 8) 藤田結花, 松本博之, 藤兼俊明, 他：健常成人女性に発症したMycobacterium gordonaeによる肺感染症の1例。結核。2000；75：369-374。
- 9) 富山由美子, 前崎繁文, 楊 兵, 他：Clarithromycinとsparfloxacinを併用した肺Mycobacterium gordonae感染症の1例。結核。1999；74：457-461。
- 10) 柳澤直志, 宮本大介, 市瀬祐一, 他：Mycobacterium gordonaeによる肺非結核性抗酸菌症の1例。感染症学雑誌。1999；73：482-485。
- 11) Steere AC, Corrales J, von Graevenitz A：A cluster of mycobacterium gordonae isolates from bronchoscopy specimens. Am Rev Respir Dis. 1979；120：214-216。
- 12) Resch B, Eber E, Beitzke A, et al.：M. Pulmonary infection due to Mycobacterium gordonae in a adolescent immunocompetent

- patient. *Respiration*. 1997; 64: 300-303.
- 13) Coollop NA: A solitary pulmonary nodule due to *Mycobacterium gordonae*. *Respiration*. 1990; 57: 351-352.
  - 14) Walton DT, Valesco M: Identification of *Mycobacterium gordonae* from culture by the Gen Probe rapid diagnostic system: Evaluation of 218 isolates and potential sources of false-negative results. *J Clin Microbiol*. 1991; 29: 1850-1854.
  - 15) Hidaka E, Honda T, Ueno I, et al.: Sensitive identification of Mycobacterial species using PCR-RFLP on bronchial washing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 930-934.
  - 16) Wallace RI, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *mycobacterium avium* complex. *Am J Respir Care Med*. 1996; 153: 1766-1772.
  - 17) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 866-872.
  - 18) Brown BA, Wallace RJ, Onyi GO: Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria, determined by using a broth microdilution MIC system. *Antimicro Agent Chemother*. 1990; 36: 1987-1990.