

Mycobacterium szulgai 肺感染症の 1 例

池上 達義 渡邊 茂樹 杉田 孝和 堀川 禎夫
鈴木雄二郎 西山 秀樹 前川 暢夫

要旨：*Mycobacterium szulgai* (*M. szulgai*) による肺感染症の 1 例を経験したので報告した。症例は生来健康な 55 歳男性で、検診で薄壁空洞を伴う右上葉浸潤影を指摘され受診した。この陰影は前年の検診では認められなかった。気管支洗浄液で抗酸菌塗抹陽性であったため肺結核を疑いイソニアジド (400 mg/day), リファンピシン (450 mg/day), エタンブトール (750 mg/day) による治療を開始した。喀痰および気管支洗浄液から抗酸菌が培養され、DNA-DNAハイブリダイゼーション法により *M. szulgai* と同定された。薬剤感受性検査ではカプレオマイシン, p-アミノサリチル酸を除く抗結核薬に感受性であった。クラリスロマイシンおよびオフロキサシン, レボフロキサシン, スパルフロキサシン, シプロフロキサシンも感受性であった。12カ月間の治療により治癒した。

M. szulgai が分離された場合にはほとんど常に病原性であると考えられており、薬剤感受性試験に基づいた治療を開始すべきである。

キーワード：非定型抗酸菌症, 非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium szulgai*, 診断, 薬剤感受性試験, 治療

はじめに

非結核性抗酸菌症は近年増加傾向であり、また菌種の多様化傾向が指摘されている¹⁾。さらに遺伝子診断の普及により容易に菌種同定が可能となっており、まれな非結核性抗酸菌症の報告はさらに増加していくことが予想される。*Mycobacterium szulgai* (*M. szulgai*) はまれな非結核性抗酸菌であるが、分離された場合ほとんどが病原性であると考えられており、また適切な治療により治癒が期待できることから临床上重要な菌種である²⁾。われわれは検診で発見された無症状の *M. szulgai* 症を経験したので報告する。

症 例

症 例：55歳, 男性。
主 訴：胸部異常影の精査。
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：10歳, 胸膜炎。

喫煙歴：50本/日×35年。

飲酒歴：日本酒1合, 週2日。

現病歴：人間ドックで胸部異常影を指摘され, 平成12年11月1日精査のため当科を受診した。自覚症状はなかった。前年までの検診では異常を指摘されたことはなかった。

現 症：身長175.8 cm, 体重49.4 kg, 体温36.8℃。血圧128/72 mmHg, 脈拍72/分, 整。呼吸数17/分, 呼吸音正常。心雑音はなく, 下腿浮腫を認めなかった。表在リンパ節を触知しなかった。

初診時検査所見 (Table 1)：白血球数8900/ μ lとやや増加していたが白血球分類では異常を認めなかった。CRPは陰性であったが, 赤沈は1時間値34 mmと亢進していた。生化学検査では肝機能, 腎機能等に異常を認めなかった。ツベルクリン反応は弱陽性であった。

前年の胸部レ線 (Fig. 1)：やや気腫状である以外は異常を認めなかった。

初診時胸部レ線 (Fig. 2)：右上葉に胸膜肥厚を伴う浸

Table 1 Laboratory data

Blood		ALP	325 IU/l
RBC	$459 \times 10^4 / \mu\text{l}$	LDH	329 IU/l
Hb	13.2 g/dl	γ GTP	27 IU/l
Hct	39.7 %	ChE	270 IU/l
PLT	$36.4 / \mu\text{l}$	TP	7.8 g/dl
WBC	$8900 / \mu\text{l}$	Alb	325 g/dl
Band	3 %	Serological examination	
Seg	58 %	CRP	0.41 mg/dl
Eo	2 %	CEA	0.8 ng/dl
Lym	36 %	CYFRA	0.8 ng/dl
Mo	1 %	Pro-GRP	15 pg/ml
Ba	0 %	PPD: 0×0/21×15	
ESR	34 mm/hr	Arterial Blood Gas Analysis	
Biochemical examination		pH	3.398
T-Bil	0.3 mg/dl	PaCO ₂	40.3 mmHg
AST	20 IU/l	PaO ₂	95.6 mmHg
ALT	11 IU/l		

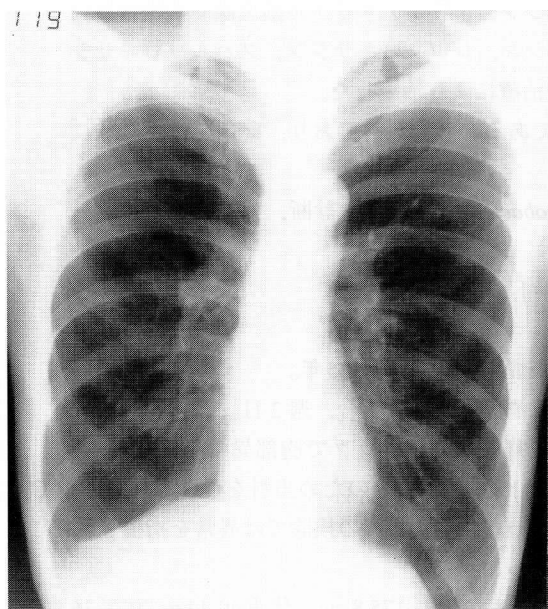


Fig. 1 A chest radiograph for an annual health examination in the previous year revealing no abnormal findings.

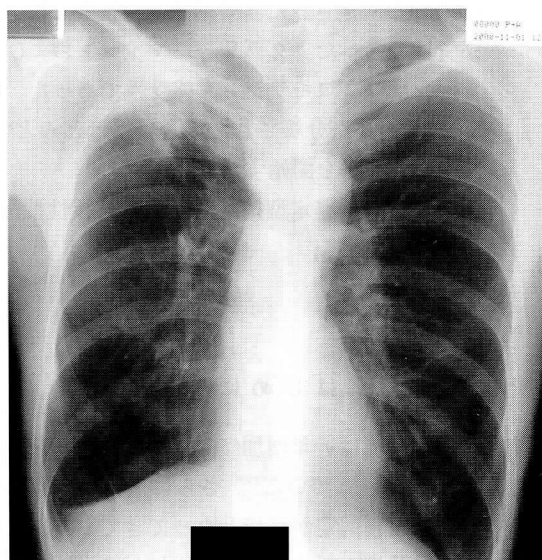


Fig. 2 An initial chest radiograph showing a right upper lobe infiltrate with thin-walled cavities.

潤影を認め、内部に透亮像を認めた。

初診時胸部 CT (Fig. 3) : 右上葉に浸潤影、および薄壁の空洞を認めた。両側に多発性の気腫性嚢胞を認めた。

治療終了時胸部レ線 (Fig. 4) : 右上葉の浸潤影および胸膜肥厚像は消失した。浸潤影のあった部位には肺嚢胞が認められた。

臨床経過 : 胸部レ線所見から肺結核を疑ったが喀痰検査では抗酸菌塗抹陰性であった。診断のため11月7日気管支鏡検査を行った。右 B2 から得られた気管支洗浄液の抗酸菌塗抹陽性であった。Mycobacterium tuberculo-

sis Direct (MTD) 法および *Mycobacterium avium* complex に対する Polymerase chain reaction (PCR) 法は陰性であった。同時に *Klebsiella ozaenae* が少量培養されたが急性細菌性肺炎を思わせる臨床症状に乏しく CRP は陰性であったことから *Klebsiella ozaenae* による急性肺炎とは考えにくいと思われた。肺結核を疑いイソニアジド (INH) (400 mg/日)、リファンピシン (RFP) (450 mg/日)、エタンブトール (EB) (750 mg/日) の内服を開始した。4週間後喀痰および気管支洗浄液から抗酸菌 1 コロニーが培養されたがナイアシンテストが陰性であったことから

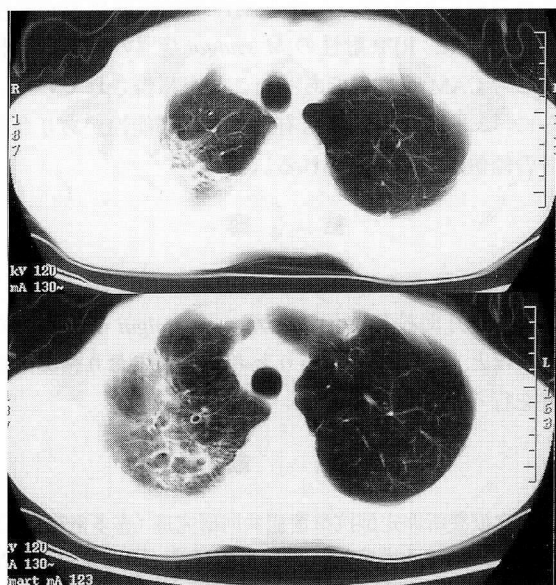


Fig. 3 CT scans showing peripheral airspace consolidations with thin-walled cavities in the right upper lobe. Note multiple bullae were seen in the bilateral lungs.

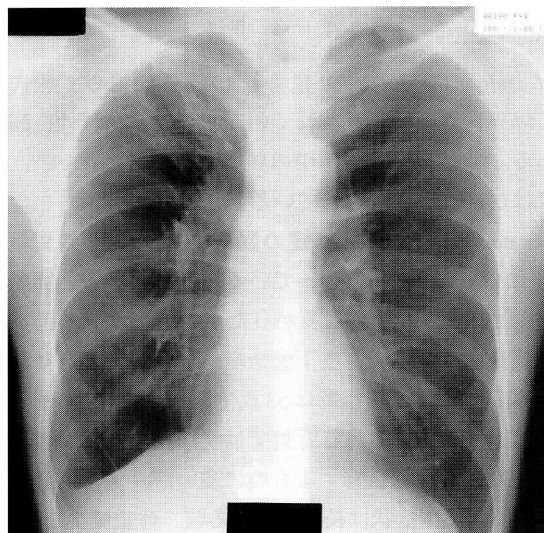


Fig. 4 A chest radiograph after anti-mycobacterial therapy for twelve months revealing no right upper lobe infiltrate. Large bullae were left in the right upper lobe.

Table 2 Antimicrobial susceptibility tests (1); performed using Ogawa method according to a standard protocol

Drugs	Concent. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Susceptibility	Drugs	Concent. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Susceptibility
INH	0.1	4+	CPM	25	2+
	1	—		100	1+
	5	—		TH	25
RFP	10	—	50		—
	50	—	EVM	25	—
SM	20	—		100	—
	200	—	PAS	1	3+
EB	2.5	1+		10	1+
	5	—	CS	20	—
KM	25	1+		40	—
	100	—	Control		4+

Table 3 Antimicrobial susceptibility tests (2); minimum inhibitory concentrations (MIC) determined by microdilution method

Drugs	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Ofloxacin	1.0
Levofloxacin	0.5
Sparfloxacin	0.25
Ciprofloxacin	0.5
Clarithromycin	0.125

一時抗結核薬を中止した。分離菌は後に DNA-DNA Hybridization (DDH) 法により *M. szulgai* と同定された。また同時期に平成 11 年の検診フィルムでは右上葉の陰

影を認めなかったことが判明した。活動性の *M. szulgai* 症と考え平成 13 年 1 月より INH, RFP, EB による治療を再開した。赤沈は正常化し、胸部レ線では右上葉浸潤影が次第に改善しプラ様の所見を残して治癒したと考えられたため、平成 13 年 11 月で治療を終了した。

薬剤感受性試験 (Table 2, 3) : 抗結核薬に対する薬剤感受性はカプレオマイシン (CPM), p-アミノサリチル酸 (PAS) 以外は良好であった。またクラリスロマイシン (CAM), オフロキサシン (OFLX), レボフロキサシン (LVFX), スパルフロキサシン (SPFX), シプロフロキサシン (CPFV) について薬剤感受性試験を行ったところ、いずれの薬剤にも良好な感受性を示していた。

考 察

M. szulgai は Marks ら³⁾により1972年に初めて報告されて以来世界中で分離されているまれな非結核性抗酸菌である。非結核性抗酸菌中の頻度は日本では0.6%⁴⁾、米国では0.4%⁵⁾と報告されている。

Benator らは *M. szulgai* 症の臨床像について英文報告例48例のレビュー²⁾を行っている。それによると肺感染症が34例(71%)と最も多かったが、他にリンパ節炎、腱滑膜炎、滑液包炎、皮下感染症、骨髄炎、全身播種などがみられた。平均年齢は53歳で、男女比は9:1と圧倒的に男性に多い。患者背景では喫煙歴や飲酒歴のあるもの、慢性肺疾患を有するものに多いが、健常者にも発症しうる。臨床症状は長期にわたる咳、体重減少などで、画像所見は上肺野の空洞影が多く、肺結核症や他の抗酸菌症と類似の像を呈する。

非結核性抗酸菌症の診断については国療共同研究班の診断基準⁶⁾やアメリカ胸部疾患学会(ATS)の診断基準⁷⁾が知られているが主に *M. avium* complex 症や *Mycobacterium kansasii* 症を念頭に置いたものであり、*M. szulgai* 症については明確な基準は示されていない。*M. szulgai* はカタツムリおよび熱帯魚から分離されたという報告があるものの環境中から分離されることはまれであるため、ヒトの検体からこの菌が分離された場合はほとんどが病原性ありと考えるべきであるとされている²⁾⁷⁾。従って臨床検体から *M. szulgai* が分離された場合は従来の診断基準に固執するあまり診断、治療が遅れることのないよう留意が必要である。本症例では気管支洗浄液の抗酸菌塗抹陽性で喀痰および気管支洗浄液から *M. szulgai* が培養されたことからATSの診断基準に合致しており、また新たに出現した病巣が抗結核薬治療により治癒したことから、*M. szulgai* による活動性病変であったと考えられる。

M. szulgai は概ね良好な薬剤感受性を有する。抗結核薬に対する薬剤感受性はEB, RFP, ストレプトマイシン(SM)、高濃度のINHには感受性と報告されている²⁾⁸⁾。われわれの症例でもCPM, PASを除く従来の抗結核薬に対し良好な感受性を示していた。海外の文献ではCAM⁹⁾やニューキノロン剤¹⁰⁾¹¹⁾についても有効との報告がなされている。わが国でもCAMおよびOFLXの薬剤感受性は2例で報告されておりいずれも感受性であった¹²⁾¹³⁾。本症例ではCAM, OFLX, LVFX, SPFX, CPFYXについて感受性検査を行ったがいずれも良好な感受性を有していた。

本症の治療に関しては抗結核薬を3剤以上併用し、菌陰性化後9~12カ月間投与することが推奨されている²⁾。感受性薬剤による治療を行えば菌陰性化が得られ再発は

まれとされている²⁾⁸⁾。しかし副作用で抗結核薬が服用困難な例¹²⁾や、RFP耐性の *M. szulgai* 症¹³⁾の場合は代替薬としてCAMが有用であったことが報告されている。さらにニューキノロン剤も有用である可能性があり今後検討の価値があると思われる。

結 語

M. szulgai 肺感染症の1例を経験した。INH, RFP, EBの12カ月間投与で治癒した。*M. szulgai* を検出した場合はほとんどが病原性ありと考えられており積極的に治療を行うべきである。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(喜多舒彦他): 日本における非定型抗酸菌症の研究(国療非定型抗酸菌症共同研究班1987年および1988年度報告). 結核. 1991; 66: 651-659.
- 2) Benator DA, Kan V, Gordin FM: *Mycobacterium szulgai* infection of the lung: Case report and review of an unusual pathogen. Am J Med Sci. 1997; 313: 346-351.
- 3) Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M: *Mycobacterium szulgai* — a new pathogen. Tubercle. 1972; 53: 210-214.
- 4) Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, et al.: Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1280-1284.
- 5) O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE: The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Am Rev Respir Dis. 1987; 135: 1007-1014.
- 6) 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.
- 7) ATS: Diagnosis and Treatment of Disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 8) Yamamoto M: Pulmonary Disease due to *Mycobacterium szulgai* in Japan. Internal Medicine. 2000; 39: 277-279.
- 9) Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO: Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria determined by using a broth microdilution MIC system. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1987-1990.
- 10) Luque AE, Kaminski D, Reichman R, et al.: *Mycobacterium szulgai* osteomyelitis in an AIDS patients. Scand J Infect Dis. 1998; 30: 88-91.
- 11) Rastogi N, Goh KS, Guillou N, et al.: Spectrum of drugs against atypical mycobacteria: How valid is the current practice of drug susceptibility testing and the choice of drugs? Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis. 1992; 277: 474-484.
- 12) Tsuyuguchi K, Amitani R, Matsumoto H, et al.: A resected case of *Mycobacterium szulgai* pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2: 258-260.
- 13) Nakamura S, Fujii T, Kadota J, et al.: Pulmonary

Case Report

PULMONARY INFECTION CAUSED BY *MYCOBACTERIUM SZULGAI*: A CASE REPORT

Tatsuyoshi IKEUE, Shigeki WATANABE, Takakazu SUGITA, Sadao HORIKAWA,
Yujiro SUZUKI, Hideki NISHIYAMA, and Nobuo MAEKAWA

Abstract We reported a case of pulmonary infection caused by *Mycobacterium szulgai* (*M. szulgai*) in an immunocompetent, asymptomatic 55-year-old man without underlying disease. A chest radiograph of an annual health examination revealed a right upper lobe infiltrate with thin-walled cavities, which was not present in the previous year. An acid-fast stain of bronchial washing fluid was positive, and antimycobacterial chemotherapy with isoniazid (400 mg/day), rifampin (450 mg/day), and ethambutol (750 mg/day) was initiated on presumptive diagnosis of the case as tuberculosis. DNA-DNA hybridization of sputum and bronchial washing samples identified *M. szulgai* as the causative organism. Antimicrobial susceptibility testing indicated that the isolate was sensitive to most common antimycobacterial drugs except capreomycin (CPM) and p-aminosalicylic acid (PAS), and was also sensitive to clarithromycin and fluoroquinolones including ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin. After

12 months of therapy, a repeat chest radiograph demonstrated improvement of the right upper lobe infiltrate. When *M. szulgai* is isolated, it almost always represents a true pathogen. Therefore, the detection of even a small number of *M. szulgai* warrants treatment based on susceptibility testing.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium szulgai*, Diagnosis, Susceptibility testing, Therapy

Department of Respiratory Disease, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center

Correspondence to : Tatsuyoshi Ikeue, Department of Respiratory Disease, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center, 4-20, Komatsubara-dori, Wakayama-shi, Wakayama 640-8558 Japan. (E-mail: tikeue@wakayamanet.or.jp)