

高齢者に発症した *Mycobacterium szulgai* 肺感染症の2例

^{1,3}濱田美奈子 ^{1,2}加治木 章 ^{1,2}永田 忍彦 ¹若松謙太郎
¹古森 雅志 ¹松永 和子 ¹岩田 安弘 ¹石松 明子
¹北原 義也

要旨：近年非結核性抗酸菌症の増加が指摘されているが、その多くが *Mycobacterium avium intracellulare* complex (MAC) 症であり、*Mycobacterium szulgai* 肺感染症は比較的稀である。これまでの報告では本症の平均年齢は男性50.8歳、女性36.3歳と若年であるが、われわれは高齢者に発症した *M. szulgai* 肺感染症2例を経験したので報告する。症例1は75歳男性、2003年10月頃から労作時呼吸困難、咳、喀痰を認め12月15日近医受診、喀痰塗抹ガフキー6号を検出し紹介入院となった。右上肺野に空洞病変を認め、肺結核症再発を疑い isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の4剤を開始した。培養にて非結核性抗酸菌が分離され DNA-DNA hybridization (DDH) 法にて *M. szulgai* と判明したため PZA を中止し INH, RFP, EB の3剤を続行した。2004年1月には菌陰性化を認め画像上も改善し、現在も治療を継続中である。症例2は73歳男性。1990年より肺 MAC 症、肺アスペルギローマにて加療し軽快していたが、1992年12月以降来院しなかった。1995年6月より全身倦怠感、血痰が出現し外来を受診した。胸部 X 線上増悪を認め、喀痰ガフキー3号の排菌を認めたため RFP, EB を開始した。培養にて非結核性抗酸菌が分離され、DDH 法にて *M. szulgai* と同定された。薬剤感受性の結果から kanamycin (KM) の併用を開始し、3カ月目で排菌陰性化が得られ、画像、自覚症状ともに改善を認めた。

キーワード：*M. szulgai* 肺感染症、高齢者

はじめに

近年、肺の抗酸菌感染症における非結核性抗酸菌症の割合の増加が指摘されている。わが国では、MAC が約70%、*Mycobacterium kansasii* が約20%とその大部分を占め、*M. szulgai* は比較的稀な菌種である。本邦での *M. szulgai* 感染症の報告は、われわれが検索した範囲では過去20年間で13例のみである。またその平均年齢は男性50.8歳、女性36.3歳と MAC 症と比し若年である。今回われわれは高齢者に発症した *M. szulgai* 肺感染症2例を経験したので報告する。

症例 1

患者：75歳、男性。

職業：旅役者。

既往歴：30歳、肺結核症 [streptomycin sulfate (SM), para-amino-salicylic acid (PAS) にて治療]。71歳、肺気腫。

生活歴：喫煙10本/日×60年、飲酒歴なし。

家族歴：母、肺結核。

現病歴：2003年8月頃から労作時呼吸困難出現、近医受診し肺気腫、気管支喘息と診断され気管支拡張剤などを投与された。10月より呼吸困難感の増強、咳、喀痰の増加、微熱が認められるようになり、喀痰塗抹検査でガフキー6号の抗酸菌が検出され、肺結核症再発が疑われたため、12月17日当院紹介入院となった。

入院時現症：身長163 cm、体重60 kg、血圧147/77 mmHg、脈拍数85/分、整、体温37.0度。貧血、黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診にて全肺野に軽度の

Table 1 Laboratory data on admission (case 1)

Haematology		Biochemistry		Blood gas analysis	
WBC	6100 / μ l	T.P	6.9 g/dl	(room air)	
Neut	61.9 %	T.Bil	0.6 mg/dl	pH	7.429
Eo	4.6 %	GOT	17 IU/l	PaO ₂	72.5 torr
Baso	0.8 %	GPT	10 IU/l	PaCO ₂	49.3 torr
Mon	4.8 %	LDH	157 IU/l	HCO ₃	32.6 mEq/l
Lym	27 %	γ -GTP	14 IU/l	B.E	7.6 mEq/l
RBC	412 \times 10 ⁴ /mm ³	BUN	11 mg/dl	PPD	16 \times 17/36 \times 29
Hb	13.1 g/dl	Crea	1.03 mg/dl	sputa examination	
Ht	39.7 %	Tch	167 mg/dl	Acid-fast bacilli	
Plt	16.5 \times 10 ⁴ /mm ³	Na	144 mEq/l	smear Gaffky 6	
ESR	12 mm/hr	K	4.0 mEq/l	culture positive	
Serology		Cl	105 mEq/l	PCR	Tb (-) MAC (-)
CRP	0.36 mg/dl			DDH	<i>M. szulgai</i>

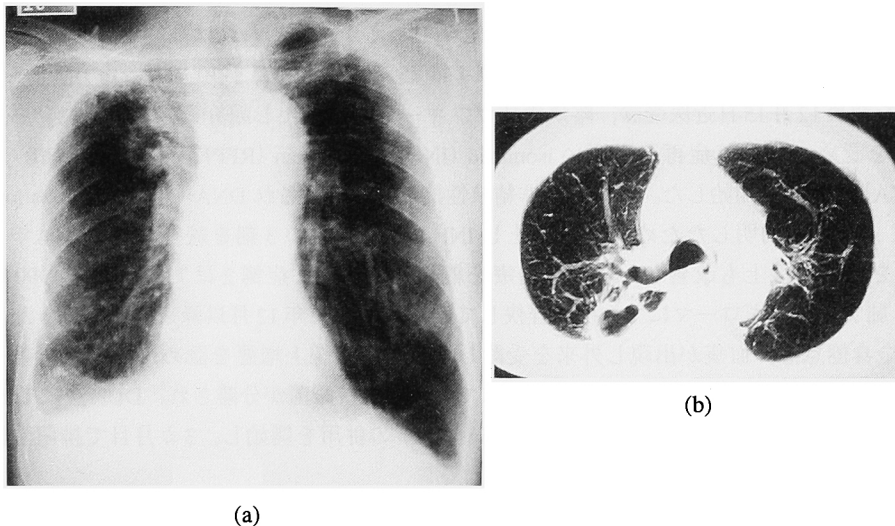


Fig. 1 Chest radiograph (a) and CT images (b) on admission showing a mass lesion with a cavity in right upper lobe.

rhonchiを聴取。呼気延長を認めた。腹部所見は異常なし。四肢浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1) : CRP軽度上昇が認められた以外、血液生化学検査において異常値は認められなかった。

血液ガス : pH 7.429, PaO₂ 72.5 mmHg, PaCO₂ 49.3 mmHgと軽度の低酸素血症と高炭酸ガス血症を認めた。

喀痰 : 細胞診 class I, 抗酸菌塗抹ガフキー 5号, PCR; *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*いずれも陰性。

ツベルクリン反応 : 16 \times 17/36 \times 29。

入院時胸部 X線 (Fig. 1a), 胸部 CT (Fig. 1b) : 右上肺野に空洞を伴う腫瘤影を認め、周囲に散在性粒状影を伴う。また著明な気腫性変化を認める。肺門縦隔リンパ節の腫大は認められない。

臨床経過 : 喀痰塗抹検査では、3回中2回陽性 (入院

初日ガフキー 5号, 2日目ガフキー 4号)であったが、PCR法では結核菌およびMACはいずれも陰性であった。肺結核症再発、もしくはMAC以外の非結核性抗酸菌症を疑い、INH 0.3 g, RFP 0.45 g, EB 0.75 g, PZA 1.2 gの4剤で化学療法を開始した。培養にて非結核性抗酸菌が分離されDDH法にて*M. szulgai*と同定された。2004年1月15日にPZAを中止し、INH, RFP, EBの3剤にて加療を続行した。薬剤感受性検査 (比率法) はPAS 0.5 μ g/mlのみ耐性で、他はすべて感受性であった。排菌は1月には塗抹培養ともに陰性化し、画像上も改善傾向を認めた。抗結核剤の副作用は認めなかった。また治療開始数日後より微熱も認められなくなり、喀痰、咳、労作時呼吸困難などの自覚症状も次第に軽快した。2004年3月30日に退院し、外来治療に切り替え、空洞を伴う腫瘤影もさらに縮小し、現在も治療を続行している。

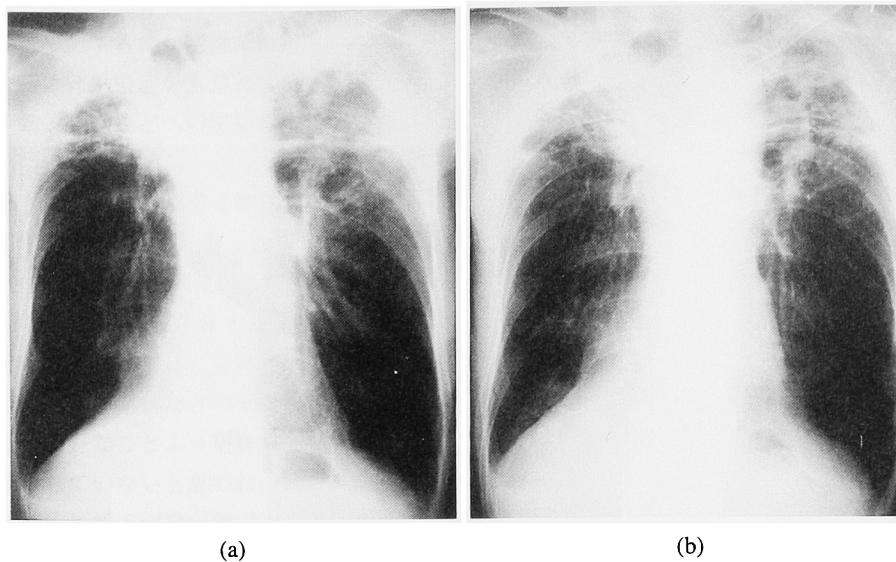


Fig. 2 Chest radiograph (a) on first admission (June 1990) showing an infiltrative shadow in both upper lung fields. Chest radiograph (b) after therapy with antituberculous and antifungal drugs for 15 months (October 1991), showing decreased infiltrative shadow.

Table 2 Laboratory data on admission (case 2)

Haematology		Biochemistry		Blood gas analysis	
WBC	6200 / μ l	T.P	7.9 g/dl	(room air)	
Neut	66.0 %	Alb	3.0 g/dl	pH	7.387
Eo	2.4 %	T.Bil	0.4 mg/dl	PaO ₂	90.7 torr
Baso	1.0 %	GOT	20 IU/l	PaCO ₂	48.0 torr
Mon	4.2 %	GPT	8 IU/l	PPD	17×10/17×10
Lym	26.4 %	LDH	349 IU/l	sputa examination	
RBC	353×10 ⁴ /mm ³	γ -GTP	14 IU/l	Acid-fast bacilli	
Hb	11.0 g/dl	BUN	14 mg/dl	smear Gaffky 3	
Ht	33.7 %	Crea	0.7 mg/dl	culture positive	
Plt	26.6×10 ⁴ /mm ³	Tch	157 mg/dl	PCR	Tb (-) MAC (-)
ESR	114 mm/hr	Na	136 mEq/l	DDH	<i>M. szulgai</i>
Serology		K	4.3 mEq/l		
CRP	3.83 mg/dl	Cl	100 mEq/l		

症 例 2

患 者：73歳，男性。

職 業：炭鉱40年間。

既往歴：1953年肺結核症 (SM, PAS, INHにて約8年間治療，1959年右上葉切術)。

生活歴：喫煙なし，飲酒歴なし。

家族歴：父，脳出血。母，胃癌。

現病歴：1990年6月検診にて胸部X線異常を指摘され当院に入院となった (Fig. 2a)。ガフキー5号の抗酸菌排菌を認め，培養の結果，非結核性抗酸菌症 (MAC症) と診断した。1990年6月13日から1991年10月31日まで入院しINH, EB, RFP, ofloxacin (OFLX), ethionamide (TH) [1990年6月15日～1991年2月25日：INH, EB,

RFP, 1990年9月14日よりOFLX追加，1991年2月26日よりINH, EB, RFP, TH]にて治療し7カ月目より菌陰性化が得られた (Fig. 2b)。入院時より胸部X線にて菌球が認められ，血清アスペルギルス抗体も陽性であったため肺アスペルギローマと診断し，fluconazole (FLCZ) 400 mgの投与 (1991年3月25日～9月11日) も行った。退院後外来にて1992年12月まで治療を継続したが，以後来院せず治療は中断となった。1995年6月より全身倦怠感，血痰認め外来を受診し，胸部X線増悪を認め7月10日入院となった。

入院時現症：身長163 cm，体重39kg，血圧147/82 mmHg，脈拍数84/分，整，体温36.9度。貧血，黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診は異常なし。腹部所見は異常なし。四肢浮腫なし。

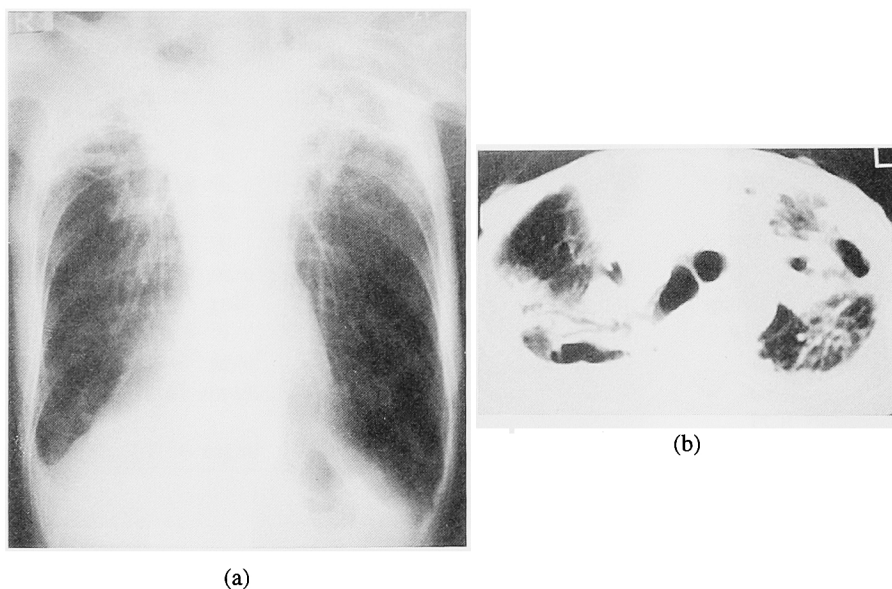


Fig. 3 Chest radiograph (a) on second admission (July 1995) showing significantly increased areas of an infiltrative shadow in left upper lung fields. CT images (b) on second admission showing cystic change in both lung fields accompanied with subpleural consolidation and bronchiectasis. Emphysematous bullae are also present in both lung fields.

入院時検査所見 (Table 2) : 赤沈値の著明な上昇を認めた。血液生化学検査においては軽度 CRP 上昇 (3.82 mg/dl) と低 Alb 血症 (3.0 g/dl) を認めた。アスペルギルス抗体価は 3994 と高値を示した。

血液ガス : pH 7.387, PaO₂ 90.7 mmHg, PaCO₂ 48.0 mmHg。

喀痰 : 細胞診 class I, 抗酸菌塗抹ガフキー 3 号, PCR; *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* いずれも陰性。

ツベルクリン反応 : 17 × 10 / 17 × 10。

入院時胸部 X 線 (Fig. 3a), 胸部 CT (Fig. 3b) : 両上肺野に空洞を伴う気管支拡張像, 左 S₆ にも空洞を有する浸潤影を認める。肺門縦隔リンパ節の腫大は認められない。

臨床経過 : 喀痰塗抹検査では陽性 (入院時ガフキー 3 号, 翌 8 月ガフキー 2 号) であったが PCR 法では結核菌および MAC はいずれも陰性であった。肺結核症の再発, もしくは MAC 以外の非結核性抗酸菌症を疑い, RFP 0.45 g, EB 0.75 g の 2 剤投与を開始した。培養にて非結核性抗酸菌が分離され DDH 法にて *M. szulgai* と同定された。薬剤耐性検査 (絶対濃度法) にて, SM 200 μg/ml, KM 100 μg/ml, EB 5 μg/ml, enviomycin (EVM) 100 μg/ml は感受性, RFP 50 μg/ml, INH 1 μg/ml, PAS 10 μg/ml は不完全耐性, cycloserine (CS) 40 μg/ml, TH 50 μg/ml は完全耐性であった。9 月 6 日から KM 1 g (3 回 / 週) 併用開始した。排菌は 10 月から塗抹培養ともに陰

性化, 画像上も改善傾向を認めた。抗結核剤の副作用は認めなかった。1995 年 12 月 20 日よりアスペルギローマに対する治療として itraconazole (ITCZ) 400 mg 内服を開始した。血痰, 全身倦怠感などの自覚症状も次第に軽快した。3 剤投与を続行し経過観察していたが, その後約 1 年間は排菌なく画像上も安定していた。1997 年 1 月より咳, 喀痰, 発熱出現, 炎症反応上昇を認め肺炎を繰り返した。各種抗生剤, 抗真菌剤などの投与を行ったが, 6 月頃より呼吸状態の悪化を認め, 7 月 6 日永眠された。最終的な死亡原因は不明であったが, 増悪時も喀痰塗抹培養ともに抗酸菌は陰性であり, *M. szulgai* 症の悪化による死亡とは考えられなかった。また抗原の測定はしておらず定かではないが, アスペルギルスの関与は否定できないと思われる。

考 察

近年本邦では, 肺結核症に比し非結核性抗酸菌症の頻度の増加が指摘され抗酸菌感染症全体の 10~15% を占めるといわれている¹⁾。わが国では MAC と *M. kansasii* がその大部分 (約 90% 以上) を占め, その他の菌種の報告例は少ない。しかし, 最近では従来比較的稀であったり, 非病原性と考えられていた菌種による感染症が報告されるようになった。その中で *M. szulgai* は国内で過去 20 年間に 13 例報告されているのみである。*M. szulgai* は 1972 年に Marks らが新たな非結核性抗酸菌として最初に報告した菌種である²⁾。Runyon 分類の II 群に属する緩徐発育

型抗酸菌で、小川培地上で発育したコロニーは暗所培養や光照射後で橙黄色を呈するのが特徴である。

本菌による感染症は肺感染症を主体とするが皮膚、関節、リンパ節、骨髄、脾臓などへの感染の報告も散見される^{3)~6)}。

本症は基礎疾患を有することが多く肺気腫や陳旧性肺結核などの合併例が多いが、症例1は陳旧性肺結核症、肺気腫、症例2も陳旧性肺結核症、肺アスペルギローマ、肺MAC症という基礎疾患を有する二次感染型であった。今回の症例の発症要因としては2症例ともツ反は陽性であり、糖尿病、膠原病などの全身性の基礎疾患もなく、栄養状態も良好なことより全身的な感染防御能の低下はあまり関与していないと思われ、既存の肺疾患による局所的な防御能の低下が発症要因のひとつとして推測される。

*M. szulgai*が肺に基礎疾患を有さない一次感染型として発症する頻度をMaloneyらは36%⁴⁾、下出らは38.5%⁷⁾と報告している。これは*M. intracellulare* 14.5%、*M. kansasii* 56.3%の中間に位置している。つまり、MACに比べ*M. szulgai*は比較的毒力が強く、健常肺にも病変を起こしうる特徴がある。

東村によると男女比は3:1と男性に多く、平均年齢は男性50.8歳、女性が36.3歳とMAC症に比較し若年である⁸⁾が、われわれの経験した症例は2例とも70歳以上の高齢者であった。われわれの検索した範囲では、わが国では1998年に73歳、87歳と2例の高齢者の報告があるのみで⁹⁾¹⁰⁾、われわれの2例も貴重な症例といえる。高齢化社会に伴い、今後高齢者における本感染症の罹患は増加してくるものと思われる。

画像上の特徴としては、他の菌種と同様に肺結核症に比し薄壁空洞が多いといわれている¹¹⁾。症例1では空洞を形成していたが、壁は比較的厚く肺結核症との鑑別は困難であった。症例2では陳旧性肺結核症、陳旧性肺MAC症、肺アスペルギローマを合併した病変部位が広範かつ高度に拡がっており、*M. szulgai*のみによる病変を特定することは困難であったが、両肺尖部を中心に空洞を認めている。

*M. szulgai*における薬剤感受性検査の意義は確立されていないが、これまでの報告ではRFP、EB、THに感受性を示し、KM、CS、PAS、PZA、INHに耐性を有すると報告するものが多い。しかし、臨床的にはINH、RFP、EB併用による治療に反応性がよく、菌陰性化が得られた症例が多くみられる。症例1もINH、RFP、EBに対する治療反応性はよく、経過良好であった。症例2ではRFP、EB、KMを使用した。このうち薬剤感受性を有したのはEB、KM2剤であったが、菌陰性化、画像上の改善も速やかにみられ、その後死亡時まで排菌は

認められておらず、*M. szulgai*感染症に対する治療経過は良好であったといえる。2症例とも薬剤感受性のパターンはこれまでの報告とは異なっているが、症例2に関しては、以前のMACに対するINH、RFP、EB、THの投薬の影響を反映している可能性が考えられる。耐性獲得の状況を考慮すると肺結核症または肺MAC症の治療中に*M. szulgai*がすでに感染していた可能性も否定はできない。

治療期間についてはいまだエビデンスのある指針は示されていないが、早期に菌陰性化が得られること、治療成績が比較的良好なことより*M. kansasii*症に準じて菌陰性化後9~12カ月、できれば2年間の治療が必要ではないかと考えられている⁷⁾¹²⁾。現在わが国で報告されている本感染症例において、われわれが検索した範囲では、治療により菌陰性化したのち再燃を認めたものはない。本症例2でも治療開始3カ月目に排菌陰性化した後も死亡する直前まで定期的に検痰を行っているが、排菌は認めず*M. szulgai*の再燃、増悪による悪化、死亡は考えにくかった。

1998年岩永らは肺結核症を基礎疾患としたMACと*M. szulgai*の混合感染を認めた症例を報告している¹⁰⁾。また児玉らは約12年間の観察中に3種類の非結核性抗酸菌(MAC、*M. fortuitum*、*M. chelonae*)の複合感染をみた症例を報告している¹³⁾。症例2ではMACが陰性化した、*M. szulgai*による感染を認めており大変興味深い。このような菌種の交代は臨床的に時にみられ、局所防御能の低下と関連しているものと思われる。非結核性抗酸菌は病原性が弱く寄生的、日和見的な性格をもち、肺気腫、肺結核症など基礎疾患をもった患者の高齢化が進み長期的な観察を行っていくようになると、このように異なる菌の感染を認める症例も今後増加していくことが考えられ、これからの症例の蓄積と検討が望まれる。

症例1は第56回日本結核病学会九州地方会(2004年)、症例2は第48回日本結核病学会九州地方会(1996年)にて発表した。

文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1994；69：61-66。
- 2) Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M: *Mycobacterium szulgai* — a new pathogen. Tubercle. 1972；53：210-214。
- 3) 綿引 元, 相羽英雄, 多々見光仁, 他：脾の非定型抗酸菌症の一例。脾臓。1988；3：88-94。
- 4) Maloney JM, Gregg CR, Stephens DS, et al.: Infections caused by *Mycobacterium szulgai* in humans. Rev Infect Dis. 1987；9：1120-1126。
- 5) Cross GM, Guill MA, Aton JK, et al.: Cutaneous *Mycobacterium szulgai* infection. Arch Dermatol. 1985；121：247-

- 249.
- 6) Luque AE, Kaminski D, Reichman R, et al.: *Mycobacterium szulgai* osteomyelitis in an AIDS patient. *Scand J Infect Dis.* 1998; 30: 88-91.
- 7) 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について. *日胸.* 1981; 40: 131-137.
- 8) 東村道雄: *Mycobacterium szulgai*による感染症. *医療.* 1983; 37: 451-455.
- 9) 井上祐一, 石井 寛, 平潟洋一, 他: 気腫性嚢胞に感染し, 透視下肺吸引生検にて診断した *Mycobacterium szulgai*肺感染症の1例. *感染症学雑誌.* 1998; 72: 1236-1241.
- 10) 岩永知秋, 岸川禮子, 池田東吾, 他: *M. szulgai*による肺非定型抗酸菌症の臨床病理学的検討. *結核.* 1998; 73: 579-584.
- 11) Dylewski JS, Zackon HM, Latour AH, et al.: *Mycobacterium szulgai*; An usual pathogen. *Rev infec Dis.* 1987; 9: 578-580.
- 12) Davison PT: *Mycobacterium szulgai*: a new pathogen causing infection of the lung. *Chest.* 1976; 69: 799-801.
- 13) 児玉祐三, 植木 純, 高橋英気, 他: 約12年間観察し複種類の(3種類)の感染をみた非結核性抗酸菌症の1例. *日呼吸器会誌.* 2000; 38: 67-72.

————— Case Report —————

TWO CASES OF *MYCOBACTERIUM SZULGAI* PULMONARY DISEASE IN THE ELDERLY

^{1,3}Minako HAMADA, ^{1,2}Akira KAJIKI, ^{1,2}Nobuhiko NAGATA, ¹Kentaro WAKAMATSU,
¹Masashi KOMORI, ¹Kazuko MATSUNAGA, ¹Yasuhiro IWATA,
¹Akiko ISHIMATSU, and ¹Yoshinari KITAHARA

Abstract The rate of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis (NTM) in the total pulmonary mycobacteriosis has been continuously increasing. While *M. avium* complex is the most common cause of NTM, there are a few case reports of pulmonary infection due to *M. szulgai*. We described two cases of pulmonary NTM caused by *M. szulgai*. A 75-year-old male was admitted to our hospital because of dyspnea on effort, and productive cough. A chest X-ray showed an infiltrative shadow with cavity in the right upper lobe. A sputum smear for mycobacteria was positive, and a culture grew *M. szulgai* which was identified by DNA-DNA hybridization. He was treated with isoniazid, rifampicin, and ethambutol. His symptoms and CT and X-ray findings improved, and his sputum smear and culture converted to negative for mycobacteria. Second case was a 73-year-old male who had previously been diagnosed as MAC and pulmonary aspergillosis, and had been treated with antituberculous and antifungal drugs. He was readmitted to our hospital, because of general fatigue and hemoptysis. A chest X-ray revealed a consolidation with

bronchiectasis and cavity in the both upper lung fields. A sputum smear for mycobacteria was positive, and a grown culture was identified as *M. szulgai*. He was treated with rifampicin, ethambutol and kanamycin based on the results of susceptibility testing. After 3 months of this treatment his sputum smear and culture converted to negative for mycobacteria, and his symptoms, and CT and X-ray findings improved.

Key words: *M. szulgai* pulmonary disease, Elderly

¹Department of Internal Medicine, ²Clinical Laboratory, National Hospital Organization Omuta National Hospital, ³Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka-Higashi Medical Center

Correspondence to: Minako Hamada, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka-Higashi Medical Center, 1-1-1, Chidori, Koga-shi, Fukuoka 811-3195 Japan. (E-mail: hamadam@fukuokae2.hosp.go.jp)