

浸潤陰影を呈した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium mageritense*) の 1 症例

—肉芽腫性疾患の鑑別診断における課題—

¹三木 誠 ¹清水川 稔 ¹岡山 博 ²鹿住 祐子

要旨：症例は36歳女性。健康診断胸部X線写真で両側びまん性の浸潤陰影を指摘され、当科受診。胸部CTではコンソリデーション、tree-in-bud所見を認めた。経気管支肺生検病理所見で多核巨細胞を含む非乾酪性肉芽腫を多数認めた。誘発喀痰抗酸菌培養検査が陽性となったが、DNA-DNA hybridization法では同定できず、16S ribosomal RNA sequencingを行い、塩基配列が100%一致し *Mycobacterium mageritense* が同定され、非結核性抗酸菌症の診断が確定した。*M. mageritense* は Runyon 分類Ⅳ群だが、系統発生的には *M. smegmatis* group に属し、特に *M. wolinskyi*, *M. goodii*, *M. smegmatis* に類似する。本菌による肺感染症の報告は明確に記載されたものがなく、本症例が第1報告例と考えられた。抗結核薬耐性であったが、本症例は無治療で自然寛解し現在も経過観察中である。非結核性抗酸菌症には不明な点が多く、除外的にサルコイドーシスと診断がなされている症例の中には、*M. mageritense* による肉芽腫症が存在する可能性が示唆された。

キーワード：*Mycobacterium mageritense*, 非結核性抗酸菌症, 肉芽腫, 16S ribosomal RNA sequencing, サルコイドーシス

はじめに

近年、非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) 症患者は増加傾向にあり、菌陽性の結核患者の約2割程度の有病率と報告されている¹⁾。

元来、抗酸菌属の分類や同定は、発育増殖速度、集落の性状、生化学的性状によってなされてきたが、分子生物学の進歩、特に16S ribosomal RNA sequencing法²⁾が開発され、系統発生的に分類が見直された³⁾結果、NTMは現在100種類を超えており、その中でヒトに対して病原性を示すのは約32種と考えられている⁴⁾。わが国でも、最近、*Mycobacterium shimoidei*⁵⁾や*M. heckeshornense*⁶⁾などの珍しいNTMによる肺感染症が報告されている。

M. mageritense は、1997年にDomenechらにより新菌種として報告された、Runyon分類Ⅳ群のNTMである⁷⁾。われわれは、病理学的に非乾酪性肉芽腫を呈し、*M.*

mageritense による肺感染症と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：36歳，女性。

主 訴：胸部異常陰影。

家族歴：長男が8月下旬にマイコプラズマ肺炎に罹患。

既往歴：26歳，肺炎。

職 業：主婦。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。ペットなし。住居は鉄筋，築20年以上。

現病歴：平成15年9月19日の健康診断胸部X線写真にて異常陰影を指摘され、前医にてclarithromycinを処方されたが軽快せず、9月29日当科外来紹介受診。咳嗽、喀痰、呼吸困難などの自覚症状は全く見られず、呼吸状態、全身状態とも良好であった。

¹仙台赤十字病院呼吸器科，²結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター

連絡先：三木 誠，仙台赤十字病院呼吸器科，〒982-8501 宮城県仙台市太白区八木山本町2-43-3

(E-mail: mikim@sendai.jrc.or.jp)

(Received 23 Oct. 2006/Accepted 13 Dec. 2006)

外来受診時現症：血圧112/60 mmHg，脈拍数72回/分，整，呼吸数18回/分，体温36.6℃。意識清明。頭頸部：特記すべき所見なし。胸部：副雑音聴取せず，心音清。腹部：平坦，軟，圧痛なし。神経学的異常なし。

外来受診時検査所見 (Table)：赤沈が17 mm/hr とやや亢進。

動脈血液ガス分析：pH 7.395，PaCO₂ 42.8 Torr，PaO₂ 85.8 Torr，HCO₃ 25.0 mmol/L。

外来受診時喀痰検査：抗酸菌塗抹検査ガフキー 0

号，PCR検査にて結核菌および *M. avium* および *M. intracellulare* (MAC) 陰性。

ツベルクリン反応：11×10 mm。

画像所見：胸部X線写真で両側びまん性の浸潤陰影を認めた (Fig. 1a)。胸部CTでは右上葉のコンソリデーションと小葉中心性の陰影 (Fig. 1b) および左舌区の小葉中心性の陰影，tree-in-bud所見 (Fig. 1c) を認めた。

臨床経過：初期には自覚症状を全く認めず，本人が気管支鏡検査を拒否したため，経過を観察した。胸部CT

Table Laboratory data

WBC	8300 / μ l	TP	7.7 g/dl	IgE	17.1 IU/ml
Seg	66 %	Alb	4.7 g/dl	RA	(-)
Eos	3 %	AST	20 IU/L	ANA	×40
Bas	1 %	ALT	19 IU/L	C-ANCA	<10 EU
Lym	24 %	ALP	167 IU/L	P-ANCA	<10 EU
Mon	6 %	γ -GTP	16 IU/L	KL-6	464 U/ml
RBC	453×10^4 / μ l	LDH	241 IU/L	SP-D	92 ng/ml
Hb	13.1 g/dl	BUN	15.7 mg/dl	CHA	×16
Hct	40.4 %	Cr	0.5 mg/dl	Mycoplasma pneumoniae (PA)	×80
PLT	24.1×10^4 / μ l	Na	142 mEq/L	β -D glucan	8.1 pg/ml
ESR	17 mm/hr	K	4.0 mEq/L	SCC	0.7 ng/ml
CRP	0.1 mg/dl	Cl	103 mEq/L	CEA	2.1 ng/ml
				CYFRA	<1.0 pg/dl
				proGRP	23.2 pg/dl

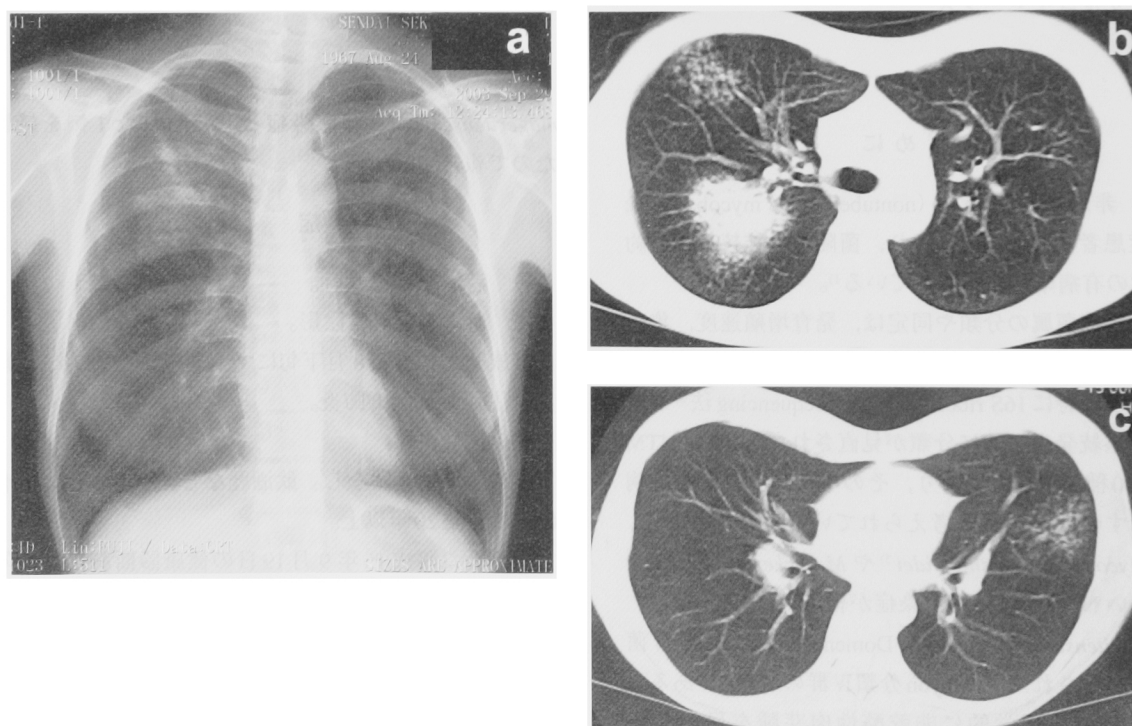


Fig. 1 a) Chest radiograph on September 29, 2003. Diffuse uneven bilateral patchy infiltrates can be seen.
b) Chest computed tomography (CT) on September 29, 2003, shows consolidation and tree-in-bud appearance in the right upper lung field.
c) Chest CT on September 29, 2003, shows tree-in-bud appearance in the left lingula.

にて陰影の経時的な悪化を認め (Fig. 2a, 2b), 若干の咳が出現したため, 確定診断目的にて12月18日気管支鏡検査を行い, 右B²より気管支肺胞洗浄, 経気管支肺生検を施行した。

肺生検の病理所見では, 壊死を伴わない非乾酪性肉芽腫を多数認め (Fig. 3a), 多核巨細胞に富んでいた (Fig. 3b)。Ziehl-Neelsen 染色, PAS 染色, Grocott 染色で陰性であり, サルコイドーシス疑いの診断がなされた。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球分画は1%, ACE 13.0 IU/Lと正常, 他臓器 (眼, 肝臓, 心臓, 皮膚など) に所見を認めなかった。

11月13日に施行した高張食塩水による誘発喀痰にて抗酸菌培養検査の結果が陽性であった。しかし DNA-DNA hybridization 法 (DDH 法) による同定検査ではIV群菌 (迅速発育菌) と推定されたのみで同定できず, さらに 16S ribosomal RNA sequencing を行い, 塩基配列が

100%一致したことから, *M. mageritense* であることが判明した。感受性試験では, イソニアジド, リファンピシン, ストレプトマイシン, エタンブトール, カナマイシン, エチオナミド, エンビオマイシン, パラアミノサリチル酸, サイクロセリンに対して耐性を認めた。

その後, 無治療で経過観察したところ, 陰影は経時的に減少した (Fig. 4a, 4b)。

考 察

健康診断胸部X線写真で浸潤影を指摘され, 精査の結果 *M. mageritense* による肉芽腫症と考えられた1例を経験した。

肉芽腫の鑑別疾患には, 細菌 (主に抗酸菌), 真菌, 寄生虫による感染性原因と, サルコイドーシスや過敏性肺臓炎に代表される非感染性原因があげられる⁸⁾。本症例では, 一般細菌培養, 真菌培養, 抗酸菌培養, 結核菌

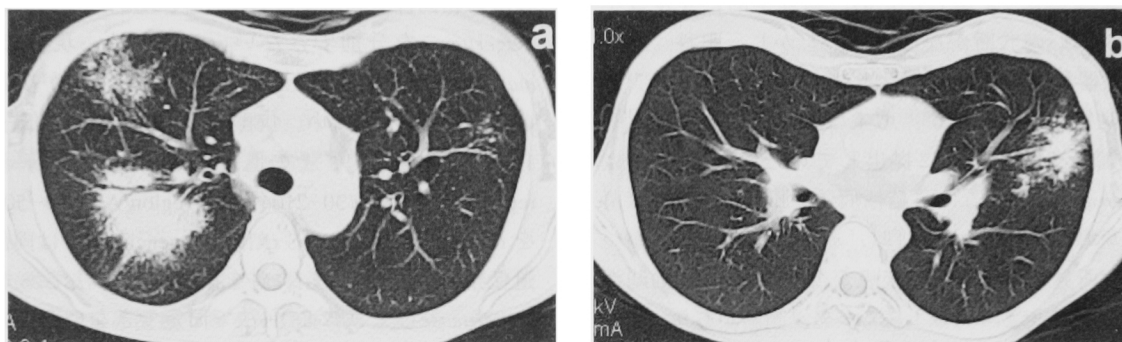


Fig. 2 a) Chest CT on December 18, 2003, shows an increase of abnormal shadows in the right upper lung field. b) Chest CT on December 18, 2003, shows the change of abnormal findings from tree-in-bud appearance to consolidation in the left lingula.

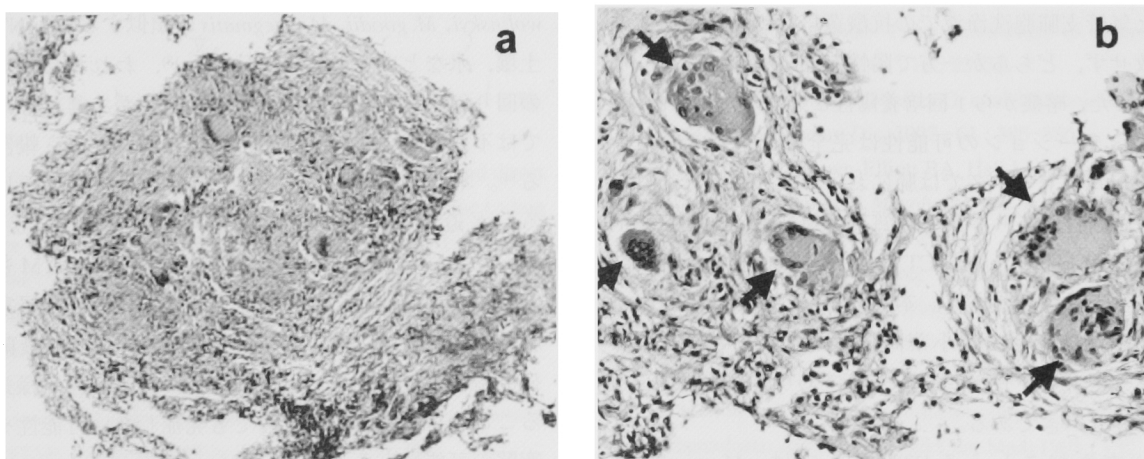


Fig. 3 a) Histologic appearance of the trans-bronchial lung biopsy specimen showing a granuloma without caseous necrosis. (HE staining, $\times 40$)
b) Microscopic findings demonstrating numerous Langhans giant cells (arrows) in the granulomas. (HE staining, $\times 200$)

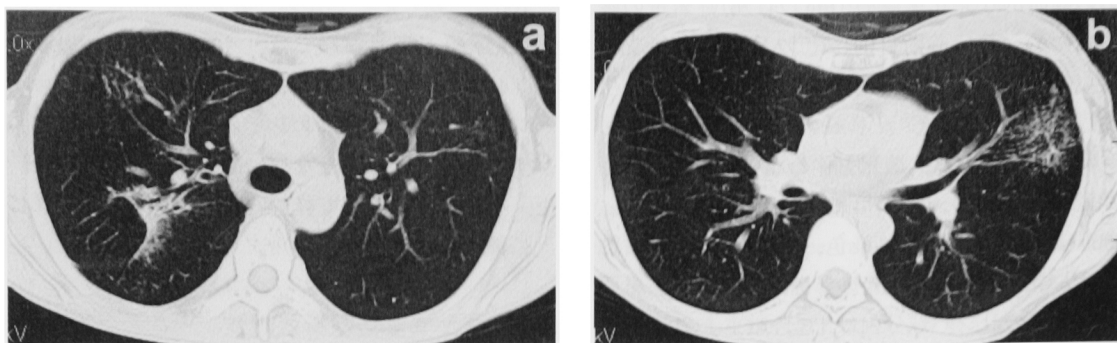


Fig. 4 a) Chest CT on June 17, 2004, shows a decrease of abnormal shadows in the right upper lung field.
b) Chest CT on June 17, 2004, shows a decrease of abnormal shadows in the left lingula.

PCR, MAC PCR, Ziehl-Neelsen 染色, PAS 染色, Grocott 染色がすべて陰性であり, 最初は非感染性肉芽腫が疑われ, サルコイドーシスの診断基準 (厚生労働省) に示されているように “類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変” を呈したため, 病理学的にサルコイドーシス疑いの診断がなされた。しかし, 眼科, 皮膚科, 循環器科的検索および腹部 CT でサルコイドーシスを疑う他病変は存在せず, ACE は正常値であった。その後, 気管支鏡検査前に提出していた喀痰培養で *M. mageritense* が陽性となり, 結核病学会肺非結核性抗酸菌症診断基準⁹⁾の臨床的基準 [咳, 赤沈の軽度亢進, かつ同症状や所見を呈しうる他疾患が否定的], 画像的基準 (胸部単純写真で2カ月以上続く多発浸潤影があり, 徐々に悪化している), 細菌学的基準 [生検組織に肉芽腫が認められ, かつ喀痰からの培養陽性 (菌量問わず)] をすべて満たしていることから, 肺非結核性抗酸菌症の診断が確定した。気管支肺胞洗浄液の抗酸菌培養で陽性所見を得られなかったが, Anderson らの報告によれば, 誘発喀痰と気管支肺胞洗浄液での抗酸菌培養の結果は必ずしも一致せず, どちらか一方で陽性となることは少なくない²³⁾。また, 喀痰から1回培養陽性となっただけであり, コンタミネーションの可能性は完全には否定できないが, サルコイドーシスでは肺における肉芽腫の分布はリンパ管周囲性つまり小葉間間質・気道血管周囲間質に病変の主座があり²⁴⁾, 胸部 CT では小葉中心性の分布を呈することが一般的である。本症例では, 気管支血管束の肥厚や結節陰影および小葉間隔壁の肥厚などは認めなかったことから, サルコイドーシスよりも抗酸菌症を積極的に疑うべきである。

肺病変を起こしうる NTM としては, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. malmoense* が代表的である¹⁰⁾。*M. mageritense* は, 人に感染する可能性があるものの, その頻度は低い菌種に分類されている¹¹⁾。過去の報告では, 喀痰検体から分離培養

され発見されたが, 臨床情報の詳細な記載がなく, 実際に呼吸器感染症を発症していたかどうかは不明であり⁷⁾, 本症例が第1報告例と考えられた。

現在, ルーチンに行われている抗酸菌菌種同定法は, 核酸の相同性を利用する DDH 法であるが, 本法では *M. mageritense* を分別できない。このため, 現在まで *M. mageritense* による呼吸器感染症症例の報告がなされていない可能性が高い。抗酸菌の 16S rRNA 遺伝子は約 1500 塩基からなり, その遺伝子配列には “hyper variable region” が存在し 130–210 付近を region A, 430–500 付近を region B と呼ぶ。16S rRNA sequencing 法²⁵⁾は両部位の遺伝子の相同性から NTM を同定する方法であり, *M. mageritense* のように DDH 法で同定できない菌種に対して有効である¹²⁾。

M. mageritense は, 色素非産生性, 集落性状は平滑, 集落形成に2–5日間を要し, 至適発育温度は22–45℃である。Runyon 分類IV群 (迅速発育群) に属するが, 系統発生学的には *M. smegmatis* group に属し, 特に *M. wolinskyi*, *M. goodii*, *M. smegmatis* に類似する³⁾⁷⁾。NTM は土壌, 水など広く自然界に分布し¹³⁾, われわれのすぐ身の回りに存在して常に吸入する可能性があり, 特に日本では不法廃棄場所の土壌から検出されたという報告もある¹⁴⁾。本症例の住居の (一時屋上のタンクに貯留している) 水道水および風呂場の排水溝の貯留液からは *M. gordonae* が培養・検出されており, 他の NTM も生息している可能性があると推測された。また, 同居家族の胸部 X 線写真では異常を認めず, 非結核性抗酸菌症は病原菌依存性に加えて宿主依存性の感染や発病様式があることから, 本菌を吸入しても発症しない可能性や自然寛解の可能性もある。

今回, 除外診断的にサルコイドーシスと仮診断がなされたが, 肉芽腫性疾患の原因同定は難しく, 鑑別診断が重要である¹⁵⁾。抗酸菌の一つである結核とサルコイドーシスの鑑別は困難であり^{16)–18)}, 特に, 乾酪性壊死を伴

わない肉芽腫を呈した症例では確定診断に窮し^{19) 20)}, NTMもこれに類する。検査法の限界から非結核性抗酸菌が同定されず, 除外診断的にサルコイドーシスとみなされている症例が混在する可能性があり, 非乾酪性肉芽腫でもNTMの検査を繰り返し行うべきである。臨床像のみからは*M. mageritense*感染症を疑うことは困難であり, 同定不能のRyon分類IV群菌が培養されたら*M. mageritense*も含めたNTM症を強く疑い専門施設に同定検査を依頼することが望まれる。

NTM症の治療に関しては, 一般的に多剤併用療法が提唱されている¹⁰⁾が, 結核治療のように耐性菌抑制を目的としたものではなく抗菌力増大を目指して行われる。通常, NTM症の治療に用いられる抗結核剤, マクロライド剤は, *M. mageritense*に対して耐性であり^{21) 22)}, 本症例では無治療で自然寛解傾向にあるが, *M. mageritense*の肺に対する病原性については完全には解明されておらず, 宿主の免疫状態によっては再燃の可能性が否定できないことから, 今後も経過観察が必要であると考えている。

NTMを含め, 微生物と人間との関係(共存, 寄生, 疾患)には不明な点が多く, 本症例のような経験を集めて, 解析していく必要があると考察された。

謝 辞

病理診断に関して再検討いただき, 貴重なご意見をいただきました日赤医療センター病理部の武村民子先生に深謝いたします。

なお, 本論文の要旨は, 第111回日本結核病学会東北地方会・第81回日本呼吸器学会東北地方会合同学会, 第45回日本呼吸器学会学術講演会症例検討会, 第81回日本結核病学会総会で発表した。

文 献

- 坂谷光則: 非定型(非結核性)抗酸菌症の臨床. 日胸. 2000; 59: 557-564.
- Edwards U, Rogall T, Blocker H, et al.: Isolation and direct sequencing of entire genes. Characterization of a gene coding for 16S ribosomal RNA. Nucleic Acids Res. 1989; 17: 7843-7853.
- Tortoli E: Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 319-354.
- Katoch VM: Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). Indian J Med Res. 2004; 120: 290-304.
- 高山 聡, 富永慎一郎, 塚田義一, 他: 肺 *Mycobacterium shimoidei* 感染症の1例. 結核. 2006; 81: 537-541.
- 鹿住祐子, 菅原 勇, 和田雅子, 他: 2症例から細菌学的に同定された *Mycobacterium heckeshornense* について. 結核. 2006; 81: 603-607.
- Domenech P, Jimenez MS, Menendez MC, et al.: *Mycobacterium mageritense* sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1997; 47: 535-540.
- Popper HH: Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999; 16: 32-46.
- 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年. 結核. 2003; 78: 569-572.
- American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 (2 Pt 2): S1-S5.
- Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.: Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 716-746.
- Tortoli E: Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 319-354.
- Falkinham JO 3rd: Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med. 2002; 23: 529-551.
- Wang Y, Ogawa M, Fukuda K, et al.: Isolation and identification of mycobacteria from soils at an illegal dumping site and landfills in Japan. Microbiol Immunol. 2006; 50: 513-524.
- American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 736-755.
- Wong CF, Yew WW, Wong PC, et al.: A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. Chest. 1998; 114: 626-629.
- Baughman RP: Can tuberculosis cause sarcoidosis? Chest. 1998; 114: 363-364.
- Noppen M, Vanmaele L, Maillet B, et al.: Difficult diagnosis in granulomatous lung disease: sarcoidosis, tuberculosis or both? Eur J Intern Med. 1994; 5: 283-286.
- Perez RL, Rivera-Marrero CA, Roman J: Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis. Semin Respir Infect. 2003; 18: 23-32.
- Litinsky I, Elkayam O, Flusser G, et al.: Sarcoidosis: TB or not TB? Ann Rheum Dis. 2002; 61: 385-386.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Hall L, et al.: Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. J Clin Microbiol. 2002; 40: 2930-2935.
- Nash KA, Andini N, Zhang Y, et al.: Intrinsic macrolide resistance in rapidly growing mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3476-3478.
- Anderson C, Inhaber N, Menzies D: Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1570-1574.
- 武村民子: 病理. 新しい診断と治療のABC 呼吸器3「サルコイドーシス」, 泉 孝英編, 最新医学社, 大阪, 2002, 34-43.

Case Report

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM MAGERITENSE* INFECTION:
THE DIFFICULTY OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF
GRANULOMATOUS LUNG DISEASES¹Makoto MIKI, ¹Minoru SHIMIZUKAWA, ¹Hiroshi OKAYAMA, and ²Yuko KAZUMI

Abstract A 36 year-old female was pointed out of pulmonary abnormal shadows in the annual chest survey. Chest radiograph and computed tomography (CT) disclosed bilateral diffuse infiltrative shadows and tree-in-bud appearance in the right upper lung field and the left lingula. A sputum smear for acid-fast bacilli was negative. Histopathologically, the transbronchial lung biopsy specimen revealed non-caseous epithelioid granulomas with numerous giant cells. Acid-fast bacilli were cultured from her sputum, however, nontuberculous mycobacteria was not detected by DNA-DNA hybridization method. *Mycobacterium mageritense* was identified by 16S ribosomal RNA sequencing with 100% matching. The isolated colony of *M. mageritense* was resistant to nine anti-tuberculous drugs. Follow-up chest CT scan showed a gradual decrease of infiltrative shadows without therapy.

To the best of our knowledge, *M. mageritense* infections are rare, and this is the first case report of pulmonary infection in

the literature. We conclude that the pulmonary infection of *M. mageritense* is one of causes of granuloma formation, and in some case it is difficult to differentiate clinically from sarcoidosis.

Key words: *Mycobacterium mageritense*, Nontuberculous mycobacterial disease, granuloma, 16S ribosomal RNA sequencing, sarcoidosis

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Makoto Miki, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, 2-43-3, Yagiyama-honcho, Taihaku-ku, Sendai-shi, Miyagi 982-8501 Japan. (E-mail: mikim@sendai.jrc.or.jp)