

金属加工労働者から検出された *Mycobacterium immunogenum*

¹大村 春孝 ¹加治木 章 ¹池亀 聡 ²青野 昭男
²御手洗 聡 ¹北原 義也

要旨：欧米では金属加工に使われる使用後潤滑油の中に *Mycobacterium immunogenum* が検出され、浮遊蒸気を吸入した労働者に過敏性肺炎を惹起するとの報告がなされている。しかし本邦ではこの菌の検出報告は未だない。今回、われわれは金属加工労働者の喀出痰から本菌を検出確認したので報告する。今後、金属加工労働者の非結核性抗酸菌症、過敏性肺炎の起因菌として本菌を考慮する必要がある。

キーワード： *M. immunogenum*, *M. lentiflavum*, Colonization

はじめに

金属加工油の中に非結核性抗酸菌が検出されることがある。さらにそれらは過敏性肺炎の起因菌となることも報告されている¹⁾。2001年 Wilson RW らはその非結核性抗酸菌の生物学的表現型や遺伝子型を解析することにより新種の *Mycobacterium immunogenum* を同定した²⁾。 *M. abscessus* や *M. chelonae* と近縁菌であり、これまで混同して報告されていたと思われる。その後、この新種は金属加工油に関連する過敏性肺炎の主要な原因といわれている³⁾。ちなみに、immunogenum という命名は過敏性肺炎に伴う immune response に由来している²⁾。

今回は非結核性抗酸菌症の診断基準は満たしていないが、本邦初検出のため臨床的重要性に鑑み、報告する。

症 例

症 例：62歳，男性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：微小変化型ネフローゼ症候群，慢性閉塞性肺疾患（COPD），高血圧，高尿酸血症。

生活歴：18歳より金属加工工場で勤務，喫煙歴40本/日×40年。

現病歴：2009年9月，近くの総合病院で微小変化型ネフローゼ症候群と診断されてステロイド治療を開始し

た。12月胸部X線写真上，異常陰影が出現した。増大傾向となったため，2010年2月中旬，気管支鏡検査実施。洗浄液より Gaffky 1号を検出し，結核菌PCR陽性のため本院へ転院となった。胸部X線写真上の陰影は，学会分類でⅢ2。痰の Ziehl-Neelsen 染色は陰性であったが4週培養で1コロニー検出され，*M. tuberculosis*-PCR (+)，*M. avium*-PCR (-)，*M. intracellulare*-PCR (-)であったため肺結核症と診断した。治療はイソニアジド (INH) 300 mg，リファンピシン (RFP) 450 mg，エタンブトール (EB) 750 mg，ピラジナミド (PZA) 1.5 g/日で開始した。RFP使用のためプレドニンは30 mg/日と前医の2倍量を投与した。痰の Ziehl-Neelsen 染色検査で3回陰性となった6月初旬に退院し，外来フォローとなった (INH 300 mg，RFP 450 mg/日内服続行)。この間，尿たんぱく (-)，尿潜血 (-) と尿所見に異常なく推移した。退院時のプレドニンは漸減して20 mg/日であった。

退院後に患者は職場復帰した。退院1カ月後の喀痰検査は Gaffky 0号であったが，退院2カ月後の喀痰検査で Gaffky 4号が検出された。胸部X線写真・CTともに増悪所見は認めなかったが，肺結核再燃を疑って精査入院とした。

入院時現症：身長168 cm，体重46.2 kg，体温36.6℃，血圧134/91 mmHg，脈拍80/分。意識は清明，SpO₂ 97% (room air)。顔色良好で，呼吸音に異常なし。

¹国立病院機構大牟田病院呼吸器内科，²助結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部

連絡先：大村春孝，国立病院機構大牟田病院呼吸器内科，〒837-0911 福岡県大牟田市橋1044-1 (E-mail: oomura-h@oomuta-h.com)

(Received 12 Aug. 2011/Accepted 24 Nov. 2011)

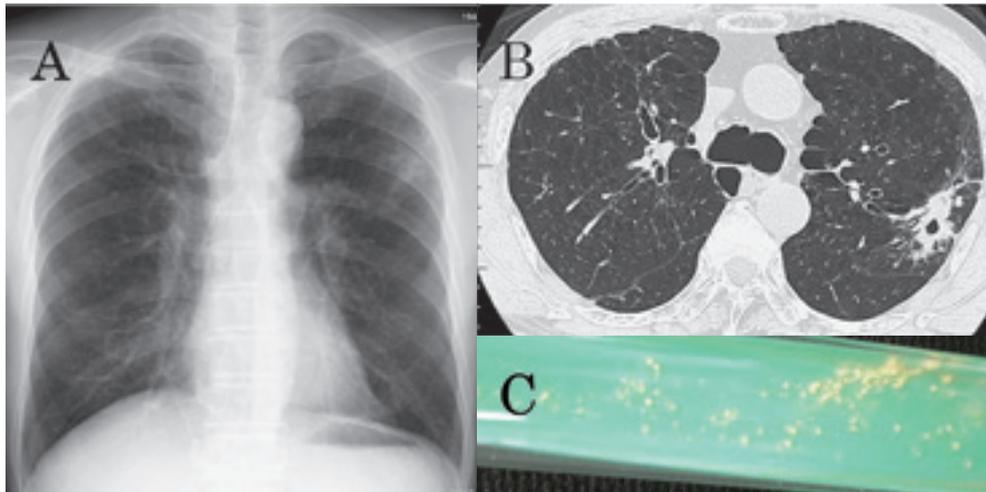


Fig. Chest X-P & CT on admission. (A) A chest radiograph showing a small infiltrative shadow in the left upper lung field. (B) Chest CT scan showing infiltrative shadow with a cavity, emphysematous changes and bronchodilations in whole bilateral lung field. (c) 7 day's culture of sputum. Non pigmented rapidly growing mycobacteria produced colonies on 2% Ogawa culture medium.

入院時胸部X線/CT所見 (Fig. A, B) : 左上肺野に外側に浸潤影を認めたが, 6月退院時と著変なし。胸部CT上, 左上葉に空洞を伴った浸潤影と周囲の多発結節影を認めたが, 退院時と比べて軽減していた。

入院時検査所見 : WBC $8300/\mu\text{l}$ (N 63%, L 28%), RBC $469 \times 10^4/\mu\text{l}$, Plt $19.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 6.8 g/dl, AST 30 IU/L, ALT 63 IU/L, ALP 405 IU/L, γ -GTP 75 IU/L, LDH 182 IU/L, BUN 13 mg/dl, UA 6.3 mg/dl, Cr 0.67 mg/dl, Na 140 mEq/L, Cl 104 mEq/L, K 3.7 mEq/L, CRP 0.48 mg/dl, ESR 7 mm/H, ツ反 $6 \times 6/14 \times 11$ mm, HbA1c 6.1%, 尿所見正常範囲。

入院後経過 : 喀痰 (Gaffky 4号) を使いPCR検査をしたが, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis* は共にPCR陰性であった。ネフローゼ症候群のコントロールのため, 腎臓内科担当医よりプレドニン 14 mg/日内服を指示されていた。検査結果より結核再燃は否定的であり, 抗結核薬は外来と同じINH 300 mg, RFP 450 mg/日とし, またプレドニンも 15 mg/日として経過を観察した。1回目入院時検出された結核菌に対する抗結核薬の感受性試験はすべて感性であることを再確認した。入院2日目の痰もGaffky 1号であったが, 3日目からはGaffky 0号となり, そのまま推移した。喀痰検査Gaffky 0号を3回確認して外来フォローとした。2回目入院時1日目喀痰 (Gaffky 4号) は4週培養で82コロニーが形成されたが*M. tuberculosis*-PCR (-)。クリーム色のコロニーのみが観察された (Fig. C)。入院2日目痰 (Gaffky 1号) の培養結果は陰性であった。院内では原因菌が特定できず, 結核研究所に同定を依頼した。遺伝子解析の結果, *M.*

immunogenum, *M. lentiflavum* と判定された。

抗酸菌同定結果 : 2種類の抗酸菌を認めた。①Hsp 65 遺伝子 sequence : 100% homology to *M. lentiflavum* (37°C 3週で橙色のS型コロニー形成)。②Hsp 65 遺伝子 sequence : 99% homology to *M. immunogenum* (30°C 3日でクリーム色のSR型コロニー形成)。

今回のコロニーは肉眼的にクリーム色のコロニーであり, 量的に*M. immunogenum*が優位であった。

患者は2回目退院後, 会社を辞め, 自宅療養されている。現在, 外来フォローをしているが, 体調は良好であり, 喀痰からの抗酸菌は検出されていない。

考 察

2001年, Wilson RWらは研究所に寄せられた同定依頼検体を分析して新種のmycobacteriaを発見し, *M. immunogenum*と名付けた²⁾。この菌は*M. fortuitum* complexグループに属し, IV群迅速発育菌群の一つである。クリーム色のコロニーを1週間以内に形成する。*M. immunogenum*は生物学的特性, 抗生素感受性, 液体クロマトグラフィ分析において*M. abscessus*と*M. chelonae*にオーバーラップする特性をもつ近縁菌である。DNA-DNA hybridization (DDH法)では, 従来の迅速発育菌群との相同性は30%以下である。この菌は汚染した気管支ファイバー洗浄器の水, 金属加工油の中から検出され, 過敏性肺炎などの原因となりうる。診断はPCRなど遺伝子解析によって確定されるようになった⁴⁾。

本症例は, 前回退院時の喀痰Gaffky 0であったこと, 今回の喀痰検査当日前後の他の外来患者で迅速発育菌群

検出はなかったこと、この日以外の痰では検出されてないこと、患者が金属加工業に従事していること、またネフローゼ症候群の治療のためステロイドを内服していること、等で、職場を含めて環境中の菌を体内に吸引し、定着した可能性が高いと考えられる。ただし、過敏性肺炎の臨床的所見はなく、排菌も一過性のものであった。

M. immunogenum が金属加工油の中に発見される理由は、一般細菌の消毒薬と使用されるホルムアルデヒドに対して耐性をもっていること、また使用後の金属加工油は炭化水素が分解されているため、それを代謝できる能力を保有していること、が想定されている⁵⁾。Tillieらは自動車工場の83カ所の使用済み加工油を培養し、40%から本菌が検出されたと報告し、さらに過敏性肺炎の起炎菌であることも示した³⁾。

今回の培養菌のHsp 65遺伝子シーケンス同定では*M. lentiflavum*と*M. immunogenum*の2種類が検出されているが、工藤PD培地(2%小川培地)での1週間培養ではクリーム色のコロニーのみで複数の菌が混在しているようには見えない。*M. lentiflavum*⁶⁾は遅発育菌で橙色のコロニーを形成するが、8週培養でも橙色のコロニーは確認できなかったため、*M. immunogenum*優位であると考えられた。

両菌とも一度だけの培養陽性であり、病原性は不明で、臨床経過上、明らかな症状は認めなかった。しかし今後、空洞内に遺残した菌が増殖する可能性は否定できず、経過観察の予定である。

*M. immunogenum*はアミカシン、クラリスロマイシン、イミペネムに感受性を有するがトブラシンへの感受性はない²⁾。なお、本症例の最小発育阻止濃度MIC(単位 $\mu\text{g/ml}$)はSM4, EB64, KM8, RFP4, RBT2, LVFX4, CAM

0.125, AMK8であった。

今後、本邦においてもDDH法で診断がつかない非結核性抗酸菌症の鑑定に当たっては*M. immunogenum*も鑑別に加える必要がある。また金属加工業に関わる業種では過敏性肺炎の原因菌として注意が必要と思われる。

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) Wilson RW, Steingrube VA, Bottger EC, et al.: *Mycobacterium immunogenum* sp. nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001; 51: 1751-1764.
- 3) Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, et al.: Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J.* 2011; 37: 640-647.
- 4) Rhodes G, Fluri A, Ruefenacht A, et al.: Implementation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of *Mycobacterium immunogenum* in metalworking fluids. *J Occup Environ Hyg.* 2011; 8: 478-483.
- 5) Selvaraju SB, Khan IU, Yadav JS: Biocidal activity of formaldehyde and nonformaldehyde biocides toward *Mycobacterium immunogenum* and *Pseudomonas fluorescens* in pure and mixed suspensions in synthetic metalworking fluid and saline. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71: 542-546.
- 6) Springer B, Wu WK, Bodmer T, et al.: Isolation and characterization of a unique group of slowly growing mycobacteria: description of *Mycobacterium lentiflavum* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 1100-1107.

Short Report

**MYCOBACTERIUM IMMUNOGENUM ISOLATED FROM
A METAL WORKER IN JAPAN**

¹Harutaka OMURA, ¹Akira KAJIKI, ¹Satoshi IKEGAME, ²Akio AONO,
²Satoshi MITARAI, and ¹Yoshinari KITAHARA

Abstract In the United States and European countries, *Mycobacterium immunogenum* has been identified in metalworking fluids and is reported to be a causative agent of metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis. However, in Japan, there has been no reports of *M. immunogenum* isolated from metalworking fluids. This is the first report of isolation of the microorganism from the sputum of a metal-grinding machine worker in Japan. We should consider the possibility of *M. immunogenum* infection in case of non-tuberculosis mycobacteriosis and hypersensitivity pneumonitis in metalworkers.

Key words : *M. immunogenum*, *M. lentiflavum*, Colonization

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Harutaka Omura, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital, 1044-1, Tachibana, Ohmuta-shi, Fukuoka 837-0911 Japan. (E-mail: oomura-h@oomuta-h.com)