

過去10年間の当院における肺 *Mycobacterium szulgai* 症 12例の臨床・細菌学的検討

¹佐々木由美子 ¹鈴木 克洋 ²露口 一成 ²吉田志緒美
³富田 元久 ²岡田 全司 ¹林 清二

要旨：〔対象・方法〕1998～2008年に当院で診断された肺 *Mycobacterium szulgai* 症12例の臨床像・画像所見・予後につき後ろ向きに検討。保存されていた12菌株では各種薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) も測定した。〔結果〕症例は男性10例、女性2例で平均57.2歳 (中央値59歳)。10例で喫煙歴があった。基礎疾患は肺結核が5例、胃潰瘍が3例、食道癌術後が1例と肺以外に上部消化管疾患も目立った。全例で化学療法を施行し、clarithromycin (CAM) を含む治療をした6例では全員臨床・画像上の改善を認めた。またCAMに対するMICは全菌株0.25 $\mu\text{g/ml}$ 未満であった。〔結論〕以上CAMを含む化学療法の肺 *M. szulgai* 症に対する有効性が示唆された。

キーワード：非結核性抗酸菌症, *M. szulgai* 症, プロスミックNTM, 上部消化管疾患, クラリスロマイシン

緒 言

本邦において近年、全抗酸菌症に占める非結核性抗酸菌 (NTM) 症の割合は増加傾向にあり、2001年の佐藤らによる全国調査では約30%に達している¹⁾。また、2001年の非結核性抗酸菌症の人口10万対罹患率は6程度と推定されており、現時点ではさらに増加していると考えられる^{1)~3)}。佐藤らの調査での原因菌種の割合では、*Mycobacterium avium complex* (MAC) が約83%と最も多く、次いで *Mycobacterium kansasii* が約8%、その他の希少菌種が残り9%を占めていた。近年希少菌種による肺NTM症の報告も増加し菌種の多様化が進んでいる¹⁾。

M. szulgai は1972年に初めて独立した菌種として報告されたNTMである⁴⁾。希少菌種の中でも肺疾患を起こすことは特に稀な菌種であり、散発的な報告があるのみである^{5)~7)}。そこでわれわれは、当院で経験した肺 *M. szulgai* 症の臨床像と細菌学的検討を行い、文献的考察も含めて報告することとした。

対象と方法

対象は1998年4月から2008年3月までの10年間に、2007年にアメリカ胸部疾患学会が発表した肺NTM症の診断基準 (ATS基準) および2008年に日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会が発表した診断基準 (JST基準) の双方を満たす肺 *M. szulgai* 症例中、死亡例を除いて3カ月以上経過観察を行えた12例である。これらについて、その臨床像、画像、治療、予後につき診療録をもとに2010年4月までの観察期間に後ろ向きに検討を行った。画像所見はATS基準に則り線維空洞型と小結節・気管支拡張型に分類した。治療の転帰は、排菌陰性化し、かつ画像が改善した場合を改善、排菌継続したが特に画像の悪化を認めないものを不変、排菌が継続し画像が悪化するか死因によらず死亡した場合を悪化と定義した。画像の評価は、治療開始前後の胸部X線と胸部CTでの病変を比較することによって行った。病変が単発の場合はその病変の範囲の大きさを比較した。病変が多発している場合は各々の病変につき評価を行い、総計が減少している場合を改善、増加している場合を悪化と

したが、改善している病変と悪化している病変が混在している場合は判定不能とした。その判断は2人以上の呼吸器専門医または放射線診断医が独立して行い、結果が一致した場合のみ改善または悪化とし、結果が一致しない場合は不変とした。*M.szulgai*の同定はDDHマイコバクテリア(極東製薬工業)を用いて行った。分離され保存されていた*M.szulgai*菌株の各薬剤に対する最小発育阻止濃度(MIC)はプロスミックNTM(極東製薬工業)を用いて求めた。clarithromycin(CAM)のブレイクポイントはMACに対するClinical and Laboratory Standards Institute M24-A2⁸⁾に準拠し、8以下を感受性、32以上を

耐性、16を判定保留とした。MIC測定は各々の菌株につき2回実施した。

結 果

当院で集計可能であった2001年から2008年までの間に分離された抗酸菌の総数8087株の中で、NTMの分離数は3819株、*M.szulgai*の分離数は16株であり、分離頻度は全抗酸菌の中では0.19%、NTMの中では0.42%であり、これまでの報告と大きな差はなかった¹⁾⁹⁾¹⁰⁾。

当院で経験した*M.szulgai*症12例の臨床像をTable 1に示す。男性10例、女性2例と男性に多く、平均年齢は

Table 1 Clinical features of the 12 cases of *M.szulgai* in our hospital

Case	Sex	Age	BMI	Smoking	Underlying lung disease	Underlying general disease	Imaging findings
1	M	69	13.5	Cs	Pneumonia, pneumothorax	None	Fibrocavitary
2	M	63	14.6	Cs	Pulmonary resection for Tb	Hepatitis C, gastric ulcer	Fibrocavitary
3	F	53	21.7	Cs	Pneumonia, lung cancer	Cholecystectomy	Nodules and bronchiectasis
4	M	51	19.1	Cs	Tb	Diabetes mellitus	Fibrocavitary
5	M	61	22.4	Es	Tb	None	Fibrocavitary
6	M	35	15.4	Ns	Tb, MAC	IgA nephropathy	Nodules and bronchiectasis
7	M	59	19	Cs	Emphysema	Rheumatoid arthritis	Fibrocavitary
8	F	58	18.3	Ns	None	Gastric ulcer	Nodules and bronchiectasis
9	M	63	21.5	Es	Tb, MAC	Gastric ulcer	Fibrocavitary
10	M	51	16.8	Cs	<i>M.kansasii</i>	Diabetes mellitus	Fibrocavitary
11	M	64	18.1	Cs	None	Hepatitis C, gastric ulcer	Fibrocavitary
12	M	59	13.4	Cs	Empyema	Esophageal cancer	Fibrocavitary

Tb: tuberculosis Cs: current-smoker Es: ex-smoker Ns: never-smoker BMI: body mass index

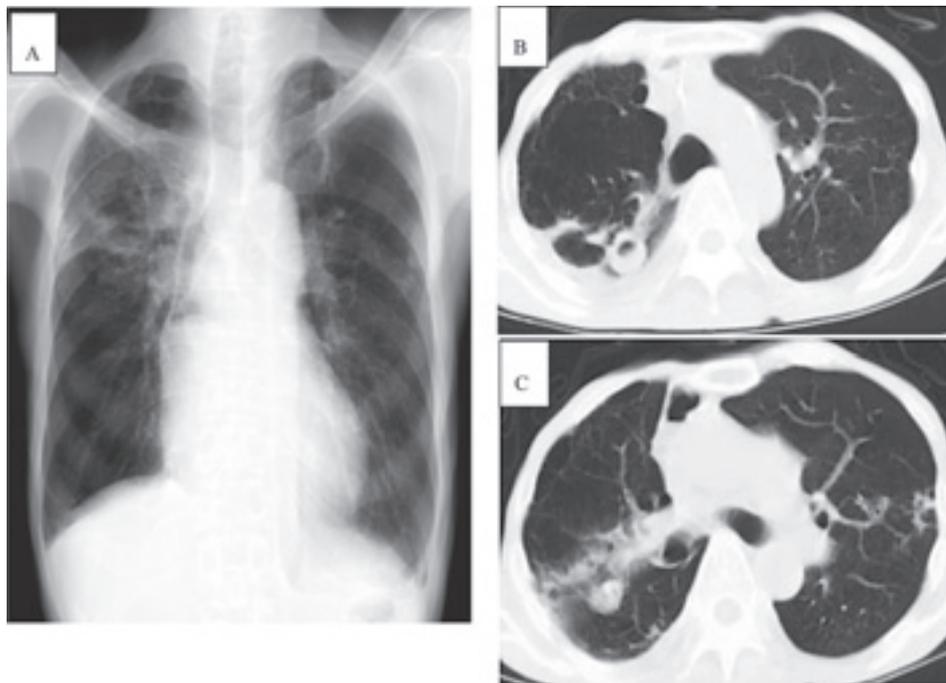


Fig. 1 Case 12, 59-year-old man (fibrocavitary disease). A: Posteroanterior chest radiograph shows infiltration in the right upper lobe. B: CT scan shows a cavity in the right upper lobe. C: CT scan shows a reconstructed retrosternal gastric tube after resection of the esophagus.

57.2歳（中央値59歳）であり、50歳以上の症例が12例中11例を占めていた。現喫煙者が8例、既喫煙者が2例と、ほとんどの例が喫煙歴を有していた。基礎疾患としては、結核後遺症が5例と最も多く、次いで胃潰瘍4例、他のNTM症3例（MAC症2例、*M. kansasii*症1例）、糖尿病2例、食道癌術後1例等であった。すなわち胃潰瘍、食道癌術後などの上部消化管疾患が5例に認められた。Body Mass Index（BMI）の中央値は18.2で、BMI 18.5以下の痩せ型の人が7例を占めた。

画像所見では、線維空洞型が9例、小結節・気管支拡張型が3例であった。小結節・気管支拡張型の3例中、2

例が喫煙歴を有しない症例であった。線維空洞型と考えられた症例12、小結節・気管支拡張型と考えられた症例8のX線写真とCTをそれぞれ掲示する（Fig. 1, Fig. 2）。

治療内容と転帰をTable 2に示す。日本結核病学会の推奨する標準治療法であったリファンピシン（RFP）＋エタンブトール（EB）＋エチオナミド（TH）＋カナマイシン（KM）が1例、結核に準じてイソニアジド（INH）＋RFP＋EBを中心とした治療が6例、RFP＋EB＋CAMを中心とした治療が4例、CAM＋ニューキノロン剤による治療が1例であった。また、INH＋RFP＋EB投与を行っていた症例のうち症例2は、肝障害のため内服中止

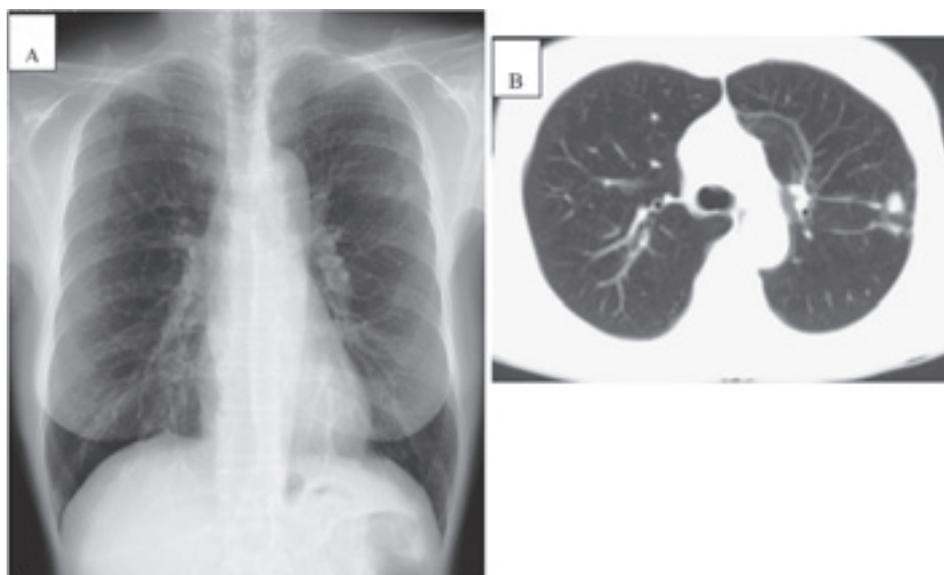


Fig. 2 Case 8, 58-year-old female (nodular bronchiectatic disease). A: Posteroanterior chest radiograph shows nodules in the left upper lobe. B: CT scan shows nodules in peripheral region of the left upper lobe.

Table 2 Treatment & Outcome

Case	Treatment (day)	Total duration of treatment (day)	Outcome*
1	HREZ (16)→HS (46)	62	Worse (dead)
2	HRE (32)→E (118)→C (87)	237	Improved
3	HRE (15)	15	Worse (dead)
4	REKT (351)	351	No change
5	REC (364)	364	Improved
6	CG (434)	434	Improved
7	REC (355)	355	Improved
8	HRE (60)	60	No change
9	REC (135) + ope	135	Improved
10	HRE (969)	969	Improved
11	HRE (611)→RET (233)	844	Improved
12	REC (441)	441	Improved

H: isoniazid R: rifampicin E: ethambutol Z: pyrazinamide S: streptomycin
K: kanamycin T: ethionamide C: clarithromycin G: gatifloxacin

*outcome: Improved=negative converted, No change=sustain positive, Worse=dead or getting worse of imaging findings

Table 3 Drug susceptibility test

								MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
1st	SM	EB	KM	INH	RFP	LVFX	CAM	TH	AMK
1	0.125	0.5	0.25	4	0.03	1	0.03	4	0.5
2	0.25	1	1	4	0.06	4	0.06	4	0.5
3	1	1	0.5	1	0.06	0.5	0.06	1	0.5
4	0.125	0.25	0.125	1	0.03	0.25	0.03	2	0.5
5	8	4	32	2	0.125	0.25	0.25	0.5	4
6	0.5	0.5	0.25	1	0.03	0.5	0.06	2	0.5
7	0.15	0.5	0.125	0.25	0.03	<0.03	0.06	0.5	0.5
8	0.25	1	0.5	2	0.06	0.5	0.06	4	0.5
9	0.5	1	1	0.5	0.03	0.5	0.03	2	0.5
10	0.5	0.5	0.5	2	0.06	0.5	0.06	2	0.5
11	1	1	2	8	0.5	0.25	0.125	2	0.5
12	4	8	8	4	0.5	4	0.25	8	1
2nd	SM	EB	KM	INH	RFP	LVFX	CAM	TH	AMK
1	0.5	1	1	4	0.03	0.5	0.06	8	0.5
2	0.5	2	2	4	0.5	1	0.125	8	0.5
3	1	0.5	1	1	0.06	1	0.06	1	0.5
4	0.125	0.5	0.25	1	0.03	0.25	0.03	2	0.5
5	16	4	32	2	0.125	0.5	0.125	0.5	4
6	1	0.5	0.5	2	0.06	1	0.06	4	0.5
7	0.15	0.5	0.125	0.25	0.03	<0.03	0.06	0.5	0.5
8	0.25	1	0.5	2	0.06	0.5	0.06	4	0.5
9	4	2	2	2	0.125	0.5	0.06	4	0.5
10	0.5	1	1	2	0.125	0.5	0.06	4	0.5
11	2	2	1	16	1	0.5	0.125	8	1
12	4	16	16	8	1	2	0.125	8	2

SM: streptomycin EB: ethambutol KM: kanamycin INH: isoniazid RFP: rifampicin
LVFX: levofloxacin CAM: clarithromycin TH: ethionamide AMK: amikacin

し、結果的にCAM単剤となっている。治療期間は最短が15日、最長が969日で平均355.6日であった。転帰は8例が改善、2例が不変、2例が悪化（いずれも死亡例で、うち1例は肺癌合併例）であった。12例中6例でCAMを含む治療が行われており、いずれも転帰は改善であった。また、転帰が不変・悪化であった4例はいずれもCAMを含む治療を受けていなかった。

対象12例から検出され保存されていた*M. szulgai* 12菌株につきプロスミックNTMを用いてMICを求めた結果をTable 3に示す。CAMのMICは全検体2回の測定ともに0.25から0.03で平均 0.078 ± 0.059 であり、全検体がCAM感受性と判定された。その他の薬剤についても総じてMICは低い傾向にあり、特にRFPのMICは0.125以下が多く有効性を期待させる結果であった。

考 察

M. szulgai は1972年にMarksらにより初めて独立した菌種として報告された非結核性抗酸菌である⁴⁾。*M. szulgai* 症は比較的稀な非結核性抗酸菌症であり、わが国ではこれまでに27例の報告があるのみである¹¹⁾。ほとんどは少数例の報告であり、今回のわれわれの検討は、一施設からの報告数としては検索しえたかぎりでは最多である。

これまでの報告では、大多数の患者が50歳以上の男性であり、発症因子としては喫煙、結核の既往、肺気腫、アルコール多飲などがあげられている¹²⁾。今回のわれわれの検討でも、従来の報告と同様、大部分が高齢の男性で喫煙歴を有しており、また結核・他の非結核性抗酸菌症の既往を有する例が6例あった。なお、この6例は、いずれも他の抗酸菌症の治療終了後に*M. szulgai* 症を発症しており、菌交代症としての発症、あるいは他の抗酸菌症による肺の破壊が発症につながった可能性が考えられた。それに加えて今回の検討で特徴的であったのは、12例中5例に基礎疾患として胃潰瘍、食道痛などの上部消化管疾患を有していたことである。うち1例は、喫煙歴がなく、胃潰瘍術後以外に明らかな合併症を認めない女性例であった。

上部消化管疾患と肺非結核性抗酸菌症の関与についてはこれまでもいくつかの報告がある^{13)~16)}。アメリカ胸部学会(ATS)による2007年の非結核性抗酸菌症ガイドラインの中でも、*M. abscessus* や*M. fortuitum* などの迅速発育抗酸菌による肺感染症では発症因子の一つとして上部消化管疾患があげられている¹²⁾。また、Kohらは、結節・気管支拡張型の画像所見をとる肺非結核性抗酸菌症の58例(27例が肺*M. avium* complex症、31例が肺*M. abscessus* 症)について食道pHモニタリングを行い、26%に胃・

食道逆流が認められたと報告しており、肺実質が胃酸の曝露を受けることが発症につながった可能性があると考えられている¹³⁾。Ingenらは、オランダにおける21例の*M. szulgai*症につき報告しておりうち3例がBillroth II法の胃切除後であったことを指摘しているが、胃切除自体が*M. szulgai*症の発症因子なのか、あるいは喫煙歴やアルコール多飲が胃潰瘍の原因となるためなのかは不明であるとしている¹⁷⁾。

治療に関しては、ATSガイドラインによれば*M. szulgai*は抗結核薬の多くやキノロン剤、ニューマクロライド剤に感受性を示し、3剤から4剤による化学療法を排菌陰性化後12カ月間行うことにより良好な結果が得られるとしているが、特定の投薬レジメンの推奨はされていない。CAMは*M. szulgai*に対するMICが良好であることが報告され、臨床例で有効であったとする報告がいくつかなされている^{5) 6) 18) 19)}。今回のわれわれの検討でも、例数が少なく統計学的解析は行っていないものの、12例中CAMを含む治療を行った6例全例が臨床的に改善しており、CAMの本症における有用性が示唆された。なお、CAMが単剤投与された症例2は、肝機能障害のためINH・RFP・EBを中止し、一時的にEB単剤とするがやはり肝機能障害を生じ、結果的にCAM単剤となった症例である。今回は後ろ向き研究であり、治療内容については主治医の裁量に任されておりガイドラインに沿って実施されていないものもあった。特に症例2で長期間CAM単剤となっている点は、CAM耐性菌誘導の危険性も高く臨床的に反省すべき点と考えている。

*M. szulgai*に対する薬剤感受性検査は確立していない。今回われわれはプロスミックNTMを用いて各薬剤に対するMICを測定した。液体培地によりCAMのMICを測定することはMAC症に対する臨床効果を予測するうえでの有用性が確立している^{16) 18) ~20)}同じブレイクポイントを用いると、検討した12菌株全例がCAM感受性と判定された。今回の報告ではCAMを用いた全例で治療転帰が改善であり、また検討した全菌株がCAM感受性であったため、MACのブレイクポイントを応用する臨床的な妥当性を検証することは残念ながらできなかった。しかしCAMに関してはMAC症と同じ薬剤感受性検査を応用できる可能性が高いと推測される。他の薬剤についても総じてMICは低く特にRFPは有効である可能性が示唆された。これは従来から報告されていることで、*M. szulgai*症が比較的治療しやすいと考えられている根拠となっている。しかし迅速発育菌を除いたNTM症では、CAM以外の薬剤感受性検査の臨床的な妥当性は確立していない。従って今後臨床的な検討をさらに進めて、肺*M. szulgai*症の推奨レジメンを決定していく必要がある。

文 献

- 1) 佐藤滋樹：非結核性抗酸菌症の地域差。第85回総会ミニシンポジウム「非結核性抗酸菌症—何がどこまで判明したか」。結核。2011；86：114-116。
- 2) 鈴木克洋：非結核性抗酸菌症診療の最前線。日内会誌。2011；100：1058-1066。
- 3) 鈴木克洋：非結核性抗酸菌症，わが国における最近の動向，病態。「結核・非結核性抗酸菌症」。露口泉夫編。最新医学社，大阪，2006，262-269。
- 4) Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M: *Mycobacterium szulgai*—A new pathogen. Tubercle. 1972；53：210-214。
- 5) 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。
- 6) Nakayama S, Fujii T, Kadota J, et al.: Pulmonary Mycobacteriosis caused by Rifampicin-resistant *Mycobacterium szulgai*. Internal Medicine. 2000；39：309-312。
- 7) 濱田美奈子，加治木章，永田忍彦，他：高齢者に発症した*Mycobacterium szulgai*肺感染症の2例。結核。2005；80：427-432。
- 8) Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al.: Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard, 2nd ed. (M24-A2). 2011, Vol. 31, No.5.
- 9) Yamamoto M: Pulmonary Disease due to *Mycobacterium szulgai* in Japan. Internal Medicine. 2000；39：277-279。
- 10) Dylewski JS, Zackon HM, Latour AH, et al.: *Mycobacterium szulgai*: An Unusual Pathogen. Rev Infect Dis. 1987；9：578-580。
- 11) 関根朗雅，萩原恵里，小倉高志，他：Mycobacterium szulgai肺感染症の4例と本邦報告例の文献的考察。日呼吸会誌。2008；46：880-888。
- 12) 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。
- 13) Koh W-J, Lee JH, Kwon YS, et al.: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. Chest. 2007；131：1825-1830。
- 14) Vargese G, Shepherd R, Watt P, et al.: Fatal infection with *Mycobacterium fortuitum* associated with oesophageal achalasia. Thorax. 1988；43：151-152。
- 15) Hadjilidis D, Adlakha A, Prakash UB: Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. Mayo Clin Proc. 1999；74：45-51。
- 16) Heifets L, Mor N, Vanderkolk J: *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1993；37：2364-2370。
- 17) van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, et al.: Clinical Relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2008；46：1200-1205。
- 18) Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, et al.: 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.
- 19) Fernandes PB, Hardy DJ, Mcdaniel D, et al.: In vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 ; 33 : 1531–1534.
- 20) Meier A, Kirschner P, Springer B, et al.: Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemo-*
- ther. 1994 ; 38 : 381–384.
- 21) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr.: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 147 : 1271–1278.
- 22) Pulik M, Leturdu F, Lionnet F, et al.: *Mycobacterium szulgai* osteomyelitis in AIDS. *Med Mal Infect.* 1996 ; 26 : 674–675.
- 23) Tortoli E, Besozzi G, Lacchini C, et al.: Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*: case report and review of the literature. *Eur Respir J.* 1998 ; 11 : 975–977.

—————Original Article—————

ANALYSIS OF THE CLINICAL FEATURES OF PULMONARY DISEASE
CAUSED BY *MYCOBACTERIUM SZULGAI*

— A Review of 12 Cases over 10 Years and the Utility of Drug-Susceptibility Testing —

¹Yumiko SASAKI, ¹Katsuhiro SUZUKI, ²Kazunari TSUYUGUCHI, ²Shiomi YOSHIDA,
³Motohisa TOMITA, ²Masaji OKADA, and ¹Seiji HAYASHI

Abstract [Subjects & Methods] We reviewed the patient characteristics, radiological findings, treatments, and clinical outcomes in 12 cases of pulmonary *Mycobacterium szulgai* disease diagnosed at our hospital from April 1998 to March 2008. In addition, drug susceptibility testing of the causative isolates was performed with several antibiotics, including clarithromycin (CAM) and rifampicin (RFP), using BrothMIC NTM®.

[Results] The patients included 10 men and 2 women, with a mean age of 57.2 years. Among them, 10 were smokers, 5 previously had pulmonary tuberculosis, 3 had a history of gastric ulcers, and 1 had a history of esophageal cancer surgery. All patients had been previously treated with various chemotherapeutic regimens. Six of them were treated with chemotherapy, including CAM, and they improved both radiologically and bacteriologically. The minimal inhibitory concentration of CAM for all the strains tested was less than 0.25 µg/mL, which is the likely critical concentration for clinical efficacy of CAM. The present study suggested that, in

addition to smoking and a history of pulmonary tuberculosis, gastroesophageal disorders were relevant underlying conditions in patients with pulmonary *M. szulgai* disease.

[Conclusion] Chemotherapeutic drugs, including CAM, are clinically and bacteriologically effective for pulmonary *M. szulgai* disease.

Key words : Nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium szulgai*, BrothMIC NTM, Gastroesophageal disorders, Clarithromycin

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Clinical Research Center, ³Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Katsuhiro Suzuki, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591–8555 Japan. (E-mail: ksuzuki@kch.hosp.go.jp)