

第88回総会教育講演

II. 迅速発育菌感染症の治療と予後

田中 栄作

要旨：抗酸菌のなかで、固形培地上の純培養で、7日以内に肉眼観察可能な成熟集落に達する菌を迅速発育菌（RGM）と定義している。RGMは慢性の肺感染症、皮膚・軟部組織感染症、リンパ節炎、全身播種型感染症などの起炎菌となる。70菌種以上が報告されているが、80%以上の感染症は*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*による。治療においては、いずれの菌種もクラリスロマイシン（CAM）が基幹薬となる。CAM単剤治療を行うと耐性化し、その後の治療に非常に難渋することになる。必ず多剤併用療法を行うことが重要であり、治療の正否は、CAMと組み合わせる薬剤の有無と、どれだけ長期間使用できるかにより大きく左右される。*M. fortuitum*は、CAMに加えてニューキノロン、アミノグリコシド、ST合剤、doxycyclineなどの感受性率が高く、迅速発育菌による感染症の中では比較的予後良好である。一方、*M. abscessus*症治療におけるCAMの併用薬としては、カルバペネム、セフェム系薬、アミノグリコシド、ニューキノロンなどの中から、感受性のある薬剤を組み合わせ使用する。注射薬の長期投与が実際には困難であり、*M. abscessus*症の治療は大変困難である。

キーワード：迅速発育菌，分類，診断，治療

はじめに

純培養時に7日以内にコロニーを形成する菌種を迅速発育菌と定義している。Runyon分類のIV群に分類される。2011年時点で全非結核性抗酸菌（NTM）139菌種中の、約半数の70菌種を占めており、その半数は2000年以降に新菌種として認定されたものである¹⁾。

2005年の全国調査報告では、非結核性抗酸菌症の中で、*M. avium* complex（MAC）、*M. kansasii*に次いで頻度の高い感染症である²⁾。当院は奈良県北部を医療圏とする850床の結核病棟を有しない急性期病院であるが、2009年からの4年間で、1925件の抗酸菌陽性検体のうち、*M. tuberculosis*が10.2%、NTMが89.8%を占めていた。症例数でみると、結核症が106例であったのに対して、NTMの中で診断基準を満たした症例数は332例と結核症の3倍であり、NTM症の中では、MAC症が297例（89.5%）、迅速発育菌感染症が12例（うち*M. abscessus*症が5例）、*M. kansasii*症が4例を占めていた（図1）。近年、徐々に*M. kansasii*症が減少しているのに対して、迅速発育

菌感染症の割合は増加傾向であった。

MAC症、*M. kansasii*症は、病態、治療法、治療効果・予後などが次第に明らかとなり、2007年のATS/IDSAのガイドライン、2012年の日本結核病学会のガイドラインにおいても、標準的な治療法が推奨されているのに対して、迅速発育菌感染症については、診断基準、病態、治療法、治療効果・予後いずれも不明確な点が多い³⁾。症例数が限られていることもあって多数例を含む報告が少

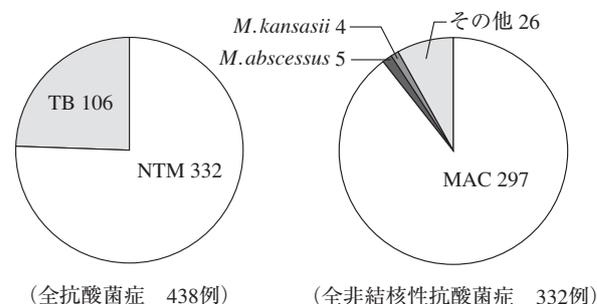


図1 抗酸菌症例頻度（天理 2009-2012）

なく、臨床上的エビデンスが乏しいことが要因と考えられる。このような状況の中で、ATS/IDSAのガイドラインでは迅速発育菌感染症の治療に当たって、①species levelまで菌種を同定すること(表1)、②contaminationが多いため、診断基準を満たした症例を治療対象とすること、③薬剤感受性検査に基づいて複数の治療薬を選択すること、④治療期間・予後は、菌種・感染部位により異なること、の4点に留意することが重要と記載されている。本稿では、2002年以後この10年間の当院での迅速発育菌検出例を上記の観点から再検討し、迅速発育菌感染症診療の現状での問題点について考察する。

検体の採取と同定に関する問題点

迅速発育菌は、肺感染症、皮膚・軟部組織感染症、全身播種型感染症、手術部位感染症、血流感染症など、様々な部位の感染症の起原因菌として報告されている。従って検体も、喀痰、血液、膿、肺組織や皮膚組織など多岐にわたっている。迅速発育菌の至適発育温度は30℃であり、通常検査室で施行されている37℃での抗酸菌培養では発育しない場合がみられる。従って、ATS/IDSAガイドラインでは、皮膚・軟部組織からの検体については、30℃と37℃での培養を推奨している³⁾。

当院の検査室の抗酸菌同定手順としては、まずキャピリアTB®試験を施行し、陰性の場合にはPCR検査(コバスTaqMan MTB®)、それが陰性の場合にはマイクロプレートハイブリダイゼーション法(DDHマイコバクテリア®)を施行している。DDHマイコバクテリア®では、迅速発育菌の中で*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*の4菌種が同定可能である。その中で*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*の3菌種で迅速発育菌感染症の起原因菌の約80%を占めると報告されている。

2002年以降、当院で迅速発育菌が陽性であった163症例中、7症例(4.3%)ではDDHマイコバクテリア®で同定不能という結果(36症例は未同定)であった。ATS/IDSAのガイドラインでは、species levelまでの同定を推奨しているが、一般の検査室ではこれ以上の検査は困難である。専門の研究施設では遺伝子のシーケンス解析による同定が施行されている。通常は16S rRNA遺伝子の特定領域あるいは全体の配列を解析し、データベースと比較して同定する。ただし、相同性の高い菌種間では16S rRNA遺伝子の解析だけでは区別がつかず、さらに*hsp65*, *rpoB*などのハウスキーピング遺伝子の解析が必要となる¹⁾。2011年時点で迅速発育菌だけで70菌種が報告され、以後も次々に新菌種が報告されていること、分類法の変更が相次いだことなどから、species levelまでの同定を全検体で施行することは、時間的にも経済的にも負担が大きい。ただし、*M. abscessus* subsp. *abscessus*(従来の*M. abscessus*)と、*M. abscessus* subsp. *bolletii*(従来の*M. massiliense*と*M. bolletii*)の鑑別は、後述の薬剤耐性機構、治療予後に大きな違いがあるため、一般臨床上也重要である^{4)~6)}。現状では複数の遺伝子のシーケンス解析による鑑別が通常なされているが、一般病院で可能な簡便な検査法の導入が必要と考えられる。

診断基準の問題点

(当院の迅速発育菌感染症の現状)

当院では、2002年以降、192症例の検体から迅速発育菌が検出された。図2に検出症例とその中で診断基準を満たした症例数を示した。検出例数では*M. fortuitum*が約50%を占めるが、診断基準を満たす症例数では*M. fortuitum*13例と*M. abscessus*が12症例、*M. chelonae*が8症例と上位3菌種で全症例数の91.7%を占めていた。な

表1 迅速発育菌の分類 6 major groupsの主要起原因菌

非色素産生菌種	
1. <i>M. fortuitum</i> group	
	<i>M. fortuitum</i>
	<i>M. peregrinum</i>
	<i>M. houstonense</i> , <i>M. porcinum</i> (以前の <i>M. fortuitum</i> third biovariant complex)
2. <i>M. chelonae</i> / <i>M. abscessus</i> group	
	<i>M. chelonae</i>
	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> (以前の <i>M. abscessus</i>)
	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (以前の <i>M. massiliense</i> , <i>M. bolletii</i>)
3. <i>M. mucogenicum</i> group	
	<i>M. mucogenicum</i> (以前の <i>M. chelonae</i> -like organism)
4. <i>M. mageritense</i> / <i>M. wolinskyi</i> group	
色素産生菌種 (病原性は低い)	
5. <i>M. smegmatis</i> group	
	<i>M. smegmatis</i>
6. Early pigmented rapidly growing mycobacterium	

お、*M. abscessus*以外の菌種の診断基準は確立していないため、*M. abscessus*の診断基準を他の菌種についても使用した(表2)。

各菌種ごとにみると、検出例数、診断基準を満たす症例数として最も多い*M. fortuitum*は、72例中、喀痰で1回のみの検出例が59例(81.9%)とほとんどを占め、ついで気管支鏡で1回のみの検出した例数が5例と、9割近くの症例が混入あるいはcolonizationと考えられた(図3)。気管支鏡検査での検出例は、現状の*M. abscessus*の診断基準を満たすが、いずれも肺癌の術前検査や間質性肺炎のため施行した気管支鏡検査で偶然1回だけ検出された例であり、術後の肺組織検査で肉芽腫に該当する病変は認められなかった。*M. fortuitum*症の診断においては慎重に判断する必要がある。*M. abscessus*は18例中、喀痰から2回以上繰り返し検出される症例が12例と3分の2を占めており、混入あるいはcolonizationが少ない菌種であることが示唆される。*M. chelonae*はその中間的な結果であった。なお、皮膚感染症はすべて*M. chelonae*症であった。これらの結果は、同じ迅速発育菌であっても、菌種ごとに病態が異なることを示唆している。診断基準についても同一基準でよいのかという点も含めて、多施設での検討が今後必要と考えられる。

迅速発育菌の薬剤感受性検査における問題点

2007年のATS/IDSAガイドラインにおいて、治療に当

たっては薬剤感受性検査の結果に基づいて、複数の薬剤を選択し併用することが推奨されている³⁾。問題となるのは、その方法である。わが国では非結核性抗酸菌症の薬剤感受性キットとして、プロスミックNTMが市販されているが、7H9で37℃培養するプロスミックNTMは迅速発育菌検査には用いることができない。米国臨床検査標準委員会(CLSI)は、Ca, Mgイオン濃度を補整したミューラーヒントンプロスを用い、30℃で培養し、3日後に判定する方法を推奨している(表3)⁷⁾。ただし、clarithromycin(CAM)感受性については、3日目に感受性と判定した場合は、培養を延長して14日目にも判定する必要がある。3日目に耐性であれば、23S rRNA遺伝子の変異による耐性であり、3日目に感受性でも14日目に耐性であれば、*erm*遺伝子の誘導による耐性と推測することができる¹⁾⁵⁾。*erm*遺伝子は、少なくとも10種類の迅速発育菌種に存在することがこれまでに報告されている。頻度の高い菌種では、*M. fortuitum*と*M. abscessus*に存在するが、*M. chelonae*には存在しない。ただし*M. abscessus*

表2 *M. abscessus*症の診断基準(ATIS/IDSA 2007)

- 喀痰培養陽性 2回
- 気管支洗浄あるいは気管支肺胞洗浄液培養陽性 1回
- 肺生検組織で、肉芽腫あるいは抗酸菌染色陽性 + 喀痰培養陽性 1回
- 血液、リンパ節、膿、皮膚・皮下組織などの培養陽性

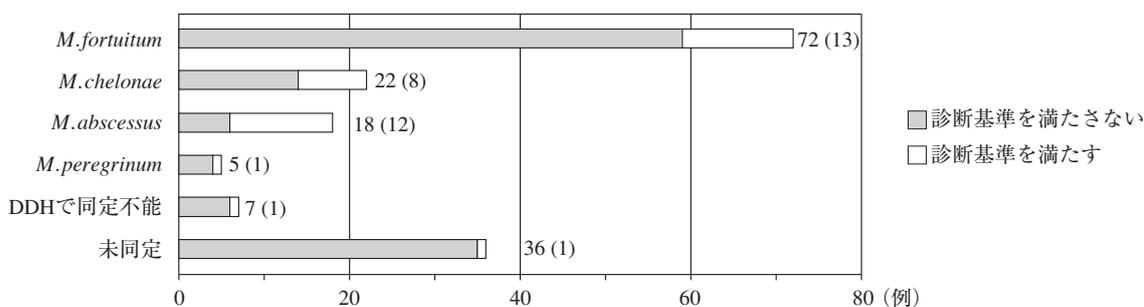


図2 RGM 検出症例数(天理 2002-2012)

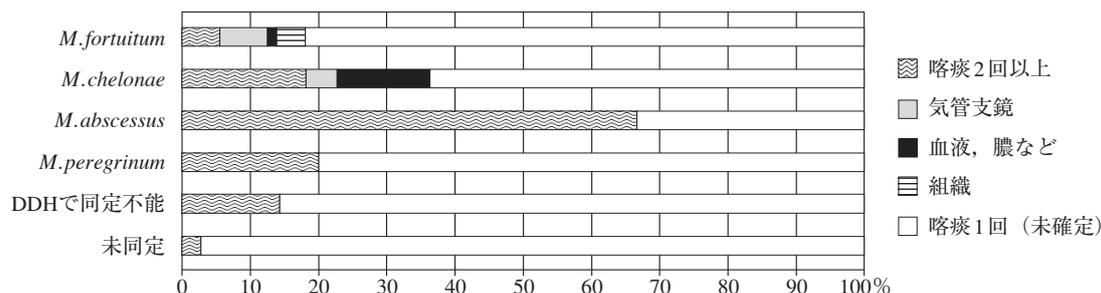


図3 RGM 検出検体(天理 2002-2012)

表3 Break Point MIC for RGM (CLSI 2011)

	Susceptible	Intermediate	Resistant
AMK (amikacin)	≤16	32	≥64
CXT (cefoxitin)	16	32-64	128
CPFX (ciprofloxacin)	1	2	4
CAM (clarithromycin)	2	4	8
DOXY/MINO (doxycycline/minocycline)	1	2-4	8
IPM (imipenem)	4	8-16	32
LZD (linezolid)	8	16	32
MFLX (moxifloxacin)	1	2	4
ST (sulfamethoxazole trimethoprim)	2/38		4/76
TOB (tobramycin)	2	4	8

subsp. *abscessus* のなかには、T/C polymorphismによりマクロライド耐性が誘導される菌株と、誘導されない菌株が存在する。*M. abscessus* subsp. *bolletii* には *erm* (41) 遺伝子が欠損し耐性が誘導されない菌株が存在することが報告されている⁸⁾。

薬剤感受性の結果に基づいて、複数の薬剤を選択することが推奨されているが、感受性のある内服薬が比較的多い *M. fortuitum* group に比べて、感受性のある内服薬が乏しい *M. chelonae/abscessus* group の治療は困難である。なお isoniazid (INH) や rifampicin (RFP), ethambutol (EB) などの抗結核薬には感受性は認められない。

迅速発育菌感染症の臨床像

迅速発育菌感染症は、主に肺感染症の起因菌として報告例が多いが、他に皮膚・軟部組織感染症、骨・関節感染症、全身播種型感染症などの報告例がある。近年、院内感染、特に血流感染症 (BSI), 手術部位感染症 (SSI) などの起因菌としても報告されており、注意が必要である³⁾。当院では、診断基準を満たした36症例のうち32症例 (88.9%) が肺感染症であり、皮膚・軟部組織感染症が3症例、全身播種型感染症が1例であった。肺感染症の病像は、*M. chelonae/abscessus* group は肺 MAC 症の小結節・気管支拡張型にあたる病型が多く、*M. fortuitum* group は気管支肺炎様の浸潤影が2例、肺の基礎疾患が広範なため責任病巣が特定できない例で複数回検出され、診断基準を満たした。なお、*M. fortuitum* の肺感染症の病像は、診断基準自体が contamination や colonization のために確立されていないこともあって、不明な点が多く、今後の症例集積が必要と考えられる。全身播種型感染症は、抗 IFN γ 抗体陽性例で、*M. avium* とともに *M. fortuitum* が検出された。皮膚・軟部組織感染症は3症例ともに *M. chelonae* 症であり、糖尿病の2例、膠原病のためステロイド内服中の1例に発症がみられた。

迅速発育菌感染症の治療と予後

ATS/IDSA は、感染部位、菌種ごとに分けて治療法を

推奨している。ただし、大規模な前向き試験や比較試験がほとんどなく、大規模な後ろ向きの症例検討も少ないため、最適な治療法とその予後については確立していない。

肺感染症については、Koh らのグループによる前向きの検討が報告されている⁵⁾。CAM + ciprofloxacin (CPFX) + doxycycline (DOXY) の内服3剤に加えて、治療開始後4週間まで cefoxitin (CXT) + amikacin (AMK) の注射薬2剤を加えて1年間以上治療した結果、*M. abscessus* (*M. abscessus* subsp. *abscessus*) の25%、*M. massiliense* (*M. abscessus* subsp. *bolletii*) の88%の症例で排菌陰性化が得られた。*M. abscessus* の5%、*M. massiliense* の4%が培養3日目の判定でCAM耐性 (23S rRNA 遺伝子の変異) であった。両群の治療結果の有意な差異は、*M. abscessus* は、*erm* (41) 遺伝子の誘導がみられ、14日目の判定では耐性化していたのに対して、*M. massiliense* では *erm* (41) 遺伝子の欠損が認められ、14日目の判定でも感受性であったことによると考察されている。Harada らの後ろ向き症例検討では、*M. abscessus* (*M. abscessus* subsp. *abscessus*) の31%、*M. massiliense* (*M. abscessus* subsp. *bolletii*) の50%の症例で排菌陰性化が得られた⁶⁾。治療期間は確立していないが、排菌陰性化後12カ月以上の継続が推奨されている³⁾。

他の菌種については、症例数がきわめて少ないこともあり、治療法は確立していない。*M. chelonae* 症は、*M. abscessus* 症に準じた治療法が推奨されている。*M. chelonae* では *erm* 遺伝子の誘導は報告されておらず、*M. abscessus* よりも良好な治療効果が期待できる。*M. fortuitum* は、*in vitro* において、CPFX, ST 合剤, DOXY, CAM などの複数の内服薬に感受性であり、実際の治療においても中から3剤を組み合わせ使用することが推奨されている³⁾。なお、*M. fortuitum* も *erm* (39) 遺伝子の誘導によるCAM耐性化の機序が報告されており注意が必要である¹⁾。

当院の診断確定症例では、肺 *M. abscessus* 症12例中、5例は無治療 (うち2例は自然に排菌消失し4年と8年再発なし、2例は排菌持続するも増悪がきわめて緩徐なた

め無治療で経過観察，他の1例は診断直後にクモ膜下出血のため死亡。治療を施行したのは7例（1例は排菌消失し治療終了後2年再排菌なし，2例はいったん排菌消失するも再発，4例は排菌陰性化せず病状悪化し死亡）。肺 *M. chelonae* 症5例中，3例は無治療（増悪ないまま4年，6年，3年），2例は治療（1例は合併するMAC症の治療で排菌消失後1年経過，1例はAMK+CAM+ST+feropenem (FRPM) により排菌消失後5年再発なし）。皮膚・軟部組織感染症の *M. chelonae* 症の3例は，CAM+LVFX or CAM+FRPM+minocycline (MINO) の内服6～12カ月の治療で治癒している。肺 *M. fortuitum* 症の3例はいずれも，無治療で自然に軽快がみられ排菌も消失した。全身播種型 *M. fortuitum* 症は，*M. avium* と合併していたため，RFP+EB+CAM+imipenem (IPM) +AMKで菌陰性化し改善している。このように，菌種ごと，感染部位ごとに，治療効果，予後が異なることが示唆される。今後，多施設での症例の集積が必要と考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr: Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clin Microb Rev. 2012 ; 25 : 545-582.
- 2) 坂谷光則：非定型抗酸菌症. 結核. 2005 ; 80 : 25-30.
- 3) 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.
- 4) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med. 2011 ; 183 : 405-410.
- 5) Choi G-E, Shin SJ, Won C-J, et al.: Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med. 2012 ; 186 : 917-925.
- 6) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al.: Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. J Clin Microbiol. 2012 ; 50 : 3556-3561.
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2011. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved standard, second edition. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
- 8) Bastian S, Veziris N, Roux AL, et al.: Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by *erm* (41) and *rrl* sequencing. Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 775-781.
- 1) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr: Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clin