

## ●症 例

## 培養条件変更によって検出できた

*Mycobacterium malmoense*による肺感染症の1例

尾下 豪人 井上亜沙美 佐野 由佳  
吉岡 宏治 池上 靖彦 山岡 直樹

要旨：69歳男性。2型糖尿病を発見され、全身精査中に両肺上葉の空洞影を指摘された。喀痰から *Mycobacterium malmoense* が検出され、陰影悪化がみられたため、当院を受診した。リファンピシン (rifampicin : RFP), エタンブトール (ethambutol : EB), クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の併用によって炎症所見と画像所見は改善し、喀痰培養で抗酸菌は検出されなくなった。下気道検体を小川培地で37°C, 8週間培養したが検出できなかったため、喀痰を28°Cで12週間培養したところ *M. malmoense* を検出し得た。抗酸菌培養においては菌種に応じた培養条件の選択が重要である。

キーワード：*Mycobacterium malmoense*, 非結核性抗酸菌, 多剤併用療法, 低温延長培養  
Nontuberculous mycobacteria, Combination chemotherapy,  
Additional culture under low-temperature conditions

## 緒 言

*Mycobacterium malmoense* は、1977年にRunyon分類のGroup IIIに属する新菌種として初めて報告された<sup>1)</sup>。英国、スウェーデン、フランスなどで本菌による感染症が多く報告されているが<sup>2)3)</sup>、日本からは数例の報告があるのみである<sup>4)~6)</sup>。我々は両肺の空洞影で発見され、多剤併用療法が奏効した肺 *M. malmoense* 感染症の1例を経験した。わが国での報告が少ない稀少菌種による肺感染症であることに加え、培養条件の重要性を示す教訓的な症例だったため報告する。

## 症 例

患者：69歳、男性。

主訴：湿性咳嗽。

現病歴：20XX-1年12月から倦怠感、食欲不振、湿性咳嗽を自覚し、20XX年1月末にA病院内科を受診した。コントロール不良の2型糖尿病 (HbA1c 10.5%) を指摘され、インスリン強化療法が開始された。全身精査で施行された胸部単純X線写真、胸部CTで両肺上葉に空洞

影を指摘された。肺結核を疑われ、喀痰検査が行われたが、抗酸菌塗抹は陰性、結核菌群PCRは陰性だった。後日、複数回の喀痰検体で抗酸菌培養 (液体培地) が陽性となり、質量分析で *M. malmoense* と同定された。湿性咳嗽が悪化し、3月の胸部単純X線写真で両肺の陰影増強がみられたため、当院を紹介され、受診した。

既往歴：アルコール性膵炎 (50歳頃)。

家族歴：両親とも糖尿病。

アレルギー歴：なし。

生活歴：喫煙は10本/日を50年間 (69歳まで)。飲酒は日本酒2合/日。職業は定年まで営業職。現在は農業。

入院時身体所見：身長164cm, 体重48kg, 体温37.7°C, 血圧134/73mmHg, 脈拍76回/分・整, 呼吸数16回/分, SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)。胸部聴診では両上肺野で呼吸音減弱。心雑音なし。腹部、四肢に異常所見なし。

初診時検査所見 (Table 1)：白血球数は5,900/μLと基準値内だった。CRPは2.1mg/dL, 血沈は71mm/hrと炎症反応の亢進を認めた。

初診時画像所見：胸部単純X線写真では、両上肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。胸部単純CTでは両肺上葉に空洞影、周囲の浸潤影を認めた (Fig. 2)。

臨床経過：前医で *M. malmoense* が複数回検出されていたため、同菌による肺感染症が疑われた。しかし、非結核性抗酸菌症としては比較的急速な悪化を認めており、アスペルギルス属の合併感染や悪性腫瘍合併の可能性も考えられたため、入院にて気管支鏡検査を行った。

連絡先：尾下 豪人

〒730-0822 広島県広島市中区吉島東3-2-33

国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 19 Sep 2023/Accepted 11 Dec 2023)

Table 1 Laboratory blood data on first visit

Hematology		Biochemistry and serology			
WBC	5,900/ $\mu$ L	TP	6.6 g/dL	CRP	2.1 mg/dL
Neu	67.6%	Alb	3.3 g/dL	$\beta$ -D-glucan	<3.1 pg/mL
Lym	20.9%	AST	14 U/L	Anti- <i>Aspergillus</i> IgG	<1.4
Mono	9.0%	ALT	6 U/L	Anti-MAC ab	<0.5 U/mL
Eos	1.5%	LDH (IFCC)	193 U/L	T-SPOT <sup>®</sup> .TB	(-)
Baso	1.0%	BUN	11 mg/dL	CEA	4.3 ng/mL
RBC	$355 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cre	0.7 mg/dL	CYFRA	2.5 ng/mL
Hb	11.6 g/dL	Na	136 mmol/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Ht	34.9%	K	5.0 mmol/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
Plt	$26.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	101 mmol/L		
ESR	71 mm/hr	HbA1c	7.2%		

ESR: erythrocyte sedimentation rate.



Fig. 1 Chest radiograph revealed cavitary shadows in the bilateral upper lung fields.

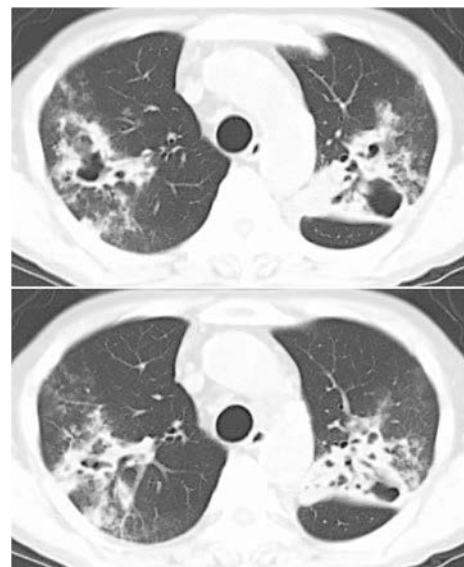


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) showed cavitary lesions and consolidation around them in the upper lobes of both lungs.

内腔観察では潰瘍性病変，腫瘍性病変は認めず，気管支粘膜の萎縮もみられなかった．左B<sup>1+2</sup>および右B<sup>2</sup>に白色粘稠痰の貯留を認め，吸引回収するとともに両部位から擦過，気管支洗浄を行った．気管支洗浄液の抗酸菌塗抹が陽性だったため，前医での検出歴から肺 *M. malmoense* 感染症としてリファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg/日，エタンブトール (ethambutol : EB) 625 mg/日，クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 800 mg/日による内服治療を開始した (Fig. 3)．擦過，気管支洗浄液の細胞診は陰性であったため悪性腫瘍は否定的だった．また，気管支洗浄液の真菌培養は陰性であり，追加提出した血清アスペルギルス IgG 抗体も陰性だったため，アスペルギルス感染も否定的だった．薬剤の有害事象はみられなかったため退院とし，外来で治療を継続した．初診時喀痰と気管支洗浄液は小川培地を用いて通常条件 (37°C，8週間) で培養されたが，コロニーの発育を認めなかった．そのため，第41病日に採取した喀痰を28°Cと

37°Cで長期培養したところ，それぞれ9週間目，12週目にコロニーの発育を認めた．菌株の質量分析では *M. malmoense* と判定された．途中，慢性硬膜化血腫による他院入院のため休薬期間はあったが，RFP，EB，CAMを継続したところ，湿性咳嗽は軽快し，血沈やCRPも低下した．第177病日の胸部CTでは両肺上葉の空洞影，浸潤影の消退を認めた．第79病日，第149病日の喀痰は28°C，12週の培養でも抗酸菌が検出されなかった．プロスミック NTM を用いた薬剤感受性試験の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) は RFP が 0.25  $\mu$ g/mL，EB が 2  $\mu$ g/mL，CAM が 0.03  $\mu$ g/mL 以下であった．

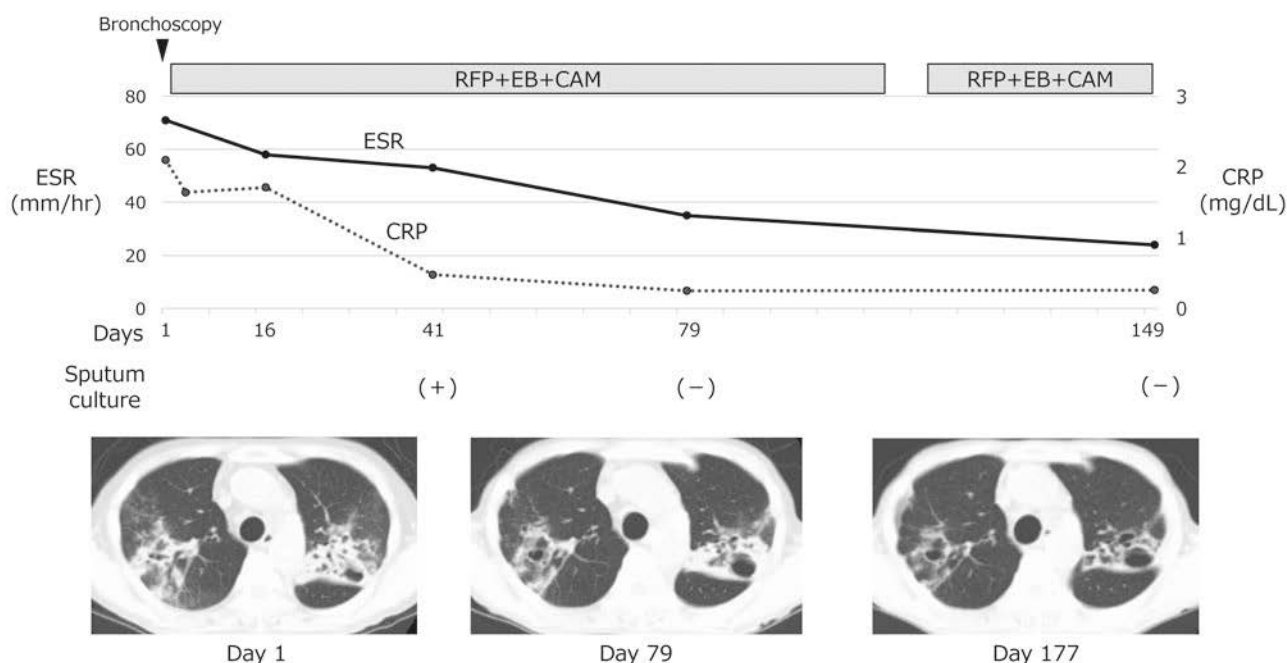


Fig. 3 Clinical course. After starting multidrug therapy, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) decreased, and the shadows on chest CT scan also disappeared. RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin.

## 考 察

わが国ではまだ報告例の少ない *M. malmoense* による肺感染症であった。 *M. malmoense* は肺結核に類似した空洞を呈する肺感染症を起こし、わが国での報告例は少ないが、北欧や英国では比較的多く報告されている<sup>2)3)</sup>。肺 *M. malmoense* 症に対する治療として、エビデンスレベルは低いものの、RFP, EB, マクロライド [CAMあるいはアジスロマイシン (azithromycin: AZM)] の他、モキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX), クロファジミン (clofazimine: CFZ) から薬剤感受性試験の結果を参考にして3剤以上を選択すること、有空洞例や重症例ではアミカシン (amikacin: AMK) 点滴の併用も検討されること、菌陰性化後1年間の治療期間が推奨されている<sup>7)8)</sup>。

本症例ではアメリカ臨床検査標準化委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) に準拠したプロスミック SGMは検討できていないが、プロスミック NTMで感受性が良好だったRFP, EB, CAMを投与し、培養陰性を2回確認できた。AMK点滴の追加も検討したが、治療経過が良好であったため、3剤治療を継続した。連続3回の培養陰性である菌陰性化を確認できれば、菌陰性化から1年間の投薬継続を予定している。

*M. malmoense* 検出における培養条件についても考察する。前医では液体培地を用いた培養で同菌が容易に検

出されていたが、当初はその情報が当院の細菌検査室に共有できておらず、小川培地を用いた通常条件の培養では検出ができなかった。改めて採取した喀痰検体を低温で長期培養したところ、9週目で検出することができた。

抗酸菌用培地には液体培地と固形培地があり、前者は感度と迅速性に優れている<sup>9)</sup>。後者としてわが国では小川培地が広く用いられており、液体培地と比べて感度と迅速性で劣るものの、コロニー性状を目視できるため重複感染を診断できる利点がある<sup>9)10)</sup>。また、抗酸菌は菌種によって至適発育温度が異なり、遅発育菌の多くは35~37℃だが、迅速発育菌や *M. marinum* などは28~30℃と比較的低温とされている<sup>11)12)</sup>。 *M. malmoense* の至適培養温度は30℃で、分離培養に8~12週を要する菌株もあるとされており<sup>9)</sup>、比較的低温で長期培養が必要な菌種であったために、初回培養で検出できなかったと考えられる。抗酸菌培養においては検出目的菌に合わせた培養条件の選択が重要であることを痛感した症例であった。

我々が検索し得た限り、わが国からは過去に3例の肺 *M. malmoense* 症の報告があり<sup>4)~6)</sup>、本症例を加えた4例の概要を Table 2 に提示する。画像所見では4例中3例で空洞病変を呈していた。治療については、4例中2例は手術療法のみで寛解が得られており、比較的限局した肺 *M. malmoense* 症に対しては積極的な手術療法を検討すべきかもしれない。

**Table 2** Previous reports of pulmonary *Mycobacterium malmoense* disease in Japan

No.	Age	Sex	Smoking history	Underling disease	Symptom	Chest radiographic findings	Treatment	Outcome	Reference no.
1	60	M	yes	pneumoconiosis, alcoholic liver injury	malaise, weight loss	cavity, granular shadow, bronchodilatation	RFP, EB, CAM	improve	4
2	45	M	yes	COPD	none	cavity, nodular shadow	surgery	improve	5
3	68	F	ND	none	cough, fever	atelectasis, infiltration shadow	surgery	improve	6
4	69	M	yes	diabetes mellitus	cough	cavity, infiltration shadow	RFP, EB, CAM	improve	our case

ND: not described, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin.

質量分析を用いた菌種同定の普及によって、稀少菌種が同定される機会は増えている。抗酸菌は菌種によって培養条件や感受性抗菌薬などが異なるため、稀少菌種による肺感染症に対しては、国内外の文献から最新の知見を収集して診療にあたる必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

### 引用文献

- Schröder KH, et al. *Mycobacterium malmoense* sp. nov. Int J Syst Bacteriol 1977; 27: 241-6.
- Grange JM, et al. Bacteriologically confirmed non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in south east England: a recent increase in the number of cases. Arch Dis Child 1995; 72: 516-7.
- Moore JE, et al. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. BMC Public Health 2010; 10: 612.
- 熊本光孝, 他. *Mycobacterium malmoense*による肺感染症の1例. 日呼吸会誌 2005 ; 43 : 454-8.
- Ohno H, et al. The first surgical treatment case of pulmonary *Mycobacterium malmoense* infection in Japan. Intern Med 2008; 47: 2187-90.
- 鈴木仁之, 他. 血中CA19-9およびSLXの上昇を伴った*Mycobacterium malmoense*による閉塞性肺炎の1例. 日呼外会誌 2013 ; 27 : 778-81.
- Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017; 72 (Suppl 2): i11-64.
- Lange C, et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Lancet Infect Dis 2022; 22: e178-90.
- 日本結核・非結核性抗酸菌症学会編. 抗酸菌検査ガイド2020. 東京：南江堂. 2020.
- 尾下豪人, 他. 多剤併用療法を行った*Mycobacterium intracellulare*と*M. abscessus* subsp. *abscessus*の重複感染例. 日呼吸会誌 2024 ; 13 : 14-7.
- 長谷川雄一, 他. 低温培養を追加し診断に至った播種性皮膚*Mycobacterium chelonae*感染症の1例. 感染症誌 2023 ; 97 : 146-52.
- 鹿住祐子, 他. 非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium chelonae chemovar niacinogenes*) による院内感染事例の発生と拡大原因の考察. 感染症誌 2013 ; 87 : 424-30.

## Abstract

**A case of pulmonary infection caused by *Mycobacterium malmoense* cultured by changing the culture conditions**

Hideto Oshita, Asami Inoue, Yuka Sano, Koji Yoshioka,  
Yasuhiko Ikegami and Naoki Yamaoka

Department of Respiratory Medicine, Federation of National Public Service  
and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

A 69-year-old man with diabetes mellitus was found to have cavitary shadows in the upper lobes of both lungs during a systemic examination. *Mycobacterium malmoense* was detected in his sputum, and he visited our hospital because the shadows deteriorated. Rifampicin, ethambutol, and clarithromycin were successfully administered, and the inflammatory and imaging findings improved. His lower respiratory tract specimen was cultured in Ogawa medium at 37° C for 8 weeks, with no detection of any pathogens. His sputum was then cultured at 28° C for 12 weeks, and *M. malmoense* was detected in it. In mycobacterial culture, it is important to select the appropriate culture conditions for the species in question.