

[症 例 報 告]

Mycobacterium mageritense による胃がん術後創部感染の一例

米谷正太¹⁾・鹿住裕子²⁾・荒木光二¹⁾・広井愛美¹⁾・奥山貴洋¹⁾・井田陽子¹⁾

牧野 博¹⁾・高城靖志¹⁾・大藤弥穂¹⁾・大西宏明³⁾・渡邊 卓¹⁾³⁾

¹⁾ 杏林大学医学部付属病院臨床検査部

²⁾ 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部

³⁾ 杏林大学医学部臨床検査医学教室

(平成 25 年 4 月 3 日受付, 平成 25 年 5 月 1 日受理)

66 歳, 男性。胃がん切除術後, 発熱が持続のため術創感染を疑い, 腹腔ドレナージ術が施行された。採取されたドレナージ排液, 手術創部膿の培養検査により, 培養 48 時間後に微小コロニーの発育が認められ, Ziehl-Neelsen 染色を実施したところ抗酸性に染まることを確認した。DDH 法では同定不能であり, 16S rRNA 遺伝子, *rpoB*, *hsp65* の塩基配列解析により *Mycobacterium mageritense* と判定した。薬剤感受性検査では, フルオロキノロン系抗菌薬や linezolid を除き, 高い MIC を示した。手術創部は迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) 感染の好発部位となり得るため, RGM を念頭におき検査を進める必要がある。本症例は, 主に外科的処置が奏功したと推測されるが, 本菌は通常抗結核薬やマクロライド系抗菌薬に対し耐性を示すという特徴を有するため, 遺伝子解析を用いた正確な菌種同定と共に薬剤感受性検査を実施することが必要である。

Key words: *Mycobacterium mageritense*, 迅速発育抗酸菌, 術後創部感染

序 文

Mycobacterium mageritense は, 1997 年に Domesnech らにより *M. smegmatis* group から独立し, 新菌種として報告された Runyon の分類 IV 群の迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) の一種である¹⁾。RGM は土壌や水中などの環境中に存在する菌であるが, 局所的な皮膚軟部組織感染症を引き起こすことが知られている²⁾³⁾。

今回, 我々は胃がん術後の手術創より *M. mageritense* を検出した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 66 歳, 男性。

主訴: 倦怠感, 発熱。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 胃がんに対して, 他院で幽門側胃切除術を施行後, 発熱が持続したため精査目的で 20xx 年 6 月 1 日に当院入院となった。

入院時体温は 37.7℃ であり, 術創部に滲出液が認められた以外には明らかな感染所見は認めなかった。血液検査では CRP が 7.0 mg/dl と高値であったが, WBC ($8.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$) を含め, 他に特記すべき異常値はなかった。

経過: 術創部感染を疑い, 入院 2 日目に腹腔ドレナージ術を施行した。直後から vancomycin (VCM) 1 g×2/日の抗菌薬療法を開始したが, 発熱炎症反応の鎮静化は認められなかった。腹腔内のグラム陰性桿菌や嫌気性菌の関与が疑われたため, 術後 5 日目から meropenem (MEPM) 0.5 g×3/日に変更された。

その後, 入院 2 日目に採取されたドレナージ排液および手術創部膿から RGM が検出されたため, moxifloxacin (MFLX) 400 mg/日を 4 日間, clarithromycin

著者連絡先: (〒181-8611) 東京都三鷹市新川 6-20-2

杏林大学医学部付属病院臨床検査部

米谷正太

TEL: 0422-47-5511 (内線 2805)

FAX: 0422-47-5651

E-mail: yonetani@ks.kyorin-u.ac.jp

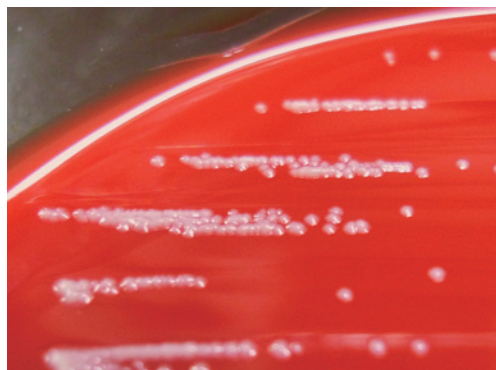


図1. 培養72時間後のヒツジ血液寒天培地（栄研化学）におけるコロニー像

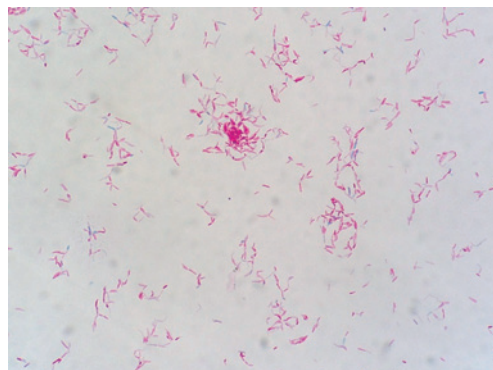


図3. 分離菌の Ziehl-Neelsen 染色像（×1000）

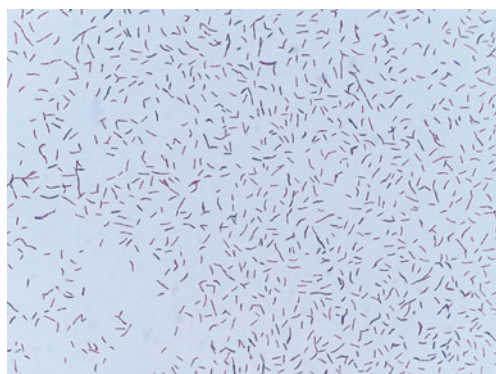


図2. 分離菌のグラム染色像（×1000）

(CAM) 200 mg×2/日と levofloxacin (LVFX) 500 mg/日を4日間併用経口投与が行われた。7月10日に提出された手術創部膿、8月2日の腹腔ドレナージ液からも再度RGMが検出されたが、その後抗菌薬療法は実施されず、継続的に創部洗浄を行うことで症状は徐々に改善した。以後、これらの検体から同菌は検出されず、経過観察のため前医に転院した。

微生物学的検査

1. 塗抹検査：入院2日目に提出された腹腔ドレナージ排液、手術創部膿に対して、グラム染色（フェイバーG「ニッスイ」：日水製薬）を実施したところ、細菌は認められなかった。

2. 分離培養：ヒツジ血液寒天培地（血寒：栄研化学）、チョコレート寒天培地（チョコ寒：日本BD）、TGC液体培地（TGC：日水製薬）を用いて35℃、好気条件下で培養を実施した。培養48時間後、血寒およびチョコ寒に微小コロニーの発育が認められ、TGC

では、空気に触れる液面上部のみに混濁が認められた。培養72時間後 corynebacterium 様の白色コロニーが観察された（図1）。

3. 同定検査：コロニーのグラム染色を実施したところ、グラム陽性に染まる菌と染まらない桿菌が混在していたため抗酸菌を疑った（図2）。追加検査として Ziehl-Neelsen 染色を実施し、抗酸性に染まることを確認した（図3）。この時点でRGMの可能性が高いと担当医に報告を行った。

DNA-DNA hybridization 法（DDH マイコバクテリア：極東製薬）による同定検査では同定不能であったため、追加検査として16S rRNA 遺伝子、*rpoB*、*hsp65* 遺伝子の塩基配列解析を行った。16S rRNA 遺伝子では、*M. mageritense* および *M. perigrinum* に100% (429/429) の相同性を示した。*rpoB* および *hsp65* の相同性は、*M. mageritense* とはそれぞれ100% (306/306), 99.5% (434/436) であったが、*M. perigrinum* とは *rpoB* で97% (298/306), *hsp65* で97% (403/416) と低く、*M. mageritense* 以外に99%以上の相同性を認めた菌種がなかったため、本菌を *M. mageritense* と判定した。

4. 薬剤感受性検査：薬剤感受性検査は薬剤感受性キットプロスミックNTM（極東製薬）を用いて streptomycin (SM), ethambutol (EB), kanamycin (KM), rifabutin (RBT), rifampicin (RFP), LVFX, CAM, ethionamide (TH), amikacin (AMK) 9薬剤に対してMICを測定し、また追加試験としてEtest（シスメックスバイオメュー）を用いてLVFX, ciprofloxacin (CPFX), MFLX, CAM, AMK, tobramycin (TOB), imipenem (IPM), linezolid (LZD) に対してMIC測定を実施した。結果を表1に示す。NTMの治療に使用されるRFP, EBやCAM, AMK, IPMなどに対

して高い MIC を示し, LVFX, CPFX, MFLX といったフルオロキノロン系抗菌薬, LZD に対しては低い MIC を示した。

考 察

M. mageritense は, Runyon 分類 IV 群に属する RGM であり, 系統発生的に *M. smegmatis* group に近縁の菌種である¹⁾。RGM は環境中に生息するが, 稀に皮膚, 軟部組織感染症や骨髄炎を惹起し, 手術後創部感染の起因为菌としては重要な位置を占める^{2)~6)}。表 2 に本症例を含む *M. mageritense* の感染症の報告例を示す^{7)~12)}。*M. mageritense* が検出された検査材

料は, 皮膚や軟部組織だけではなく, 喀痰や血液, 髄液と多岐にわたっている。本症例では腹腔ドレナージ排液や, 手術創部膿から *M. mageritense* が複数回検出されていることから, 本菌による手術後創部感染症であると判断した。手術後創部の培養検査は, *M. mageritense* を含む RGM の感染好発部位であることを念頭に検査を進める必要があると考えられる。

本菌の感染症例は稀であるが, 非結核性抗酸菌 (NTM) の治療に通常用いられる抗結核薬やマクロライド系抗菌薬に対し耐性を示すため, 正確な菌種同定が必要となる^{7)~12)}。*M. mageritense* および他の代表的な RGM の発育温度および生化学的性状を表 3 に示した。*M. mageritense* の至適発育温度は 22~45℃ であるとされるが, 本症例で検出された株は, 45℃ での発育は認められなかった。Wallace らの報告でも 45℃ での発育は菌株により異なるとされており, *M. mageritense* を同定するうえで発育温度を指標にするには注意が必要である⁸⁾。また, 本菌は色素非産生の平滑集落を形成するとされるが, この様な集落性状は他の *M. smegmatis* group の菌などにも見られ, 特異的な所見ではない¹⁾。一方, 現在我が国では抗酸菌用の生化学的性状試験キットは市販されていないため, 日常検査での生化学的性状試験実施は困難である。そのため, *M. avium/intracellulare* 以外の NTM 同定は, 一般的に核酸の相同性を利用する DDH 法を用いられるが, *M. mageritense* は菌種リストに含まれておらず, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* 等の近縁の菌種と誤同定される可能性がある。実際本症例においても, 生化学検査は施行できず, DDH 法でも同定不能であった。そのため本菌の同定には, 本症例で用いら

表 1. *M. mageritense* に対する各種薬剤の感受性結果

抗菌薬	MIC (μg/ml)	
	ブロスミック NTM	Etest
streptomycin (SM)	16	
ethambutol (EB)	16	
rifabutin (RBT)	4	
rifampicin (RFP)	32	
ethionamide (TH)	≥32	
clarithromycin (CAM)	≥64	64
kanamycin (KM)	≥256	
amikacin (AMK)	≥32	16
tobramycin (TOB)		≥512
imipenem (IPM)		16
levofloxacin (LVFX)	0.25	0.004
ciprofloxacin (CPFX)		0.004
moxifloxacin (MFLX)		0.004
linezolid (LZD)		0.25

表 2. *M. mageritense* 感染症の報告例

年齢	性別	疾患	検体	使用抗菌薬	参考文献
43	F	皮膚潰瘍	潰瘍部浸出液	levofloxacin (LVFX), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST)	7)
56	F	皮膚潰瘍	皮膚	gatifloxacin (GFLX)	7)
37	F	脂肪吸引後術後感染	大腿部術創膿	doxycycline (DOXY), ciprofloxacin (CPFX)	8)
32	F	菌血症	血液	amikacin (AMK), linezolid (LZD)	8)
51	F	副鼻腔炎	副鼻腔貯留液	AMK, CPFX, clarithromycin (CAM)	8)
25	M	膝部術後感染	術創部浸出液	imipenem (IPM), AMK	8)
42	M	臨床症状なし	気管洗浄液	マクロライド系抗菌薬	8)
36	F	肉芽腫症	喀痰	未使用	9)
54	F	肺炎	喀痰	LZD, ST	10)
26	F	菌血症	血液	ST	11)
38	F	髄膜炎	髄液	DOXY, moxifloxacin (MFLX), LZD	12)
66	M	術後感染	腹腔ドレナージ排液, 術創部膿	CAM, MFLX	

表 3. *M. mageritense* および近縁種の発育温度・生化学的性状の比較

		<i>M. mageritense</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. peregrinum</i>	<i>M. fortuitum</i>
発育温度	30℃	+	+	+	+
	40℃	+	+	+	+
	45℃	+	+	—	—
Arylsulfatase (3days)		+	—	+	+
Catalase (68℃)		—	+	+	+
Mannitol		+	+	+	+
Inositol		+	+	—	+
Sorbitol		+	+	—	+ / —
Rhamnose		+	ND	—	—

れたような 16S rRNA 遺伝子, *rpoB*, *hsp65* 等による遺伝子解析を適応して検査を実施する必要があると考えられた。

本菌による感染症の治療に関しては、表 2 に示した通り、複数の抗菌薬併用療法を施行されている例が多いが、薬剤感受性検査結果を参考にしたものではなく経験的治療により抗菌薬が選択されており、その効果に関しては不明である。本症例においても、薬剤感受性結果上で有効であると考えられるフルオロキノロン系抗菌薬による化学療法が施行されていた期間は短く、ドレナージや創部洗浄といった外科的処置が奏功したと推測され、抗菌薬の効果は限定的であったと思われる。しかしながら、RGM の治療は、軽症例では無治療経過観察か外科的治療が選択されることが多いものの、重症例では外科的治療に抗菌薬療法を組み合わせで行われることが一般的である²⁾。そのため特に重症例では薬剤感受性検査を実施し、抗菌活性を有する薬剤を投与すべきである。今回の薬剤感受性検査は他の報告の感受性結果とほぼ同様の結果で、抗結核薬やマクロライド、アミノグリコシド系抗菌薬などの多くの薬剤に対して高い MIC を示し、低い MIC を示したのはフルオロキノロン系抗菌薬や LZD のみであった。したがって、本菌による感染症の治療には、フルオロキノロン系抗菌薬や LZD が有効である可能性があると考えられた。しかしながら、今回用いたブロスミック NTM による MIC 測定は、RGM に対して有用であったとする報告¹³⁾が見られるものの、RGM は対象外菌種となっている。また、Etest を用いた MIC 測定は、RGM に対し有用性を示した報告が見られる一方、ブロスミック NTM などの微量液体希釈法と比較し高い MIC 値を示すため、培地培養条件等の更なる検討が必要であるとした報告^{14)~16)}も見られるため、その解釈には注意が必要である。本菌を含め、RGM に対する MIC 測定の意義に対しては一定の見解が得

られていないため、RGM 検出時には、薬剤感受性検査方法の選択とその試験方法の有用性および、その結果の妥当性について十分に検討する必要があると考えられた。

以上、*M. mageritense* による術創感染症の 1 例を報告した。*M. mageritense* 感染症については、今後症例を集積し、各抗菌薬の臨床的有用性も含め検討することが必要であると考えられた。

文 献

- Domenech, P., M.S. Jimenez, M.C. Menendez, et al. 1997. *Mycobacterium mageritense* sp. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 47: 535-540.
- Brown Elliott, B., R. Wallace. 2002. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin. Microbiol. Rev. 15: 716-746.
- Brown, B. A., B. Springer, V.A. Steingrube, et al. 1999. *Mycobacterium wolinskyi* sp. nov. and *Mycobacterium goodii* sp. nov., two new rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: a cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. Int. J. Syst. Bacteriol. 49: 1493-1511.
- 河村 亨, 宮里明子, 岩佐紀宏. 2009. *Mycobacterium fortuitum* による腹部ポート感染の 1 例. 日本臨床微生物学雑誌 19: 177-181.
- 磯崎将博, 金子 優, 松下久美子, 他. 2011. 迅速発育性抗酸菌 *Mycobacterium farcinogenes* による骨髄炎の 1 症例. 日本臨床微生物学雑誌 21: 134-137.
- 角大治朗, 江藤隆史, 石川 誠, 他. 2011. 胃癌術後創部に出現した *Mycobacterium fortuitum* による皮膚非結核性抗酸菌症の 1 例. 臨床皮膚科 65: 821-824.
- Gira, A., A. Reisenauer, L. Hammock, et al. 2004. Fu-

- runculosis due to *Mycobacterium mageritense* associated with footbaths at a nail salon. J. Clin. Microbiol. 42: 1813-1817.
- 8) Wallace, R., B. Brown Elliott, L. Hall, et al. 2002. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. J. Clin. Microbiol. 40: 2930-2935.
 - 9) 三木 誠, 清水川稔, 岡山 博, 他. 2007. 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. 結核 82: 189-194.
 - 10) Gordon Huth, R., B. Brown Elliott, R. Wallace. 2011. *Mycobacterium mageritense* pulmonary disease in patient with compromised immune system. Emerging Infectious Diseases. 17: 556-558.
 - 11) Ali, S., F. Khan, M. Fisher, et al. 2007. Catheter-related bloodstream infection caused by *Mycobacterium mageritense*. J. Clin. Microbiol. 45: 273.
 - 12) MuÃÃoz-Sanz, A. 2013. *Mycobacterium mageritense* meningitis in an immunocompetent patient with an intrathecal catheter. Enferm Infecc Clini. 31: 59-60.
 - 13) 萩原恵里, 関根朗雅, 佐藤友英, 他. 2008. *Mycobacterium fortuitum* による肺感染症の臨床的検討. 日呼吸器会誌 46: 788-792.
 - 14) Hoffner, S. E., L. Klintz, B. Olsson Liljequist, et al. 1994. Evaluation of Etest for rapid susceptibility testing of *Mycobacterium chelonae* and *M. fortuitum*. J. Clin. Microbiol. 32: 1846-1849.
 - 15) Koontz, F. P., M.E. Erwin, M.S. Barrett, et al. 1994. Etest for routine clinical antimicrobial susceptibility testing of rapid-growing mycobacteria isolates. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 19: 183-186.
 - 16) Woods, G. L., J. S. Bergmann, F. G. Witebsky, et al. 2000. Multisite reproducibility of Etest for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum*. J. Clin. Microbiol. 38: 656-661.

A Case of Surgical Site Infection by *Mycobacterium mageritense* after Gastrectomy

Shota Yonetani¹⁾, Yuko Kazumi²⁾, Koji Araki¹⁾, Megumi Hiroi¹⁾, Takahiro Okuyama¹⁾, Yoko Ida¹⁾, Hiroshi Makino¹⁾, Yasushi Takagi¹⁾, Miho Ofuji¹⁾, Hiroaki Ohnishi³⁾, Takashi Watanabe¹⁾³⁾

¹⁾Clinical Laboratory, Kyorin University Hospital

²⁾Department of Mycobacterium Reference and Research, the Research Institute of Tuberculosis

³⁾Department of Laboratory Medicine, Kyorin University School of Medicine

A 66-year-old male was suspected of postoperative wound infection following gastrectomy. Drainage of ascites was repeatedly performed in combination with short-term antibiotic therapy, and his infection was gradually improved. Growth of microcolonies was observed after 48-hour incubation of specimens from ascites and the wound pus. Gram stain of the colonies revealed ambiguously stained rods which turned out to be positive for Ziehl-Neelsen stain, indicating that this microorganism was rapidly growing mycobacteria (RGM). Since DNA-DNA hybridization of the mycobacterial genome did not provide definite identification result, nucleotide sequence analyses of 16SrRNA, *rpoB*, and *hsp65* genes were carried out, and the RGM was finally identified as *Mycobacterium mageritense*. Antibiotic susceptibility tests of the RGM showed high MIC for rifampicin, ethambutol and clarithromycin, and low MIC for fluoroquinolone and linezolid. While infections by *M. mageritense* are not frequently encountered, it should be kept in mind as a causative agent of surgical site infection. Since most strains of *M. mageritense* show resistance to anti-tuberculosis drugs or macrolides, accurate identification using genetic analyses and susceptibility testing are required for appropriate control of infection by this RGM.