

症例報告

Mycobacterium xenopi 肺感染症の1例

寺嶋 毅・梅田 啓・坂巻 文雄
金沢 実・川城 丈夫

慶應義塾大学医学部内科学教室

受付 平成5年6月3日

PULMONARY DISEASE DUE TO *MYCOBACTERIUM XENOPI*

Takeshi TERASHIMA, Akira UMEDA, Fumio SAKAMAKI,
Minoru KANAZAWA and Takeo KAWASHIRO*

(Received for publication June 3, 1993)

A 54-year old man with pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi* is described. He had a history of pulmonary tuberculosis at 8 years of age. He was admitted to our hospital in October 1992, complaining of productive cough and fever. A chest X-ray on October 20 showed an infiltrative shadow with a cavity, although chest X-ray picture on October 2 showed only inactive shadow, in the right upper lobe. Acid-fast organisms were seen in his sputum specimens and *M. xenopi* was identified by culture. The isolates were confirmed to be *M. xenopi* by the DNA-DNA hybridization method. He was treated with isoniazid, rifampicin and streptomycin. The fever decreased within a week. After two months of therapy, sputum cultures became negative and chest X-ray findings improved. It was concluded that this is a case of rapidly progressed pulmonary disease caused by *M. xenopi* in the normal host. This patient's condition responded to antituberculosis drugs.

Key words : Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi*, DNA-DNA hybridization method

キーワードズ : *Mycobacterium xenopi* 肺感染症, DNA-DNA ハイブリダイゼーション法

はじめに

Mycobacterium xenopi (*M. xenopi*) は1959年に Schwabacher によって報告されて以来¹⁾, ヒト肺非定型抗酸菌症の原因菌の1つとされる。わが国では1984年に東村によって初めて報告されたが, 臨床的報告は未だ少ない²⁾。今回われわれは, 生化学的性状による同定法に加え, DNAを用いたDNA-DNAハイブリダイ

ゼーション法(DDH法)により確定し, 化学療法にて軽快した *M. xenopi* の肺感染症を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 54歳, 男性。
主 訴 : 発熱, 咳嗽, 喀痰。
家族歴 : 特記すべきことなし。

* From the Department of Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

表 入院時検査成績

Urinalysis		Blood chemistry	ALP	187 IU/l	
protein	(-)	TP	5.2 g/dl	γ -GTP	11 IU/l
sugar	(-)	Alb	2.3 g/dl	Ch-E	1170 IU/l
blood	(-)	ZTT	3.0 KunkelU	AMY	196 IU/l
		TTT	1.1 Mac.U	CPK	21 IU/l
ESR	80 mm/hr	TB	0.5 mg/dl	TC	89 mg/dl
		BUN	9.6 mg/dl	Fe	32 μ g/dl
Hematology		Cr	0.9 mg/dl	TIBC	176 μ g/dl
WBC	4,100/mm ³	UA	2.8 mg/dl	UIBC	141 μ g/dl
Band+Seg	73.3%	Na	135.7 mEq/l	Ferritin	269 ng/ml
Lymph	19.1%	K	4.1 mEq/l	CEA	1.5 ng/ml
Mono	6.4%	Cl	97 mEq/l	SCC	0.3 ng/ml
Eosino	0.5%	Ca	7.7 mg/dl	CA 19-9	2 U/ml
Baso	0.7%	P	3.0 mg/dl		
RBC	344 \times 10 ⁴ /mm ³	LDH	140 IU/l	Serology	
Hb	10.7 g/dl	GOT	19 IU/l	CRP	12.4 mg/dl
Ht	32.5%	GPT	15 IU/l		
Plt	34.3 \times 10 ⁴ /mm ³	LAP	32 IU/l		

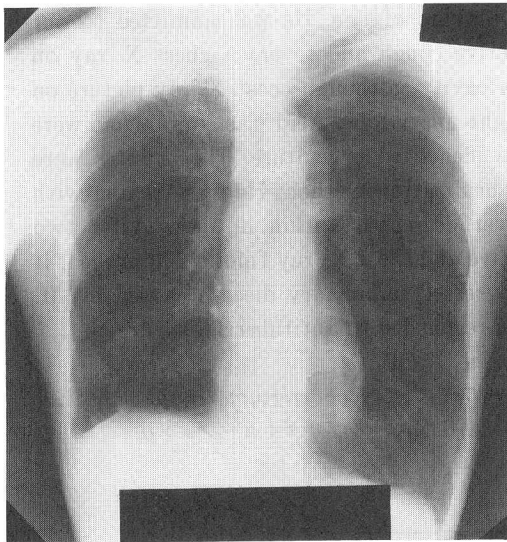


図1 胸部X線写真 (1992年10月2日)

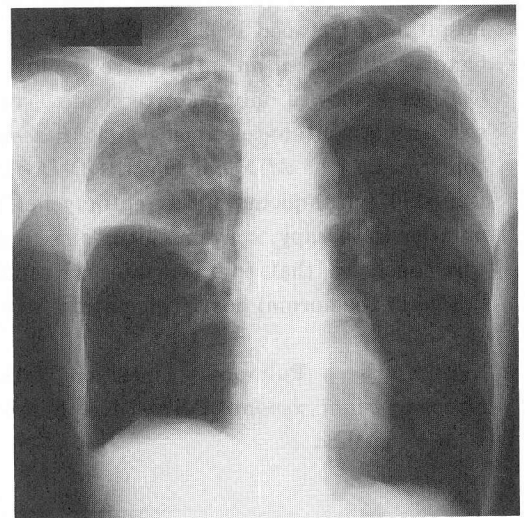


図2 胸部X線写真 (1992年10月20日)

既往歴：8歳時、肺結核（抗結核薬内服歴なし）。46歳時、直腸癌手術。

生活歴：喫煙1日40本、35年間。飲酒1日3合。

現病歴：平成4年9月20日頃より38°C程度の発熱、咳嗽、喀痰を認めた。10月2日に会社の医務室を受診し胸部レントゲンを撮影されたが、特に異常を指摘されなかった。症状が軽快しないため、10月15日近医を受診し、胸部レントゲン右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認められた。10月18日の喀痰の染色塗抹標本でガフキー3号を検出され、同日より抗結核薬を投与され、20日

当院に入院した。

入院時身体所見：意識清明、身長179 cm、体重48 kg。血圧120/60 mmHg、脈拍76/分 整、体温37.8°C。貧血なし、黄疸なし。頸部リンパ節触知せず。心音純、右上肺野に湿性ラ音を聴取。腹部に腫瘤、圧痛なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見（表）：赤沈80 mm/hr、CRP 12.4 mg/dl と炎症反応の亢進を認めた。Hb 10.7 g/dl、Fe 32 μ g/dl、TIBC 176 μ g/dl と慢性炎症による軽度の貧血を認めた。ツベルクリン反応は中等度陽性であった。

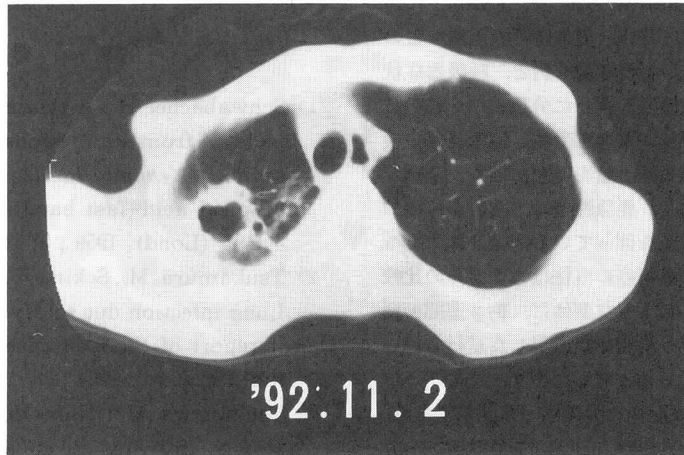


図3 胸部CT

胸部レントゲン所見：10月2日（図1）右肺尖部に不活動性の肺結核像を認めた。10月20日（図2）右上肺野に空洞を伴った浸潤影を認めた。

胸部CT所見：右上肺野に空洞を伴った浸潤影を認めた（図3）。

細菌学的検査：喀痰の一般細菌培養は陰性であった。当院入院中の喀痰、胃液、気管支洗浄液の染色塗抹標本はいずれもガフキー0号であったが、2カ月間の培養で黄色の抗酸菌集落を認めた。発育温度 25°C (-), 37°C (+), 45°C (+), 発育速度 遅, 光発色性 (-), ナイアシン試験 (-), 硝酸還元能 (+), Tween 80 分解能 (-), HA 抵抗性 (-), PNB 抵抗性 (±), EB 抵抗性 (+), コレミール寒天培地でのフィラメント形成あり, などの生化学的性状から分離菌は *M. xenopi* である可能性が示唆された³⁾。

DNA診断にはマイクロプレート・ハイブリダイゼーション法(DDH法, 極東)を用いた。分離菌を1白金耳量とりチューブミキサーで振倒した。プロトコールに従ってDNAを抽出しマイクロプレートの各ウェルに固定してある18種の抗酸菌DNAとハイブリダイズさせた。ウェルの吸光度より *M. xenopi* と診断した⁴⁾。

薬剤感受性試験はINH, RFP, SM, KM, TH, CSに感受性, PAS 10 γ , CPM 100 γ , PZA 3000 γ , EVM 100 γ に感受性(不完全耐性), EBに完全耐性であった。ofloxacin, clarithromycinのMICは100 μ g/ml以上であった。

病理学的検査：11月17日に採取された経気管支肺生検標本でリンパ球浸潤を伴った類上皮細胞性肉芽腫を多数認めた。

入院後経過：抗酸菌塗抹より肺結核症を疑いINH 0.3g, RFP 0.45g, SM 0.75gを投与した。また, 右上肺野の浸潤影が比較的急速に出現しており, 一般細菌感染

の合併も考え, ofloxacin 750mgを併用投与した。治療開始後, 1週間後に解熱し, 1カ月後には赤沈26mm, CRP 1.1mg/dlと炎症反応も改善した。現在INH 0.3g, RFP 0.45gにて治療中であるが, 喀痰培養は陰性化し, 右上肺野の浸潤影も軽快傾向を示し経過良好である。

考 案

*M. xenopi*は1959年にSchwabacherによって報告されて以来¹⁾, ヒト肺非定型抗酸菌症の原因菌として, あるいは非病原的混入菌として分離されている。西欧では肺非結核性抗酸菌症の主要菌種であるが⁵⁾⁻⁹⁾, わが国では1984年に東村によって初めて報告された珍しい菌種である²⁾。本菌は非病原的混入菌として検出されたり, 温水などの環境にも存在する。このため非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準に従い, 以下の理由より本症例を *M. xenopi* による肺感染症と診断した。

(1) X線像で新たに空洞を含む浸潤影が出現したこと, (2) 1カ月以内に喀痰9回, 胃液2回, 気管支洗浄液1回の *M. xenopi* を証明したこと, (3) 喀痰, 気管支洗浄液より他の病原菌が検出されなかったこと, (4) 発熱, 咳嗽, 喀痰の臨床症状があり, 抗結核菌薬の治療により症状が軽快したこと, (5) 経気管支肺生検標本でリンパ球浸潤を伴った類上皮細胞性肉芽腫を多数認めたこと, である。

本症例は, 小児期に肺結核の既往があるところに *M. xenopi* 感染症をおこした。欧米の報告では, 40から60歳の男性に多く, 肺結核の既往, 慢性肺疾患, 糖尿病, 多量の飲酒歴, 胃切除後などの基礎疾患があることが多い⁵⁾⁻⁹⁾。また, 最近ではAIDS, 移植後の患者などに発症した症例が報告されている⁷⁾¹⁰⁾。

臨床症状は, 咳嗽, 喀痰, 血痰, 体重減少, 全身倦怠

感を呈することが多い。Smith らは *M. xenopi* による肺感染症 15 例を咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難などの症状が数年にもおよんでいる慢性型 9 例と、呼吸器症状が数カ月で発症した亜急性型 6 例とに分類し、それぞれの基礎疾患、胸部 X 線所見、薬剤感受性、臨床経過を検討した⁶⁾。慢性型は胸部 X 線上陰影範囲が広く、全例が空洞を伴っているのに対し、亜急性型は、陰影が片側の upper lung field に局限していて、空洞を伴っている例は 3 例であった。本症例は、肺結核と直腸癌の既往はあるものの比較的健康的な男性である。このような個体に、約 2 週間の経過で右上肺野に空洞を伴う浸潤影が出現した進行の速い病型を呈した点は留意すべきと考えた。

M. xenopi は発育速度が遅く分離同定は困難である。本症例では分離菌の同定を従来の生化学的同定法に加え、DDH 法を用いた。同方法は分離菌から抽出した DNA を 1 本鎖 DNA とした後、あらかじめ抗酸菌各種の基準株より抽出精製した 1 本鎖 DNA とハイブリダイゼーションさせ、その吸光度を測定することにより菌種を同定するものである。従来の生化学的同定法では菌種の同定に数週間から数カ月を要していたが、同方法では数時間で同定可能であり、早期に治療を開始する上で有効と考えられた。

M. xenopi 肺感染症は基礎疾患として慢性肺疾患を有することが多いが、本症例のように比較的健康的な人に急性の経過で発症することがある。*M. xenopi* の分離同定は困難であるために従来報告が少なかった可能性があるが、DDH 法などの DNA 診断を用いることにより今後症例が積み重ねられることが予想される。その際に、分離同定はできても発育速度が遅いため薬剤感受性が判明するまでに 1~2 カ月の期間を要する。欧米での報告では、薬剤感受性は SM, ETH, CS が優れているが、臨床的には INH, RFP, SM あるいは EB による化学療法が比較的奏功を示している^{5)~9)}。本症例では INH, RFP, SM に感受性があり化学療法により自覚症状、炎症反応、胸部 X 線所見は改善した。しかし、多剤耐性の *M. xenopi* 感染症⁹⁾, *in vitro* で薬剤感受性であっても治療抵抗性をとる症例も多い⁹⁾。また、内科的治療終了後に再発し外科的切除が必要とされる症例もあり、再発予防のため治療期間は 18~24 カ月必要である⁸⁾。

M. xenopi 肺感染症の報告はわが国ではまだ稀であるが、AIDS や、臓器移植後などの免疫低下状態に伴ってその発生頻度が増えてくることが予想される。従来の生化学的同定法に加え、DDH 法などの DNA 診断にて、迅速に同定、診断しすみやかに INH, RFP を含む数種

類の抗結核薬による化学療法を開始すべきと考えられた。

文 献

- 1) Schwabacher H : A strain of mycobacterium isolated from skin lesions of a cold-blooded animal, *Xenopus laevis*, and its relation to atypical acid-fast bacilli occurring in man. J Hyg (Lond). 1959 ; 57 : 57-67.
- 2) Tsukamura M, Sekine K, Yokota A, et al. : Lung infection due to *Mycobacterium xenopi* : report of the first case in Japan . Microbiol Immunol. 1984 ; 28 : 123-127.
- 3) Tsukamura M : Numerical classification of slowly growing mycobacteria. Int J Syst Bacteriol. 1976 ; 26 : 409-420.
- 4) Kusunoki S, Ezaki T, Tamesada M, et al. : Application of colorimetric microdilution plate hybridization for rapid genetic identification of 22 *Mycobacterium* species. J Clin Microbiol. 1991 ; 29 : 1596-1603.
- 5) Costrini AM, Mahler DA, Gross WM, et al. : Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi*. Am Rev Respir Dis. 1981 ; 123 : 104-109.
- 6) Smith MJ, Citron KM : Clinical review of pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi*, Thorax. 1983 ; 38 : 373-377.
- 7) Eng RHK, Forrester C, Smith SM, et al. : *Mycobacterium xenopi* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Chest. 1984 ; 86 : 145-147.
- 8) Banks J, Hunter AM, Campbell IA, et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi* : review of treatment and response. Thorax. 1984 ; 39 : 376-382.
- 9) Simor AE, Salit IE, Vellend H : The role of *Mycobacterium xenopi* in human disease. Am Rev Respir Dis. 1984 ; 129 : 435-438.
- 10) Weber J, Mettang T, Staerz E, et al. : Pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi* in a renal allograft recipient : report of a case and review. Rev Infect Dis. 1989 ; 11 : 964-969.