

## 無治療経過観察中に進行を確認し，治療を要した肺 *Mycobacterium shinjukuense* の 2 症例

荒井 直樹 根本 健司 藪内 悠貴 後藤 瞳  
 二島 俊一 野中 水 笹谷悠惟果 秋山 達也  
 田地 広明 齋藤 武文

**要旨：***Mycobacterium shinjukuense* は2011年に日本で初めて報告された非結核性抗酸菌であり，病原性や治療必要性に関しては不明確である。今回，無治療で経過観察中に進行を確認し，治療を要した *M. shinjukuense* の2例を報告する。症例1は62歳男性。右上葉の気管支拡張と粒状影に対する気管支洗浄液で，抗酸菌培養陽性を確認した。DNA-DNA hybridization (DDH) 法で同定不能であったが，シーケンス法で *M. shinjukuense* と同定した。症例2は68歳女性。左下葉優位に気管支拡張を伴う粒状影と浸潤影を認めた。喀痰検体と気管支洗浄液で抗酸菌培養陽性となったが，DDH法で同定不能であり，シーケンス法で *M. shinjukuense* と同定した。2例とも無治療で経過観察後，自覚症状と画像所見の悪化を認めた。そのため肺 *M. avium* complex 症に準じた治療を開始し，改善を得た。*M. shinjukuense* は病原性を有している可能性があり，治療内容は今後の検討課題であるが，治療が必要となりうる感染症と考えた。

**キーワード：**肺非結核性抗酸菌症，*Mycobacterium shinjukuense*，DNA-DNA hybridization，シーケンス法

### 緒 言

2014年に日本で行われた全国調査により，非結核性抗酸菌症の罹患率は人口10万人あたり14.7と推定され，2007年の約2.6倍に増加していることが確認された<sup>1)</sup>。非結核性抗酸菌は2017年5月の時点で亜種を含む179菌種が登録されているが<sup>2)</sup>，その中で *Mycobacterium avium* complex (MAC) が88.8%と大多数を占め，*M. kansasii* が4.3%，*M. abscessus* が3.3%と報告されている<sup>1)</sup>。実際に，上記以外の菌種に関しては実地臨床で遭遇することは少なく，また報告も乏しいため，病原性や治療の必要性が不明確な菌種が少なからず存在する。

*M. shinjukuense* は2011年に日本で初めて報告された菌種であり<sup>3)</sup>，病原性や治療の必要性については未だ明らかではない。今回われわれは，無治療で経過観察中に病勢の進行を確認し，治療を要した *M. shinjukuense* の2例

を経験したので報告する。

### 症 例

【症例1】62歳，男性。

受診理由：検診異常。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙歴なし，吸入歴なし，家庭菜園（56歳～）。

現病歴：2011年10月に受けた人間ドックで胸部異常陰影を指摘され，精査目的で当院へ紹介となった。

入院時現症：身長168.5 cm，体重58.8 kg，BMI 20.7，体温37.1℃，血圧130/79 mmHg，脈拍79/分，呼吸数16/分，SpO<sub>2</sub> 97%（室内気下），呼吸音清で心雑音聴取せず。

検査所見：血算は正常。肝機能や腎機能に有意な異常所見はなく，CRPも陰性であった。

画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1）では，右中肺野末梢に粒状影を認めた。胸部単純CT（Fig. 2a）では，

右上葉末梢に気管支拡張と粒状影を認めた。

臨床経過：画像所見から抗酸菌感染症を疑ったが喀痰検体で診断がつかず、2011年12月に気管支鏡検査を施行し、右B<sup>2</sup>で気管支洗浄を実施した。気管支洗浄液の抗酸菌培養は液体培地3週で陽性となったが、遺伝子核酸増幅検査（コバス®Taqman MTB, MAI, ロシユ, 東京）は*M. tuberculosis* complex, *M. avium*, *M. intracellulare*すべて陰性、DNA-DNA hybridization (DDH) (DDHマイコバクテリア®, 極東製薬工業, 東京)法でも同定不能であった。そのため、結核予防会結核研究所に依頼しシーケンス法を実施した結果、*M. shinjukuense*と16S, *hsp65*遺伝子配列が100%一致したため同菌と同定した<sup>4)</sup>。自覚症状に乏しく、無治療で経過観察の方針とした。しかしながら、約1年後から咳嗽が出現し、約1年6カ月後には陰影の悪化を確認したため (Fig. 2b), clarithromycin (CAM) (800 mg/day), ethambutol (EB) (750 mg/day), rifampicin (RFP)



Fig. 1 Chest X-ray showed nodules in the right middle peripheral lung field.

(600 mg/day)の3剤併用療法と、初期3週間のみkanamycin (KM) (750 mg/day)連日注射を併用し治療を開始した。治療開始から約2年6カ月後、自覚症状と画像所見 (Fig. 2c)の改善を認め、治療終了とした。また、治療終了時点で気管支鏡検査を実施し、抗酸菌培養の陰性化も確認している。

【症例2】68歳、女性。

主訴：血痰。

既往歴：高血圧症、脂質異常症。

生活歴：喫煙歴なし、吸入歴なし。

現病歴：2014年10月に血痰を認め近医を受診した際に撮影した胸部単純X線写真で異常陰影を認め、精査目的で当院へ紹介となった。

入院時現症：身長139.8 cm, 体重39.5 kg, BMI 20.2, 体温36.9℃, 血圧128/75 mmHg, 脈拍60/分, 呼吸数12/分, SpO<sub>2</sub> 97% (室内気下), 呼吸音清で心雑音聴取せず。

検査所見：(血液検査)血算は正常。肝機能や腎機能に有意な異常所見はなく、CRPも陰性であった。(喀痰検査)抗酸菌塗抹陰性、遺伝子核酸増幅検査は*M. tuberculosis* complex, *M. avium*, *M. intracellulare*すべて陰性。抗酸菌培養は、液体培地3週で陽性となったが、DDH法では同定不能であった。

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 3)では、左下肺野に斑状影を認めた。胸部単純CT (Fig. 4A)では、左下葉に気管支拡張を伴う粒状影と浸潤影を認めた。

臨床経過：喀痰検体では診断がつかず、2014年11月に気管支鏡検査を施行し、左B<sup>10</sup>で気管支洗浄を実施した。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹は陰性で、遺伝子核酸増幅検査は*M. tuberculosis* complexが判定不能、*M. avium*, *M. intracellulare*は陰性、キャピリア®TB (タウンズ, 静岡)は陰性であった。DDH法でも菌種の同定に至らず、結核予防会結核研究所へ依頼しシーケンス法を実施した結果、*M. shinjukuense*と16S rRNA遺伝子配列が99.6%一致し、*hsp65*, *rpoB*遺伝子と配列が100%一致したため同菌と同定した<sup>4)</sup>。血痰は自然に消失していたため、経



Fig. 2 Chest computed tomography (CT) showed bronchiectasis with nodules in the right upper lobe (a). Chest CT showed lung shadow deterioration after year and a half (b). Chest CT showed lung shadow improvement two and a half years after treatment (c).

過観察の方針とした。その後、画像上の悪化と改善を繰り返していたが症状は安定していた。しかしながら、約2年6カ月後に血痰が再度出現し、画像所見の悪化 (Fig. 4B) を認めた。そのため、CAM (800 mg/day), EB (750 mg/day), RFP (600 mg/day) の3剤併用療法と、初期3週間のみKM (750 mg/day) 連日注射を併用し治療を開始した。治療開始から3カ月経過した現在も治療を継続しているが、血痰は消失し、画像所見 (Fig. 4C) の改善も得られている。

### 考 察

今回経験した *M. shinjukuense* の2例は、ともに無治療の経過観察で病勢が進行したことから、*M. shinjukuense* が病原性を有し、治療が必要となる可能性を示した。

*M. shinjukuense* は2004年に初めて検体が分離され、2011年に新種として認められた非結核性抗酸菌であり<sup>3)</sup>、Runyon分類ではMACと同じⅢ群菌に属する<sup>5)</sup>。*M. shinjukuense* は、非結核性抗酸菌の菌種同定法として一般的に使用されるDDH法では同定できず、シーケンス法により16S rRNA, *rpoB*, *hsp65*の遺伝子配列との相同性を確認することで同定することができる<sup>3)</sup>。そのため実地臨床では、*M. shinjukuense* と同定されずに菌種不明の抗酸菌症と診断されている症例も少なからず存在すると推測される。

*M. shinjukuense* に関する過去の報告は、われわれが調べたかぎり、7報12例のみあった<sup>6)~12)</sup>。12例の患者背景をまとめると、女性が8例 (67%) で、平均年齢70.4歳

(56~93歳)であり、比較的高齢の女性に多い傾向であった。また、症状の有無が確認できた8例中5例が有症状者であり、症状の内訳は咳嗽5例、喀痰1例、体重減少1例、発熱1例 (重複所見を含む) となっていた。12例の画像所見は、結節・気管支拡張型が8例、線維空洞型が2例、結節・気管支拡張型と線維空洞型の混合が2例であり、本報告の2例がともに結節・気管支拡張型であったことを含め、*M. shinjukuense* は結節・気管支拡張型が多い傾向と思われた。

*M. shinjukuense* の病原性の有無は不明確であり、治療の必要性や治療する際の最適な治療レジメンは確立して



Fig. 3 Chest X-ray showed patchy shadow in the left lower lung field.

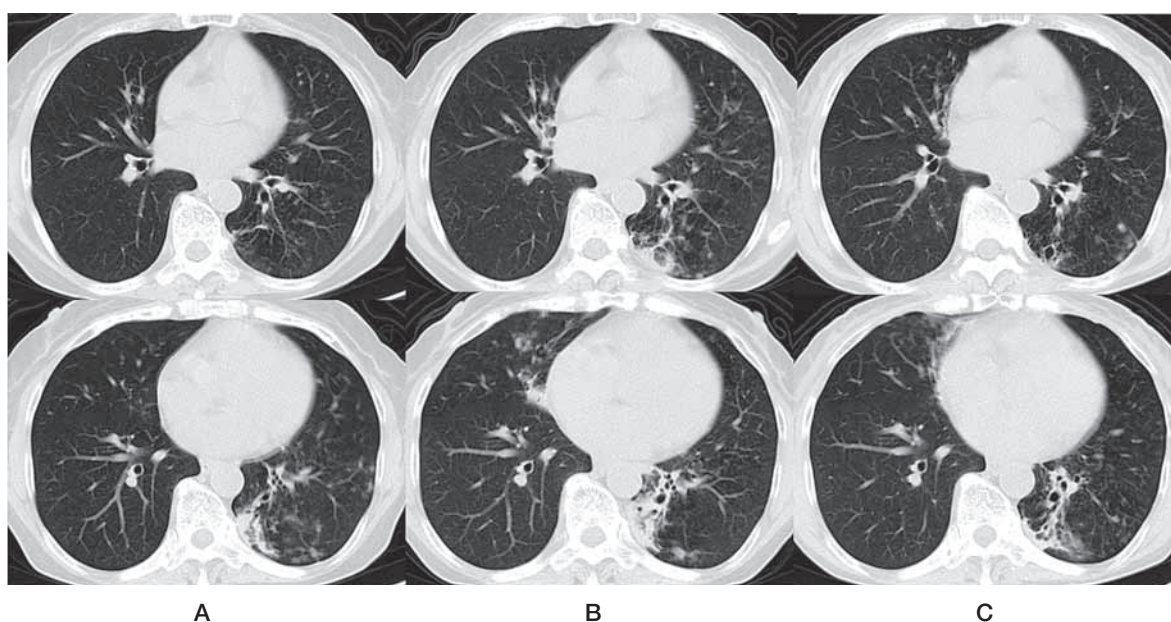


Fig. 4 Chest CT showed bronchiectasis with nodules and infiltration in the left lower lobe (A). Chest CT showed new infiltration in the right middle lobe after two and a half years (B). Chest CT showed lung shadow improvement three months after treatment (C).

いないのが現状である。*M. shinjukuense*に関する既報12例では<sup>6)~12)</sup>、治療を拒否された1例を除き、11例で治療が導入されていた。11例中10例は診断された時点で治療が開始されていたが、1例は診断後1年間の経過観察で画像上の悪化を認め治療介入に至っていた<sup>7)</sup>。そのため、無治療で長期間経過観察し、病勢が進行することを確認しえたのは本報告を含めて3例のみである。治療レジメンの内訳は、isoniazid (INH), RFP, EB (2例はpyrazinamideも併用)の多剤併用療法が7例<sup>9)~11)</sup>、CAM, EB, RFPの3剤併用療法が2例<sup>7)8)</sup>、erythromycin (EM)の単剤治療が1例<sup>10)</sup>、CAMの単剤治療が1例<sup>12)</sup>と、結核に準じた多剤併用療法で治療を開始した報告が最も多い。その理由としては、*M. shinjukuense*における16S rRNAの遺伝子配列が*M. tuberculosis* H37Rv株と高い相同性(98.6%)を示すことから<sup>3)</sup>、当時のTRC法やMTDテストでは結核菌群偽陽性を示すことがあり<sup>9)10)</sup>、治療開始時には結核と診断されていたためと推測した。一方、本報告と同様にシーケンス法で治療開始前に*M. shinjukuense*と同定しえた報告では<sup>7)8)</sup>、肺MAC症に準じたCAM, EB, RFPの3剤併用療法が用いられていた。治療効果に関しては、EMやCAMの単剤治療では十分な効果は得られていないが<sup>10)12)</sup>、結核に準じた多剤併用療法と肺MAC症に準じた3剤併用療法は、ともに画像所見や症状の改善、抗酸菌培養陰性化が得られていた<sup>7)~12)</sup>。本報告ではKMを併用したが、これまでに*M. shinjukuense*に対してKMを使用した報告はみられない。従来肺MAC症の重症例に使用されるKMの併用が、本報告の2例でも必要であったかに関しては議論の余地がある。しかしながら、治療経験の乏しい菌種であることを考慮し、本症例では初期治療にKMを併用した。以上から、*M. shinjukuense*に対する治療は多剤併用が基本と思われるが、適切な治療レジメンの決定にはさらなる症例の蓄積が必要と考える。

本報告の2例は、液体培地で得られた*M. shinjukuense*に対してプロスミックNTM(極東製薬工業、東京)による薬剤感受性試験を実施している。本報告で使用したCAM, EB, RFP, KMのMinimum inhibitory concentration (MIC)は、症例1では0.06 µg/mL, 1 µg/mL, ≤0.03 µg/mL, 2 µg/mL, 症例2では≤0.03 µg/mL, 0.5 µg/mL, ≤0.03 µg/mL, 1 µg/mLと総じて低いMICであった。ただし、*M. shinjukuense*に対して今回得られたMICの意義は不明確であるため、本報告の2例で治療効果が得られたことと薬剤感受性結果の解釈に関しては、今後のさらなる検討が必要と思われる。

以上、シーケンス法により*M. shinjukuense*と診断した2例を報告した。無治療で病勢進行を示し、MAC症に準じた多剤併用療法で改善を得たことから、*M. shin-*

*jukuense*は病原性を有し治療が必要となりうる感染症と考えた。

## 謝 辞

シーケンス法により*M. shinjukuense*を同定頂きました結核予防会結核研究所の高木明子先生と御手洗聡先生、また症例1の治療方針に関して貴重な助言を頂きました結核予防会複十字病院呼吸器内科の倉島篤行先生に深謝致します。

著者のCOI (Conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-7.
- 2) LPSN bacterio.net list of prokaryotic names with standing in nomenclature. <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>.
- 3) Saito H, Iwamoto T, Ohkusu K, et al.: *Mycobacterium shinjukuense* sp. nov., a slowly growing, non-chromogenic species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2011; 61: 1927-1932.
- 4) 鹿住祐子, 前田伸司, 菅原 勇: *rpoB*遺伝子と16S rRNA解析による抗酸菌同定の試み. *結核.* 2006; 81: 551-558.
- 5) Runyon EH: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1959; 43: 273-290.
- 6) Moon SM, Kim SY, Chung MJ, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium shinjukuense*: the first reported case in Korea. *Tuberc Respir Dis.* 2015; 78: 416-418.
- 7) 鈴木志宜, 萩原繁広, 金田友香理, 他: 気管支洗浄液から*Mycobacterium shinjukuense*を検出した一症例. *臨床検査栃木.* 2015; 10(1): 8-12.
- 8) 二木功治, 西尾和三, 會田真治, 他: *Mycobacterium shinjukuense*肺感染症と考えられた1例. *日内会誌.* 2011; 100: 3637-3639.
- 9) Watanabe K, Shinkai M, Yamaguchi N, et al.: *Mycobacterium shinjukuense* lung disease that was successfully treated with antituberculosis drugs. *Intern Med.* 2013; 52: 2653-2655.
- 10) Takeda K, Ohshima N, Nagai H, et al.: Six cases of pulmonary *Mycobacterium shinjukuense* infection at a single hospital. *Intern Med.* 2016; 55: 787-791.
- 11) Oshima K, Yokouchi H, Minemura H, et al.: Pulmonary infection caused by *Mycobacterium shinjukuense*. *Annals ATS.* 2015; 12: 958-959.
- 12) Hayashi M, Matsukura S, Funaki T, et al.: Clarithromycin-resistant *Mycobacterium shinjukuense* lung disease: case report and literature review. *Showa Univ J Med Sci.* 2016; 28: 373-377.

## Case Report

TWO CASES OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM SHINJUKUENSE*  
THAT REQUIRED THERAPEUTIC INTERVENTION DUE TO DISEASE  
PROGRESSION DURING TREATMENT-FREE FOLLOW-UP

Naoki ARAI, Kenji NEMOTO, Yuki YABUUCHI, Hitomi GOTO,  
Shunichi NISHIMA, Mizu NONAKA, Yuika SASATANI, Tatsuya AKIYAMA,  
Hiroaki TACHI, and Takefumi SAITO

**Abstract** *Mycobacterium shinjukuense* is a nontuberculous mycobacteria that was first reported in Japan in 2011. However, the pathogenicity of this species and the treatment requirements for infection have not yet been established. We present two cases of pulmonary *Mycobacterium shinjukuense* infection that required therapeutic intervention due to disease progression during treatment-free follow-up.

The first case was that of a 62-year-old man. An acid-fast bacillus was identified from a bacterial culture of bronchial lavage fluid from the upper lobe of the right lung with bronchiectasis and nodular shadows. Although DNA-DNA hybridization (DDH) did not determine the bacterial species, *M.shinjukuense* was identified using gene sequencing. The second case was that of a 68-year-old woman. A chest CT examination showed a combination of bronchiectasis, nodular shadows, and consolidation in the lower lobe of the left lung. An acid-fast bacillus was identified using a bacterial culture of sputum and bronchial lavage fluid. Although DDH did not determine the bacterial species, *M.shinjukuense* was identified using gene sequencing.

In both cases, the patients' symptoms and chest radiograph findings worsened during treatment-free follow-up. Therefore, a therapeutic protocol for a pulmonary *M.avium* complex infection was initiated, and each patient improved. We considered that *M. shinjukuense* may be a pathogenic nontuberculous mycobacterial infection, although further clinical studies are necessary to clarify the optimal treatment regimen, therapeutic intervention may be required.

**Key words:** Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, *Mycobacterium shinjukuense*, DNA-DNA hybridization, Gene sequencing

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital

Correspondence to: Naoki Arai, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital, 825, Terunuma, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki 319-1113 Japan. (E-mail: snki7788@gmail.com)