

マクロライドおよびニューキノロンの併用療法にもかかわらず診断から3年の経過で死亡に至った *Mycobacterium kyorinense* による肺感染症の1例

寺島 俊和 吉田 正道 藤原 篤司

要旨：症例は78歳女性。2014年早期胃癌の精査時に胸部異常影を指摘され、当科へ紹介された。右中葉および下葉に気管支拡張を伴う浸潤影を認め、抗酸菌感染症が疑われた。喀痰抗酸菌培養は陽性であったが、DNA-DNA hybridization (DDH) 法を試みるも菌種同定に至らず稀な抗酸菌症として経過観察の方針となった。しかし、その後、浸潤影は増悪し空洞形成も伴うようになった。2016年16S rRNA法および*rpoB*遺伝子解析を行ったところ、*Mycobacterium kyorinense*と同定した。菌種同定後も治療同意が得られず、経過観察を行ったが浸潤影および空洞影は増悪した。2017年3月よりクラリスロマイシン+モキシフロキサシン+ストレプトマイシンによる治療を導入、2017年8月よりクラリスロマイシン+レボフロキサシンに変更した。治療導入後は陰影の悪化はないものの、衰弱が進行し、2017年11月死亡した。過去の報告で有効であるとされる治療を行ったにもかかわらず死亡に至った。*M. kyorinense*の強い病原性および、早期治療の重要性を示した貴重な症例であるため報告する。

キーワード：*Mycobacterium kyorinense*, 非結核性抗酸菌症, 高齢者

緒 言

近年、非結核性抗酸菌症は増加傾向にあり、2014年の全国調査では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¹⁾。多くの菌種の非結核性抗酸菌症が報告されているが、*Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus*が代表菌種で、これらで全体の90%以上を占めるとされている¹⁾。*Mycobacterium kyorinense*は2009年に岡崎らにより同定された抗酸菌の新菌種の1つである²⁾。論文報告が散見されるようになったが、報告例は多くはなく、その具体的な臨床経過や治療方法については不明確である。今回われわれは高齢者に発症した*M. kyorinense*による肺感染症を経験した。無治療での経過観察中に病勢の進行を確認し、また既報で有効とされる治療を行ったにもかかわらず死亡に至った。高齢者の非結核性抗酸菌症の問題点や、*M.*

*kyorinense*の強い病原性および早期治療の重要性を示した症例と考え報告する。

症 例

症 例：78歳女性。

主 訴：胸部異常影。

既往歴：78歳早期胃癌に対して幽門側胃切除術。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：2014年3月(78歳時)早期胃癌に対して当院外科にて幽門側胃切除術を施行された。術前より胸部CTにて異常影を認めるため2014年8月当科に紹介受診された。

初診時身体所見：身長147 cm, 体重34 kg, 血圧114/58 mmHg, 脈拍72回/分・整, 体温36.8℃, SpO₂ 97% (室内気), 呼吸音清で心雑音聴取せず。

検査所見：血算は正常。血清総蛋白は6.7 g/dl, アルブ

ミンは3.3 g/dlと軽度低下を認めた。肝機能や腎機能に有意な異常所見はなく、CRPは陰性であった。赤沈は17 mm（1時間値）と亢進していた。インターフェロン γ 遊離試験は陰性であった。喀痰抗酸菌塗抹3+、遺伝

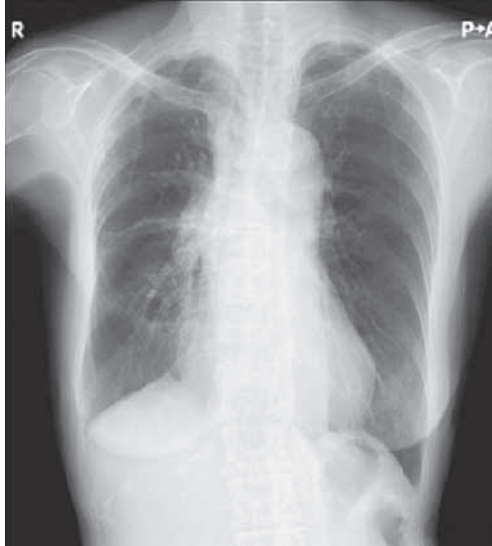


Fig. 1 Chest radiography in August 2014

子核酸増幅検査（Loopamp®結核菌群検出試薬キット，栄研化学株式会社）は *Mycobacterium tuberculosis complex* 陰性。抗酸菌培養は10日で陽性となったが，DNA-DNA hybridization（DDH）法（DDHマイコバクテリア®，極東製薬工業）では同定不能であった。また喀痰の一般細菌および真菌培養はともに陰性であった。

画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1）では右下肺野に浸潤影を認めた。胸部単純CT（Fig. 2A）では右中葉および下葉に気管支拡張を伴う浸潤影を認めた。

臨床経過：画像所見から抗酸菌感染症を疑い，喀痰検査を行った。喀痰抗酸菌塗抹3+であったが，遺伝子核酸増幅検査は *M. tuberculosis complex* 陰性であった。抗酸菌培養は10日で陽性となったが，菌株での遺伝子核酸増幅検査（リアルタイムPCR法）は *M. avium*, *M. intracellulare* とともに陰性，DDH法でも同定不能であり，稀な菌種による非結核性抗酸菌症と診断された。高齢であることや，症状が乏しいことから，無治療経過観察の方針となった。その後も喀痰から繰り返し抗酸菌が検出されたがDDH法では菌種同定ができなかった。2015年，2016年と経時的に右中葉と下葉の浸潤影は拡大し，空洞形成も伴うようになった。抗酸菌の排菌が持続し，画像も悪化してい

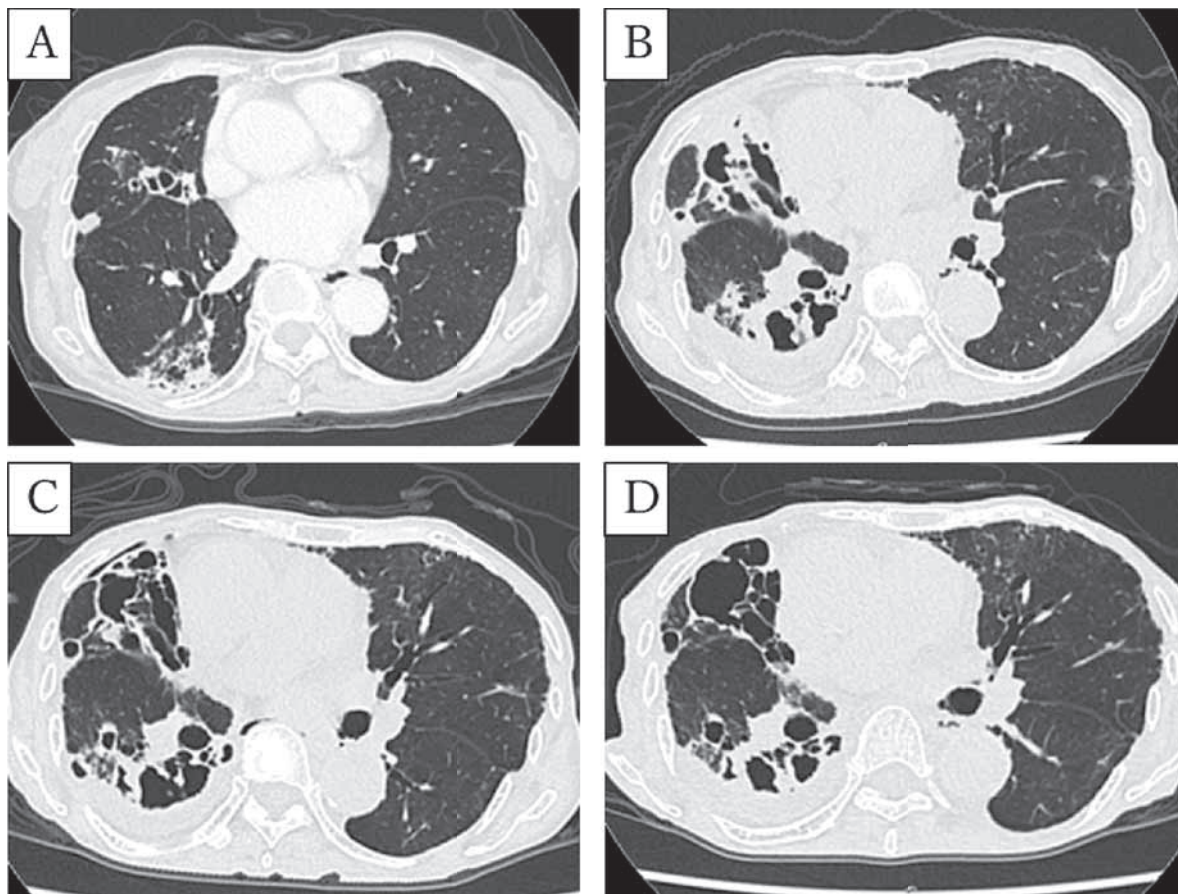


Fig. 2 Chest computed tomography images in August 2014 (A), in March 2017 (B), in August 2017 (C), in November 2017 (D).

るため、治療を前提に公益財団法人結核予防会結核研究所へ菌種同定を依頼したところ、遺伝子解析の結果 (16S rRNA法, *rpoB* 遺伝子解析), *M.kyorinense* と同定された。薬剤感受性試験ではクラリスロマイシン (CAM), レボフロキサシン (LVFX) の MIC が低かった (Table)。しかし、患者から治療の同意が得られず、引き続き無治療画像追跡の方針となった。その後も経時的に画像陰影の悪化、さらに肺容積減少を認め、2017年1月からは労作時呼吸困難感も自覚するようになった。そのため、2017年3月より治療導入を行った (Fig. 2B)。過去の報告で CAM, モキシフロキサシン (MFLX), ストレプトマイシン (SM) による治療での改善例が報告されていたことから³⁾, CAM 600 mg/day, MFLX 400 mg/day, SM 500 mg/day (週2回) での治療を開始した。治療開始後、浸潤影は軽快してくるも (Fig. 2C), 労作時の呼吸困難感は持続し、週2回の通院が困難であることから、患者の強い希望により2017年8月より SM を中止とした。また保険の関係上 MFLX の継続投与が難しかったことと、文献的に CAM, LVFX の組み合わせによる治療が報告されていたことから⁴⁾, MFLX を LVFX に変更し、CAM 600 mg/day, LVFX 500 mg/day で治療を継続とした。その後、陰影の悪化は認めなかったが、呼吸困難感は持続し、全身倦怠感、食思不振が出現、次第に衰弱が進行し、2017年11月に死亡した。

考 察

M.kyorinense は2009年に杏林大学の岡崎らが初めて報告した非結核性抗酸菌である。*Mycobacterium celatum* や *Mycobacterium branderi* に類似する菌種であり、遅発育菌非発色性で、Runyon分類Ⅲ群に分類される²⁾。

病型としては肺感染症が多く、免疫抑制状態の患者ではリンパ節や、胸膜、関節への感染例も報告されているが^{3)~9)}、論文としての発表は少なく、詳細はまだわかっていない。高齢者での罹患、基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、陳旧性肺結核、肺癌など呼吸器疾患や、AIDS やリンパ腫による免疫抑制状態などが挙げら

れている^{2)4)~9)}。画像所見では、他の抗酸菌と同様に CT で見られる気管支拡張像、空洞性病変、浸潤影、肺容積の減少などを認める。一方、末梢気道に散布する小粒状影が乏しい傾向にある⁹⁾。毒力としては不明なところもあるが、過去の報告では、免疫能の低下した患者以外に健常者での報告も多く、顕著な臨床症状を呈したり、致死経過を辿る症例もあることから、一部の菌種の中では比較的毒力が強いことが示されている⁴⁾⁶⁾。

M.kyorinense の治療についてはイソニアジド (INH), リファンピシン (RFP) に治療抵抗性である²⁾。CAM, RFP, エタンブトール (EB), SM の組み合わせによる治療は一時的には有効であるが、短期間のうちに治療抵抗性となり予後は不良である⁶⁾。CAM, LVFX, アミカシン (AMK) に感受性があるとされており、CAM, LVFX の2剤治療や、MFLX, SM, CAM の組み合わせで治療効果を得た報告が見られる³⁾⁴⁾⁶⁾。

本症例は当初、高齢者に発症した稀な菌種の抗酸菌症として無治療経過観察とされていたが、早期から菌種同定および適切な治療介入を行えば、肺の構造破壊の進行を抑制できたかもしれない。

DDH法は抗酸菌の同定法として広く使われ、抗酸菌18菌種の同定が可能であるが、DDH法にて同定されない場合、16S rRNA, *hsp65*, *rpoB*, *sodA* genes など遺伝子解析検査が有用である²⁾¹⁰⁾。しかし、実臨床の場では検査ができる施設が限られていることや、時間と労力を要することから、DDH法で特定できない菌種を見た場合、稀な菌種として経過を見られることが多いと推察されるし、高齢者ではなおさらその傾向が強いと思われる。

しかし、稀な菌種の抗酸菌症の中にも、毒力が強く、本症例のように経時的に構造破壊をきたしてくる菌種も存在するので、高齢者といえど、稀な菌種に遭遇した場合は、積極的に菌種同定を試みるべきだと考える。

また治療介入のタイミングについても重要である。MAC症の場合、年齢や病型や排菌状況などを考慮して治療開始時期を検討していく。しかし、*M.kyorinense* の場合、本症例のように構造破壊をきたしたり、過去の報告では有効な治療薬が早期から十分投与されず経過した症例は比較的急速に増悪し予後不良である傾向にあったことから⁶⁾⁹⁾, *M.kyorinense* と同定した場合は高齢者でも即時治療を開始すべきであると考える。

今回、無治療経過観察中に病勢の進行を確認し、またマクロライドとニューキノロンの併用療法にもかかわらず死亡に至った *M.kyorinense* の1例を経験した。高齢者の抗酸菌症や、稀な菌種の抗酸菌症に遭遇した際は、予後予測するうえでも、積極的に菌種同定を試みるべきである。また *M.kyorinense* と同定した場合は早期からの治療が重要であると考えられた。

Table Drug susceptibility testings

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)
Streptomycin: SM	0.5
Ethambutol: EB	2
Kanamycin: KM	0.5
Rifampicin: RFP	≥ 64
Rifabutin: RFB	4
Levofloxacin: LVFX	0.125
Clarithromycin: CAM	≤ 0.03
Ethionamide: TH	1
Amikacin: AMK	1

Micro-dilution method

謝辞：菌種同定検査を施行して下さった公益財団法人結核予防会結核研究所に感謝申し上げます。本論文の要旨は第129回日本結核病学会東海地方学会で発表した。

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) 倉島篤行, 南宮 湖: 非結核性抗酸菌症の今 厚生労働省研究班の疫学調査から. 日胸. 2015; 74: 1052-1063.
- 2) Okazaki M, Ohkusu K, Hata H, et al.: *Mycobacterium kyorinense* sp. nov., a novel, slow-growing species, related to *Mycobacterium celatum*, isolated from human clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol. 2009; 59: 1336-1341.
- 3) 寺田裕子, 竹下 啓, 馬場里英, 他: *Mycobacterium kyorinense* による呼吸器感染症の1例. 日内会誌. 2012; 101: 2301-2303.
- 4) Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al.: Pulmonary *Mycobacterium kyorinense* disease showed clinical improvement following combined therapy with clarithromycin and levofloxacin. Intern Med. 2012; 51: 1923-1926.
- 5) Ikeue T, Yoshida H, Tanaka E, et al.: Pleuritis Caused by *Mycobacterium kyorinense* without Pulmonary Involvement. Intern Med. 2017; 56: 2785-2790.
- 6) Ohnisi H, Yonetani S, Matsushima S, et al.: *Mycobacterium kyorinense* infection. Emerg Infect Dis. 2013; 19: 508-510.
- 7) Wada H, Yamamoto M, Okazaki M, et al.: Isolation of *Mycobacterium kyorinense* in a patient with respiratory failure. Ann Intern Med. 2009; 150: 568-570.
- 8) 西澤正敏, 菱澤方勝, 大楠清文, 他: 新菌種非結核性抗酸菌 *Mycobacterium kyorinense* による縦郭リンパ節炎を発症した骨髄異形成症候群の一例. 感染症誌. 2010; 84 (suppl): 395.
- 9) 榊原ゆみ, 岸本久美子, 小島 薫, 他: 経過を追跡できた *Mycobacterium kyorinense* 肺感染症による高齢者致死症例. 結核. 2014; 89: 509-513.
- 10) 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.

Case Report

A CASE OF A PATIENT WITH *MYCOBACTERIUM KYORINENSE* PULMONARY INFECTION WHO RECEIVED FULFUOROQUINOLONE-MACROLIDE COMBINATION THERAPY BUT DIED THREE YEARS AFTER DIAGNOSIS

Toshikazu TERASHIMA, Masamichi YOSHIDA, and Atsushi FUJIWARA

Abstract A 78-year-old woman was visited to our hospital with abnormal shadows on chest radiographs and computed tomography (CT) in 2014. Chest CT revealed infiltration shadows and bronchiectasis in the right middle and lower lobes, suggesting mycobacterial infection. Sputum culture was positive for mycobacterium, but the mycobacterial species could not be identified by DNA-DNA hybridization (DDH) method. She was considered to have rare mycobacteriosis, and a wait-and-see policy was thus adopted. Thereafter, worsening of the infiltrates was observed with cavity formation. Sequence analysis of 16S rRNA and *rpoB* genes was conducted in 2016, which identified the bacterial species as *Mycobacterium kyorinense*. Thereafter, she was still managed by wait-and-see approach due to refusal to consent to treatment, resulting in worsening of the infiltrates and cavities. She was started on combination therapy with clarithromycin (CAM), moxifloxacin (MFLX) and streptomycin (SM) in March 2017. In

August 2017, this treatment was switched to combination therapy with CAM and levofloxacin (LVFX). After the initiation of treatment, although the abnormal shadows on chest radiograph and CT did not worsen, her debility progressed and she died in November 2017.

Key words: *Mycobacterium kyorinense*, Nontuberculous mycobacterial disease, Elderly

Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center

Correspondence to: Toshikazu Terashima, Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, 5450-132, Oaza-Hinaga, Yokkaichi-shi, Mie 510-0885 Japan. (E-mail: tera42195@gmail.com)