

化学療法が奏効した多発性肺嚢胞に伴う *Mycobacterium xenopi* 肺感染症と考えられた1例

¹合地 美奈 ¹金子 有吾 ¹関 文 ¹齋藤 善也
¹鮫島つぐみ ¹関 好孝 ¹竹田 宏 ¹木下 陽
²桑野 和善

要旨：症例は自然気胸の既往ある39歳男性。検診にて胸部異常陰影を指摘され当院を紹介された。胸部CTでは両肺尖部に多発肺嚢胞を認め、左上葉の嚢胞周囲に浸潤影を伴っていた。喀痰抗酸菌培養陽性となり、DNA-DNA hybridization法にて *Mycobacterium xenopi* が複数回同定され、*M. xenopi* 肺感染症と考えられた。1カ月の経過で浸潤影の増大を認めたため、isoniazid, rifampicin, ethambutol, clarithromycinの4剤併用療法を開始した。その結果、内服2週間後には培養陰性化し、10カ月後には浸潤影の改善を認めた。*M. xenopi* 肺感染症の報告は本邦でも散見されているが、本症例のように嚢胞周囲に発生し、化学療法が奏効した経過を示した症例は稀である。

キーワード： *Mycobacterium xenopi*, 肺非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium heckeshornense*

緒 言

Mycobacterium xenopi はアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の皮膚から分離され、1959年にSchwabacherによって初めて発表された¹⁾。北米・欧州では *Mycobacterium avium* complex (MAC) に次いで多いと報告されている²⁾。

肺非結核性抗酸菌感染症は現在増加してきているものの、*M. xenopi* 肺感染症の報告例は本邦では少なく、1985年の東村の報告³⁾が最初で、現在29例の肺感染症が報告されているにすぎない⁴⁾。今回、嚢胞周囲の浸潤影を呈した *M. xenopi* 肺感染症に対して化学療法が奏効した症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：39歳、男性。

主 訴：検診異常。

既往歴：34歳、左自然気胸（保存的治療）。

喫煙歴：20本/日×20年、現喫煙者。

職 業：遺跡発掘（国内、粉塵吸入歴あり）。

海外渡航歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年5月の検診で胸部異常陰影を指摘され、6月に当科紹介受診となった。胸部X線・胸部CTで両肺尖部に多発肺嚢胞を有し、左上葉にそれに接するように浸潤影を認めた。喀痰抗酸菌検査では塗抹（1+）、液体培地は2週陽性、小川培地は6週陽性（10コロニー）であった。DNA-DNA hybridization（以下DDH）法で *M. xenopi* が複数回同定され、画像所見と併せ、*M. xenopi* 肺感染症と診断し、化学療法導入目的で同年7月下旬に入院した。

初診時身体所見：身長175 cm、体重56 kg、意識清明、体温36.4℃、SpO₂ 98%（室内気）、血圧98/60 mmHg、脈拍90回/分、眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし、咽頭発赤なし、表在リンパ節腫脹なし、胸部聴診上呼吸音清、副雑音なし、心音整、心雑音なし、腹部特記すべき所見なし、下腿浮腫なし。

初診時検査所見：WBC 5000/ μ l、CRP 0.1 mg/dlと炎症反応は認めなかった。 β -D-glucan < 6.0 pg/ml、アスペルギルス抗体陰性。HIV抗体陰性。その他明らかな異常所見は認められなかった。

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科、²東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

連絡先：合地美奈，東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科，〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1

(E-mail: mina.go7@jikei.ac.jp)

(Received 25 Feb. 2012/Accepted 1 Jul. 2012)

Table Drug susceptibility

		concentration ($\mu\text{g/mL}$)	
SM	streptomycin	10	S
INH	isoniazid	0.2	R
INH		1	S
RFP	rifampicin	40	S
EB	ethambutol	2.5	R
KM	kanamycin	20	S
EVM	emvomiocin	20	S
TH	ethionamide	20	S
CS	cycloserine	30	S
PAS	para-amino-salicylic acid	0.5	R
LVFX	levofloxacin	1	S

S: sensitive R: resistant

**Fig. 1** Chest radiograph on admission shows a cavity in the apex of the left lung.

呼吸機能検査：VC4.24L, %VC105.2%, FEV1.0 3.95 L, %FEV1.0 89.77%。

喀痰一般細菌培養：常在菌のみ。

喀痰抗酸菌検査：塗抹 (+), 液体培地 2 週陽性, 小川培地 6 週陽性 (10 コロニー)。

DDH法による同定検査：*M.xenopi*。

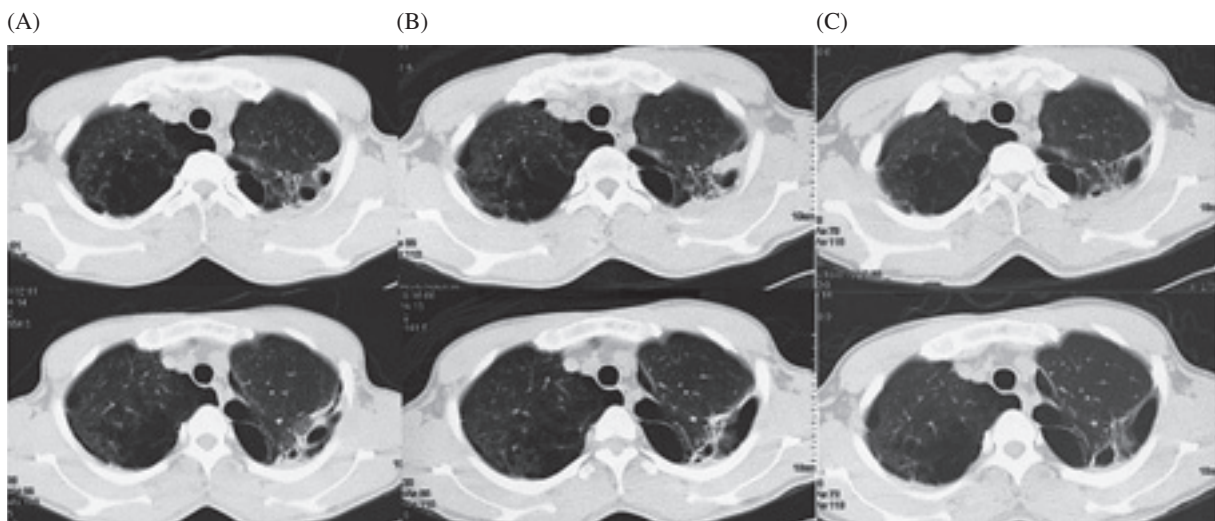
薬剤感受性検査 (一濃度比率法) (Table); 低濃度 isoniazid (INH), ethambutol (EB), para-amino-salicylic acid (PAS) に耐性。

初診時画像所見 (Fig. 1, 2): 胸部X線上, 両肺尖部に嚢胞性変化を認めた。左上肺野には浸潤影を認めた。胸部CT上, 両肺尖部に多発肺嚢胞を有し, 左上葉の嚢胞周囲に浸潤影を認めた。

入院後経過 (Fig. 2): 初診時より 1 カ月後の胸部X線・CT上の浸潤影が増大傾向にあったため, rifampicin (RFP) 450 mg, INH 300 mg, EB 750 mg, clarithromycin (CAM) 800 mg の 4 剤併用療法を開始した。内服開始後 2 週間で喀痰抗酸菌塗抹・培養ともに陰性化した。重篤な副作用は認められなかったため, 第37病日に退院となった。内服 10 カ月の時点の胸部X線・CT所見では浸潤影の改善を認め, 以後陰影の増悪はなく再排菌もなく経過している。

考 察

M.xenopi は Runyon 分類の III 群に分類される遅育性非結核性抗酸菌であり, 最適発育温度は 45°C で, シャワーヘッドや病院施設内の貯留水より発見されることが多い³⁾。イギリス・フランス北東部・カナダを中心とする北米・欧州では多く報告されている²⁾。しかし, American

**Fig. 2** A) Chest CT scan on the first visit shows multiple cyst in the both apex and consolidation contact with cysts in the left apex. B) On admission, the consolidation had grown. C) Ten months after beginning of medication, the consolidation improved.

Thoracic Society (ATS)⁵⁾やBritish Thoracic Society (BTS)⁶⁾でも推奨レジメンはあるが、明確なエビデンスはない。

本邦での松井ら⁴⁾の報告によると、主訴は咳嗽・喀痰などの呼吸器症状や発熱が多かったが、一方で無症状例も認め、検診異常で発見される場合もあった。合併疾患としては、本邦では肺結核後遺症、悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患が多かった。Varadiら⁷⁾の総説によると、基礎疾患はやはり肺結核後遺症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)が多かったが、本邦と比較すると肺結核後遺症の割合は低かった。しかし、画像上の特徴として、COPDや肺結核後遺症を基礎疾患とする患者に空洞を呈する例が多かったという報告もある。一方で、基礎疾患を有さない患者では結節性病変を呈した症例が多い²⁾⁸⁾。本症例では現喫煙者で、職業上粉塵曝露はあるものの、呼吸機能検査では閉塞性障害は認められず、COPDは合併していなかったが、自然気胸の既往があり、両肺尖部には嚢胞性変化を認めていた。基礎疾患として嚢胞性変化や気胸を有する症例での*M.xenopi*肺感染症の報告⁹⁾や喫煙歴・粉塵吸入歴を認めたという報告⁷⁾もあり、本症例では喫煙、粉塵吸入、気胸、嚢胞性変化が*M.xenopi*感染に寄与していた可能性が考えられた。

そして過去の報告についての注意点として、DDH法による同定で*M.heckeshornense*が*M.xenopi*として誤って判定されることがある点が挙げられる¹⁰⁾。*M.heckeshornense*が1993年にRothら¹¹⁾によって報告されて以来、本邦でも*M.xenopi*と同定された症例が遺伝子検査の結果*M.heckeshornense*であったとする報告が認められている¹⁰⁾¹²⁾。これは、両者ともに45℃の温水環境を好む遅育性非結核性抗酸菌であり、生化学的に類似した性質を示すが、DDH法では基準株とする18菌種の中に*M.heckeshornense*が含まれていないことによる。両者を鑑別するためには、遺伝子解析が必要となる。

しかし、*M.heckeshornense*と*M.xenopi*の標準株を比較すると*M.xenopi*は低濃度INH・EBでは耐性を、RFP・streptomycin (SM)では感受性を示す¹⁰⁾一方で、*M.heckeshornense*は低濃度INHでは耐性を、RFP・SM・EBでは感受性を示していた^{10)12)~14)}。そのため、EB耐性の場合*M.xenopi*である可能性が高いと考えられる。本症例では一濃度比率法で薬剤感受性検査をしたが、本邦の報告でも一濃度比率法、プロミック法など薬剤感受性検査が様々であり、一定していない⁴⁾⁹⁾。本症例の場合、速やかに菌の陰性化、画像の改善を示したことから、薬剤感受性検査では低濃度INH、EB、PASに耐性を示したが、その他の薬剤には感受性を有していたことから*M.xenopi*の可能性が高いと判断した。しかし、遺伝子検査は施行しなかったため断定はできない。

また、*M.xenopi*肺感染症の治療に関しては2000年の

BTS⁶⁾によりRFP+EBの2年間の内服治療が推奨されている。Lounisら¹⁵⁾が*M.xenopi*感染マウスへのRFP+EB+CAM投与群とRFP+EB投与群を比較したところ、CAMを併用した群でより強い殺菌作用を認めたことから、CAM併用の有用性も示唆されている。2007年のATS⁵⁾ではRFP+EB+CAM±INHでの治療を喀痰培養が陰性化してから12カ月間行う方法を推奨している。Varadiら⁷⁾の報告では、各薬剤ごとのレジメンの治療効果について比較しており、その結果アミノグリコシド非併用群、INH非併用群およびニューキノロン併用群で治療成功率が高かったと言及している。しかし、いずれの治療方法でも奏効率は80%程度²⁾⁷⁾であり、排菌が陰性化しない例や画像上の増悪を認めた治療失敗例が存在する。今回はATSのレジメンに従い、RFP+EB+CAM+INHの4剤で治療を開始し、速やかに培養の陰性化、画像所見の改善が認められたが、培養陰性化後に約15%で再発を認めるとの報告もあり²⁾、今後も慎重な観察が必要である。

*M.xenopi*肺感染症は本邦では稀な非結核性抗酸菌感染症ではあるものの、治療が奏効する可能性もあり、積極的な治療介入も検討するべきである。

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. *Journal of Hygiene*. 1959; 57: 57-67.
- 2) Andrejak C, Lescure FX, Pukenyte E, et al.: *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax*. 2009; 64: 291-6.
- 3) 東村道雄: *Mycobacterium xenopi*による感染症. *医療*. 1985; 39: 24-9.
- 4) 松井芳憲, 田村厚久, 長山直弘, 他: 肺*Mycobacterium xenopi*症の11例と本邦報告18例の検討. *結核*. 2010; 85: 647-53.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 367-416. Epub 2007/02/06.
- 6) Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 2000; 55: 210-8.
- 7) Varadi RG, Marras TK: Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13: 1210-8.
- 8) Wittram C, Weisbrod GL: *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection: evaluation with CT. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1998; 22: 225-8.
- 9) 山崎泰宏, 藤内 智, 松本博之, 他: *Mycobacterium*

- xenopi* 肺感染症の2例. 日本呼吸器学会雑誌. 2003 ; 41 : 556–60.
- 10) 鹿住祐子, 菅原 勇, 和田雅子, 他 : 2症例から細菌学的に同定された *Mycobacterium heckeshornense* について. 結核. 2006 ; 81 : 603–7.
- 11) Roth A, Reischl U, Schonfeld N, et al.: *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov., A new pathogenic slowly growing *Mycobacterium* sp. Causing cavitory lung disease in an immunocompetent patient. J Clin Microbiol. 2000 ; 38 : 4102–7.
- 12) 久本晃子, 小崎佐恵子, 佐久川亮, 他 : 肺 *Mycobacterium heckeshornense* 感染症が疑われた1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2008 ; 46 : 1019–23.
- 13) Chan WW, Murray MC, Tang P, et al.: *Mycobacterium heckeshornense* peritonitis in a peritoneal dialysis patient: a case report and review of the literature. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011 ; 17 : 1262–4.
- 14) Ahmed RA, Miedzinski LJ, Shandro C: *Mycobacterium heckeshornense* infection in HIV-infected patient. Emerging Infectious Diseases. 2010 ; 16 : 1801–3.
- 15) Lounis N, Truffot-Pernot C, Bentoucha A, et al.: Efficacies of clarithromycin regimens against *Mycobacterium xenopi* in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 3229–30.

————— Case Report —————

MYCOBACTERIUM XENOPI LUNG INFECTION IN A PATIENT WITH
MULTIPLE LUNG CYSTS THAT RESPONDED WELL TO
CHEMOTHERAPY: A CASE REPORT

¹Mina GOCHI, ¹Yugo KANEKO, ¹Aya SEKI, ¹Zenya SAITOU,
¹Tsugumi SAMEJIMA, ¹Yoshitaka SEKI, ¹Hiroshi TAKEDA, ¹Akira KINOSHITA,
and ²Kazuyoshi KUWANO

Abstract An abnormal shadow was observed on the chest radiograph of a 39-year-old man during health examination. The chest CT scan showed a consolidation around the cysts in the left upper lobe. The patient was diagnosed with *Mycobacterium xenopi* lung infection based on the presence of acid-fast bacilli in the sputum culture several times, which were identified as *Mycobacterium xenopi* by DNA-DNA hybridization. Two weeks after the initiation of chemotherapy with 4 drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, and clarithromycin), the patient's sputum smear and culture test results were negative; additionally, the consolidation on the chest CT scan improved after 10 months of treatment. There have been several case reports on *Mycobacterium xenopi* lung infection in Japan. However, few have studied *Mycobacterium xenopi*

lung infections associated with multiple lung cysts that responded well to chemotherapy are rare.

Key words: *Mycobacterium xenopi*, Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium heckeshornense*

¹Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Daisan Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Correspondence to: Mina Gochi, Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Daisan Hospital, 4-11-1, Izumi-honcho, Komae-shi, Tokyo 201-8601 Japan.
(E-mail: mina.go7@jikei.ac.jp)