

## 経過を追跡できた *Mycobacterium kyorinense* 肺感染症による高齢者致死症例

1,2 榊原 ゆみ    2,3 岸本久美子    2 小島 薫    1,2 藤江 俊秀  
1 稲瀬 直彦

**要旨：**症例は85歳男性。2006年咯血の精査時に、胸部異常陰影を指摘された。2年後微熱、咳嗽、呼吸困難を認め、左肺尖の空洞影の他に浸潤影が新たに出現した。喀痰・気管支洗浄液より抗酸菌が検出されたが菌種は同定されず、稀な菌種の非結核性抗酸菌症と診断された。治療開始後、一時軽快傾向にあったが自己中断し、その後排菌が持続して浸潤影や空洞病変が増悪した。2011年肺アスペルギルス症の合併も疑われ、抗酸菌症治療の再開と抗真菌薬投与を受け一時軽快した。しかし全身状態の悪化や認知症のため、退院後服薬が継続できず死亡に至った。死後、*hsp65*および*rpoB*遺伝子解析により起病菌は*Mycobacterium kyorinense*と判明した。新菌種による非結核性抗酸菌症であり、5年間臨床経過を追跡できた貴重な症例であり報告する。

**キーワード：***Mycobacterium kyorinense*, 非結核性抗酸菌症, 致死症例, 高齢者, アドヒアランス

### 緒 言

非結核性抗酸菌症は近年増加傾向にあり、特に本邦では罹患率が高いとされている。1990年代以降遺伝子解析法による菌種同定診断が可能になり、相次いで新菌種が登録されている<sup>1)</sup>。*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<sup>2)</sup>。この数年で論文報告が散見されるようになったが、未だ報告例は少ない状況である<sup>2)~5)</sup>。国内のみならず、ブラジルでの感染報告もみられる<sup>6)</sup>。

今回われわれは、80歳以降に発症し頻回に喀痰検査で抗酸菌が検出されたにもかかわらず、菌種同定に至らぬまま数年の経過で致命的となった*M. kyorinense*肺感染症の1例を経験した。致命的となりうる非結核性抗酸菌の1例として、また高齢者における非結核性抗酸菌症の治療の問題点を示唆する症例と考え報告する。

### 症 例

**症 例：**85歳男性、妻と二人暮らし。

**主 訴：**発熱、呼吸困難、食思不振。

**既往歴：**67歳肺腫瘍に対し左下葉切除術（詳細不明）、82歳前立腺肥大、84歳認知症。

**家族歴：**母 高血圧、弟 膵臓癌。

**生活歴：**喫煙歴60本/日×30年間（20～50歳）、飲酒歴：機会飲酒。

**現病歴：**2006年（81歳時）、咯血を主訴に当院受診。左肺尖部に壁肥厚を伴う空洞影および胸膜肥厚を指摘された（Fig. 1A）。以後咯血は認めず、陈旧性炎症性変化として経過観察となった。2008年3月微熱、咳嗽、労作時呼吸困難を自覚し、4月結核疑いにて近医に精査入院となった。左肺野に空洞を伴う浸潤影を認め（Fig. 1B, Fig. 2A）、喀痰抗酸菌塗抹陽性（Gaffky 1号）、培養陽性であったため、抗結核薬イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）が開始された。その後も喀痰、気管支洗浄液から繰り返し抗酸菌を検出したが、DNA-DNA hybridization（DDH）法にて菌種同定には至らず、稀な菌種による非結核性抗酸菌症と診断された。3剤の治療反応性が比較的良く、服薬を継続する方針で退院となった。しかし、退院後定期的に服薬ができていなかったことが後日判明した。

<sup>1</sup>東京医科歯科大学呼吸器内科、<sup>2</sup>東芝病院呼吸器内科、<sup>3</sup>東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科

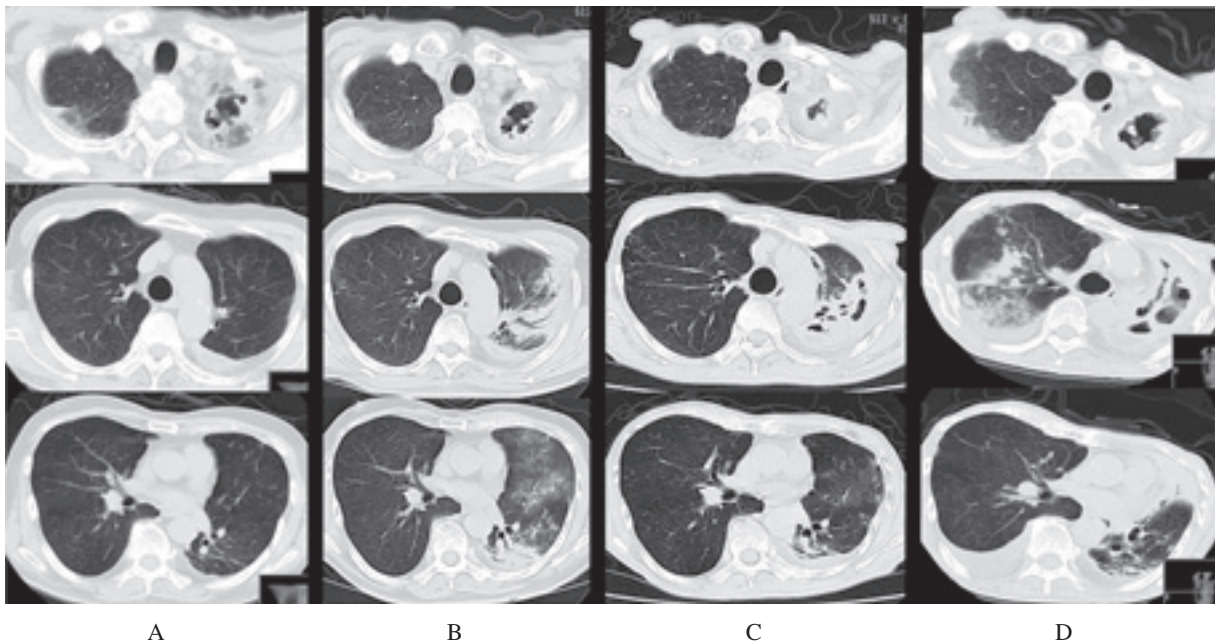
連絡先：榊原ゆみ、東京医科歯科大学呼吸器内科、〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45（E-mail: ysaka.pulm@tmd.ac.jp）

（Received 6 Jul. 2013/Accepted 21 Aug. 2013）

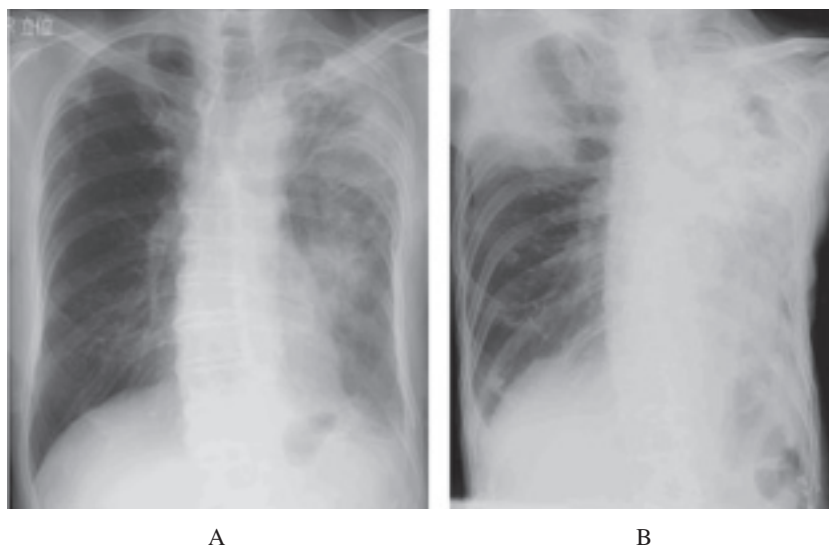
2009年5月呼吸困難が増悪，食思不振となり，著しい体重減少を認めたため近医再入院となった。1年前と比較し，空洞壁厚と容積減少を認めていたが，一方で一部の浸潤影は軽快していた（Fig. 1C）。非結核性抗酸菌症の増悪と診断し，クラリスロマイシン（CAM），RFP，EB，レボフロキサシン（LVFX）に治療を変更した。治療反応性は比較的良く，自覚症状の軽快と排菌量の減少を認めた。しかし，退院後は食思不振等の副作用を理由に再び服薬を自己中断していた。4剤による治療期間は

1カ月半であった。

同年10月および2010年2月に急な発熱を認め当院入院。2度とも肺炎として対処し，一般細菌に対する抗菌薬〔セフトリアキソン（CTRX），メロペネム（MEPM）＋アジスロマイシン（AZM）〕が有効であった。一方で抗酸菌の排菌は持続し，画像も急速に悪化しており，原病の悪化も疑われた。しかし，高齢であることと副作用が強かったことを考慮し，治療は再開せず経過観察となった。2011年2月発熱が持続，食思不振，呼吸困難が増



**Fig. 1** Chest computed tomography images in May 2006 (A), in April 2008 at diagnosis (B), in May 2009 after intermittent chemotherapy (C) and in February 2011 on the last admission (D).



**Fig. 2** Chest radiography in April 2008 at diagnosis of nontuberculous mycobacterial lung disease (A) and in February 2011 on admission (B).

悪し、当院に再入院となった。

入院時現症：身長173 cm，体重39.1 kg（4年間で20 kg減少），BMI 13.1，体温37.5℃，血圧113/83 mmHg，脈拍127/分，整。意識JCSI-1，認知症あり。心雑音は聴取せず，右上肺にcoarse cracklesを聴取した。腹部に異常を認めなかった。

入院時検査所見：WBC 8600/ $\mu$ l（Ne 87.2%，Ly 7.6%），Hb 12.7 g/dl，Alb 3.5 g/dl，BUN 25.4 mg/dl，Cr 0.66 mg/dl，CRP 8.93 mg/dlと軽度の炎症所見および脱水所見を認めた。また $\beta$ -Dグルカンは陰性であったが，アスペルギルス抗原0.5と陽性であった。室内気吸入下の動脈血ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 40.8 Torr，PaCO<sub>2</sub> 70.2 TorrとII型呼吸不全を呈していた。入院時喀痰検査で抗酸菌塗抹2+（Gaffky 5号），液体培養8日陽性，DDH法を施行したが同定不能菌種であった。喀痰一般細菌培養では*Staphylococcus* sp.少量，*Candida glabrata*少量を認めたが，アスペルギルスは検出されなかった。

入院時胸部X線写真では，右上肺野に浸潤影，左肺は上下肺野に広範な浸潤影と著明な肺容積の減少を伴い，左胸郭の変形および縦隔の左方偏位を認めた（Fig. 2B）。胸部CTでは左肺尖部に壁肥厚を伴う空洞，両側肺に小葉中心性小粒状影とすりガラス陰影を認めた。これらの所見は数年で急速に増悪傾向を示していた（Fig. 1D）。

入院後経過：入院後，細菌性肺炎も否定しきれずCTRFXを投与したが増悪。緩徐に進行する左肺尖部の空洞壁肥厚所見およびアスペルギルス抗原陽性であったことから，慢性壊死性アスペルギルス症を併発していると考え，次いでミカファンギン（MCFG）を投与した。しかし治療による改善が乏しく，抗酸菌の排菌が持続している経過から非結核性抗酸菌症の増悪と判断し，CAM 600 mg/day，RFP 300 mg/day，EB 500 mg/dayをさらに併用した。非結核性抗酸菌症の治療を開始後，解熱傾向にあり，データの改善，排菌量の減少を認めた。全身状態は明らかに回復し，食事は全量摂取でき，介助があれば自力歩行が可能な状態となったため，服薬を継続し自宅退院となった。

外来通院予定であったが，倦怠感が強いことや家族の協力が得られなかったことから往診医に継続治療を依頼した。しかし，自宅では高齢の妻と二人暮らしであり，認知症症状も相まって定期的な服薬や食事がなされず，短期間で全身状態が不良となり服薬は中止。退院約1カ月後自宅にて永眠された。

入院時同意を得ていたため，結核研究所リファレンスセンターに菌種同定検査を依頼した。後日，遺伝子解析の結果（*hsp65*および*rpoB*遺伝子解析），*M.kyrorinense*と同定された。

## 考 察

本症例は，80歳代で発症し，死亡までの約5年の経過を追跡することができた*M.kyrorinense*肺感染症症例である。特に排菌を認めてからの3年間は，組織破壊性が強く比較的短期間で進行し，全身状態も悪化し致死的となった。

*M.kyrorinense*は*M.celatum*や*M.branderi*に類似する菌種であり，遅発育菌（Runyon III群）とされている。*M.celatum*，*M.branderi*はいずれも1990年代に同定された新菌種である<sup>7,8)</sup>。AIDS患者など免疫能の低下した患者での報告が多いが健常者での報告もあり，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<sup>7-10)</sup>。

*M.kyrorinense*については，これまでに肺，リンパ節，関節への感染症例が報告されているが，論文としての発表は少なく，詳細がまだ明らかになっていない<sup>2)~6)</sup>。60~80歳代と高齢者での罹患，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が挙げられている。

*M.kyrorinense*の毒力は不明だが，報告例では本症例同様，顕著な臨床症状と浸潤影，空洞形成や気管支拡張，肺容積の減少を認めている。一方，末梢気道に散布する小粒状陰影が乏しい傾向にあり，*M.kyrorinense*は結核類似型を呈する可能性が示唆された。

本症例では，進行性の空洞壁肥厚も伴っていた。今回，生検や剖検ができなかったため，アスペルギルス，*M.kyrorinense*のどちらに起因する病変かは結論付けられなかった。壁肥厚を伴う空洞病変は，画像からアスペルギルス症を強く疑い，経過中に3度気管支鏡検査を行っているが一度も検出されなかった。今回の入院時アスペルギルス抗原陽性であった点から，抗真菌薬を先行投与した。病状悪化のため相次いで抗酸菌治療を併用し，また抗原値の再検をしていないため評価は十分にできないが，抗真菌薬の反応性はやや乏しい印象であった。一方，抗酸菌排菌量と空洞病変の悪化，臨床症状の増悪経過には相関を認め，抗酸菌症治療にて病状が著明に改善した点から*M.kyrorinense*による病変であったと推察している。

*M.kyrorinense*の治療に関してはINH，RFPに治療抵抗性であり，CAM，LVFX，アミカシン（AMK）に感受性があるとされている<sup>2)4)5)</sup>。実際，CAM・LVFX 2剤治療やモキシフロキサシン（MFLX）・ストレプトマイシン（SM）・CAMの組み合わせで治療効果を得た報告がみられる<sup>4)5)</sup>。一方で有効な治療薬が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。

抗酸菌同定法としてDDH法（極東DDHマイコバクテリア）は，簡便性および迅速性から広く使われ，18菌種



の同定が可能である。DDH法にて同定されない場合、16S rRNA, *hsp65*, *rpoB*, *sodA* genesなどの遺伝子解析検査が有用である<sup>21)</sup>。しかし解析ができる施設に限られる点、時間と労力を要する点などから、実際の臨床の場では稀な菌種の抗酸菌であるという認識で経過をみられる症例があることが推察される。

本症例では、断続的だったが治療期間中は症状や画像の一部改善を認めていた。菌種同定を早期に行い、適切な薬剤治療を継続できれば全身状態の悪化を抑制できた可能性がある。また、認知症や副作用、家族の協力不足などに起因するアドヒアランスが不良であった点が、進行と予後を左右したと言える。

実際、高齢結核患者での服薬中断リスクについて、合併症、副作用、身体的な障害、家族支援の欠如、通院の問題などが挙げられている<sup>12)</sup>。また、70歳以上の抗結核薬投与においては消化器症状等の副作用が出現しやすく、対策として非結核性抗酸菌症の治療においては1剤ずつ開始し、1週ごとに薬剤を増やす方法が提唱されている<sup>13)</sup>。本症例のように、通院困難のために往診による診療を要する場合、一般開業医における非結核性抗酸菌症に対する認知と理解も必要と考えられた。

今回5年間の追跡ができた稀な菌種による非結核性抗酸菌症を経験したが、超高齢社会を迎えた本邦における非結核性抗酸菌症の問題点に関し示唆に富んだ症例であった。

## 謝 辞

菌種同定検査を施行して下さった結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター 鹿住祐子先生、*M. kyorinense*に関してご助言をいただいた杏林大学臨床検査医学講座 大西宏明先生、資料提供していただきました日赤医療センター呼吸器内科 生島壮一郎先生に深謝します。本論文の要旨は第161回日本結核病学会関東支部学会・第198回日本呼吸器学会合同地方会で発表した。

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) 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.

- 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) 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.
- 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) 寺田裕子, 竹下 啓, 馬場里英, 他: *Mycobacterium kyorinense* (*M. kyorinense*) による呼吸器感染症の1例. *日内会誌.* 2012; 101: 2301-2303.
- 6) Campos CE, Caldas PC, Ohnishi H, et al.: First isolation of *Mycobacterium kyorinense* from clinical specimens in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 2477-2478.
- 7) Butler WR, O'Connor SP, Yakrus MA, et al.: *Mycobacterium celatum* sp. nov.. *Int J Syst Bacteriol.* 1993; 43: 539-548.
- 8) Kahkola PK, Springer B, Bottger EC, et al.: *Mycobacterium branderi* sp. nov., a new potential human pathogen. *Int J Syst Bacteriol.* 1995; 45: 549-553.
- 9) Piersimoni C, Zitti PG, Nista D, et al.: *Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the immunocompetent: case report and review. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 399-402.
- 10) 齊藤 肇, 村上和保, 矢島幹久, 他: 新たに記載された遅発性抗酸菌種のマウスに対する毒力. *結核.* 2000; 75: 65-69.
- 11) 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.
- 12) 橋本容子: 高齢者結核患者への服薬支援. 第85回総会シンポジウム「高齢者結核の問題点」. *結核.* 2010; 85: 886-888.
- 13) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核.* 2012; 87: 83-86.

---

**Case Report**

---

**FATAL NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LUNG DISEASE  
CAUSED BY *MYCOBACTERIUM KYORINENSE* :  
A CASE REPORT WITH FIVE YEARS OF FOLLOW-UP**

<sup>1,2</sup>Yumi SAKAKIBARA, <sup>2,3</sup>Kumiko KISHIMOTO, <sup>2</sup>Kaoru KOJIMA, <sup>1,2</sup>Toshihide FUJIE,  
and <sup>1</sup>Naohiko INASE

**Abstract** An 85-year-old man with dementia first visited our hospital 5 years ago, complaining of hemoptysis. He was hospitalized 2 years later owing to fever, cough, and dyspnea. A chest computed tomography scan showed infiltration with a cavity in the left upper lobe. He was diagnosed with nontuberculous mycobacterial lung infection on the basis of the presence of acid-fast bacilli in the sputum and repeated bronchoalveolar lavage specimens; however, we were unable to identify the isolate by DNA–DNA hybridization. Although his general condition had slightly improved after treatment initiation, intermittent chemotherapy owing to the adverse effects of the drugs and dementia led to rapid disease progression and death. After his death, the isolated mycobacterium was identified as *Mycobacterium kyorinense* by

sequence analysis of the *hsp65* and *rpoB* genes.

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

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Toshiba General Hospital, <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

Correspondence to: Yumi Sakakibara, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1–5–45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8519 Japan.  
(E-mail: ysaka.pulm@tmd.ac.jp)