

*Mycobacterium branderi*による肺非結核性抗酸菌症の1例

山添 雅己 高橋 隆二

要旨：症例は56歳，男性。中咽頭癌術前の胸部CTで左上葉S¹⁺²に空洞性病変とその周囲に小結節像を認めた。喀痰と気管支洗浄液の抗酸菌塗抹は陽性であったが，polymerase chain reaction法では結核菌，*Mycobacterium avium* complexともに陰性で*Mycobacterium*属菌が4週目に培養された。DNA-DNA hybridization法では菌種の同定に至らず，16S rRNAと*rpoB*遺伝子の塩基配列解析により*Mycobacterium branderi*と判定された。中咽頭癌術後5カ月目に食道癌に対して化学放射線治療を開始した。化学療法2クール目治療中から発熱がつづき，胸部CTで空洞性病変の壁肥厚とその下方に浸潤像を認めた。clarithromycin, ciprofloxacin, ethionamideの治療により治療2カ月で発熱の改善，治療6カ月で排菌の陰性化，治療12カ月で空洞性病変の壁菲薄化と浸潤像の消退を認めた。*M. branderi*による肺非結核性抗酸菌症はまれで，治療法も確立されておらず，今後の症例の集積が待たれる。

キーワード：*Mycobacterium branderi*，非結核性抗酸菌症，16S rRNA 遺伝子解析，*rpoB* 遺伝子解析

はじめに

*Mycobacterium branderi*は1992年にBranderらにより新種として提案され，Runyon分類でⅢ群に属する非結核性抗酸菌である¹⁾。Koukila-Kähköläらにより*M. branderi*と命名された²⁾。*M. branderi*による感染症はまれで，本邦において1例の症例報告があるほか，国外の報告も1報にすぎない³⁾⁴⁾。今回，*M. branderi*による肺非結核性抗酸菌症に対してclarithromycin, ciprofloxacin, ethionamideの3剤治療により排菌の陰性化，症状の改善および増悪した陰影の消退が得られ，これらの薬剤が有効である可能性が示された症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：56歳，男性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：左気胸手術（32歳）。

喫煙歴：40本/日（18～56歳）。

職業歴：駅員（20～38歳），電気設備保守（38～54歳）。
粉塵作業歴なし。

家族歴：姉が気胸。

現病歴：2012年4月に左頸部腫瘤を自覚したため当院耳鼻咽喉科を受診し，中咽頭癌および左頸部リンパ節転移と診断された。術前胸部CTで左上葉S¹⁺²に空洞性病変とその周囲の小結節像を指摘されたため，同年5月15日に当科を受診した。

現 症：身長169 cm，体重51.0 kg，体温36.6℃，血圧150/64 mmHg，脈拍77回/分・整，SpO₂ 98%（室内気）。聴診上心音・呼吸音異常なし。左頸部に胡桃大の弾性硬腫瘤を触知した。

検査所見（Table 1）：末梢血では軽度の貧血と，生化学検査では総蛋白とアルブミン値の低下，LDHの上昇を認めた。腫瘍マーカーではPro-GRPの上昇を認めた。喀痰の抗酸菌塗抹検査は1+であったが，polymerase chain reaction (PCR)法では結核菌，*Mycobacterium avium* complex (MAC)ともに陰性であった。呼吸機能検査では1秒量2.77L，1秒率66.43%と閉塞性換気障害を認めた。

胸部X線写真（Fig. 1A）：肺は過膨張を呈し，左上肺野に空洞を伴う不整形陰影を認めた。

胸部CT（Fig. 1B, 1C）：両側肺に嚢胞および気腫性変化を認めたほか，左S¹⁺²aに39×22 mmの空洞性病変とその周囲に小結節像を認めた。

臨床経過：喀痰検査と画像所見より抗酸菌感染症を第一に疑ったが、悪性腫瘍との鑑別のため、気管支内視鏡検査を施行した。左B¹⁺²aより施行した擦過細胞診では悪性細胞を検出せず、気管支洗浄液の抗酸菌塗抹検査は+/-、PCR法では結核菌、MACともに陰性であった。細菌や真菌は検出されなかった。5月29日に中咽頭癌および左頸部リンパ節転移に対して経口腔的中咽頭腫瘍切

除・左頸部郭清術が施行された。喀痰の抗酸菌培養検査において4週目に22コロニーの*Mycobacterium*属菌が培養されたが、DNA-DNA hybridization法では菌種の同定に至らなかった。結核予防会結核研究所に同定を依頼し、16S ribosomal RNA (16S rRNA) およびRNA polymerase *B* (*rpoB*) 遺伝子の塩基配列の解析により*M. branderi*と100%一致していることが確認された。薬剤感受性試験

Table 1 Laboratory findings on the patient's first visit

Hematology		Biochemistry		Sputum	
WBC	4500 / μ l	TP	6.2 g/dl	Cytology	class II
Neut	73 %	Alb	3.5 g/dl	Bacterial	Normal flora
Lymph	20 %	T.Bil	0.7 mg/dl	Acid-fast bacterial	
Mono	6 %	AST	32 IU/l	Smear	1 +
Eosi	1 %	ALT	8 IU/l	PCR	negative
RBC	282 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	250 IU/l	Culture	<i>Mycobacterium</i> sp.
Hb	10.8 g/dl	BUN	15 mg/dl	16S rRNA	<i>M. branderi</i>
Ht	31.3 %	Cre	0.7 mg/dl	<i>rpoB</i>	<i>M. branderi</i>
Plt	27.4 \times 10 ⁴ / μ l	Na	143 mEq/l		
		K	4.0 mEq/l	Respiratory function	
		Cl	107 mEq/l	VC	4.27 L
Serology		Ca	9.1 mg/dl	%VC	104.9 %
CRP	0.07 mg/dl	Glu	79 mg/dl	FEV _{1.0}	2.77 L
β -D glucan	< 6 pg/ml	HbA1c	5.2 %	FEV _{1.0} %	66.43 %
Quantiferon	(-)				
Immunology		Tumor Markers			
<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	CEA	3.2 ng/ml		
<i>Candida</i> Ag	(-)	SLX	25 U/ml		
		SCC	1.4 ng/ml		
		CYFRA	1.8 ng/ml		
		NSE	10.7 ng/ml		
		Pro-GRP	117 pg/ml		

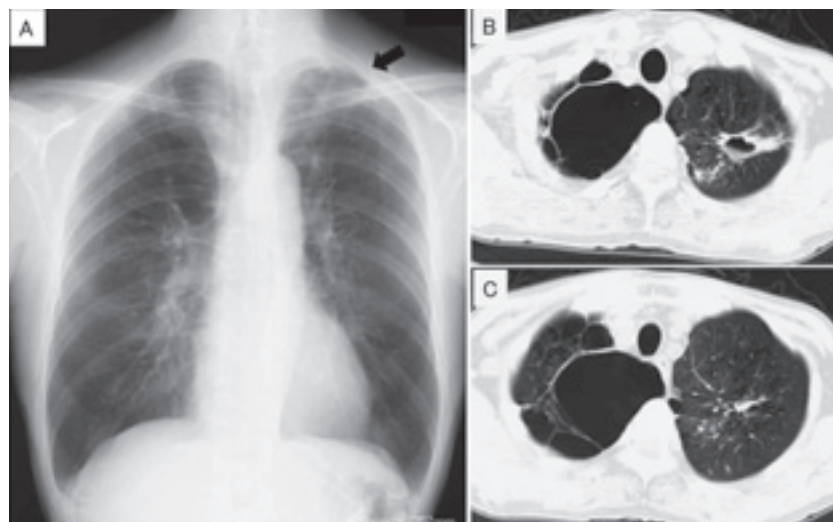


Fig. 1 Chest X-ray film and chest CT scan on the patient's first visit. (A) A chest X-ray film on the patient's first visit showed an abnormal shadow with a cavitary lesion in the left upper lung field (arrow). (B, C) A chest CT scan on the patient's first visit showed the cavitary lesion (39 \times 22 mm) surrounded by small nodules in the left S¹⁺²a. The central portion of the cavitary lesion (B). The lower portion of the cavitary lesion (C).

(比率法)ではstreptomycin (SM), ethionamide (TH), levofloxacin (LVFX)に感受性があった (Table 2)。また、プロスミックNTM®およびプロスミックMTB-I®によるclarithromycin (CAM)とciprofloxacin (CPFX)の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)の測定においてCAMのMIC値は0.03 $\mu\text{g/ml}$ 未満, CPFXのMIC値は0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。気管支洗浄液の抗酸菌培養検査においても7コロニーが検出され (16S rRNA遺伝子の塩基配列で99.55%, *rpoB*遺伝子の塩基配列で100% *M. branderi*と一致した), *M. branderi*による肺非結核性抗酸菌症と診断した。明らかな自覚症状はなく, 喀痰検査で排菌量の増加を認めず, 病巣の悪化もみられなかったため肺*M. branderi*症に対して経過観察の方針とした。同年8月に胸部食道に多発する表在癌が見つかり, 10月9日より食道癌に対して放射線治療および化学療法 (cisplatin + fluorouracil) 施行となった。化学療法1

クール目施行中, Grade 3の白血球数低下を認めたが喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性で, 胸部X線写真上左上肺野の不整形陰影に変化を認めなかった。11月6日に化学療法2クール目開始となったが11月12日より発熱がつづいた。同日の胸部X線写真で左上肺野の不整形陰影に変化を認めず, 11月7日に採取した喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性であったが, 4週培養で196コロニーと増加していた。化学療法2クール目施行中, Grade 2の白血球数低下とGrade 1の血清クレアチニン値の上昇 (最大血清クレアチニン値1.4 mg/dl)を認めた。化学放射線治療終了後の12月10日の胸部X線写真で左上肺野の不整形陰影は拡大し, 胸部CTでは空洞性病変の壁が肥厚し, 空洞性病変の下方に浸潤像がみられた (Fig. 2A, 2B)。白血球数4900/ μl (好中球58.7%), CRP 1.51 mg/dlと軽度のCRP値の上昇を認めたが, 喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性で, 細菌や真菌は検出されなかった。12月19日の胸部X線写真で左上肺野の不整形陰影は悪化しており, 喀痰の抗酸菌塗抹検査は2+ (Gaffky 5号)であった。肺*M. branderi*症の増悪と考え, CAM 600 mg/日, CPFX 400 mg/日で治療を開始した。12月27日にTH 200 mg/日を追加し, 2013年1月7日にTH 400 mg/日に増量した。同日の胸部X線写真で左上肺野の不整形陰影はさらに悪化した, 喀痰の抗酸菌塗抹検査は+/- (Gaffky 1号)となった。2月4日よりCAM 800 mg/日に増量し, CPFX 400 mg/日, TH 400 mg/日の3剤治療を継続した。治療2カ月で発熱はみられなくなり, 治療6カ月で排菌は陰性化した。胸部X線写真では治療3カ月で左上肺野の不整形陰影は縮小し, 以降も陰影の縮小を認めた (Fig. 3)。胸部CT上, 治療3カ月で空洞性病変の壁は非薄化した, その下方

Table 2 Drug susceptibility test for the clinical isolate of *M. branderi*

Drug		$\mu\text{g/ml}$	Sensitivity
SM	streptomycin	10	S
INH	isoniazid	0.2	R
INH		1	R
RFP	rifampicin	40	R
EB	ethambutol	2.5	R
KM	kanamycin	20	R
EVM	enviomycin	20	R
TH	ethionamide	20	S
CS	cycloserine	30	R
PAS	para-aminosalicylate	0.5	R
LVFX	levofloxacin	1	S

The table showed the results by the resistant ratio method in Ogawa medium.

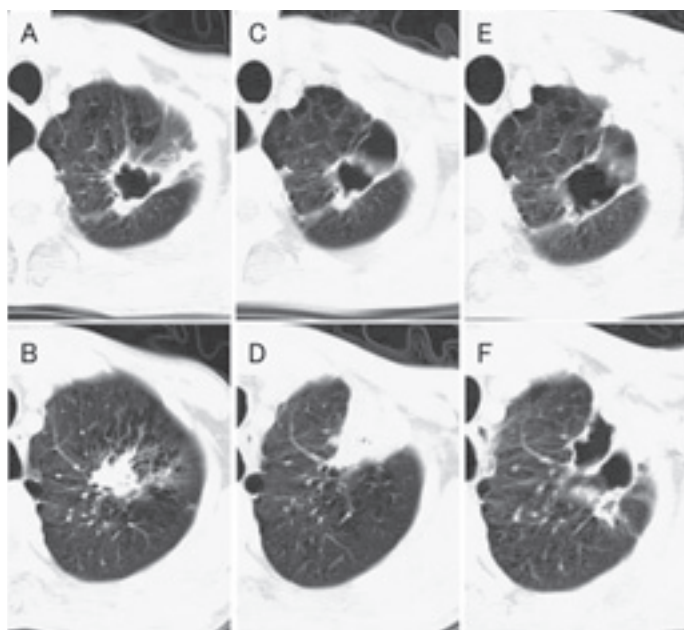


Fig. 2 Chest CT scans.

(A, B) December 10th 2012, before the anti-mycobacterial treatment; showing that the wall of the cavitary lesion became thicker (A), and that the consolidation shadow appeared in the lower portion of the cavitary lesion (B). (C, D) March 2013, after 3 months anti-mycobacterial treatment; showing that the wall of the cavitary lesion became thinner (C), but the consolidation shadow expanded (D). (E, F) December 2013, after 12 months anti-mycobacterial treatment; showing that the cavitary lesion expanded slightly (E), and the consolidation shadow decreased (F).

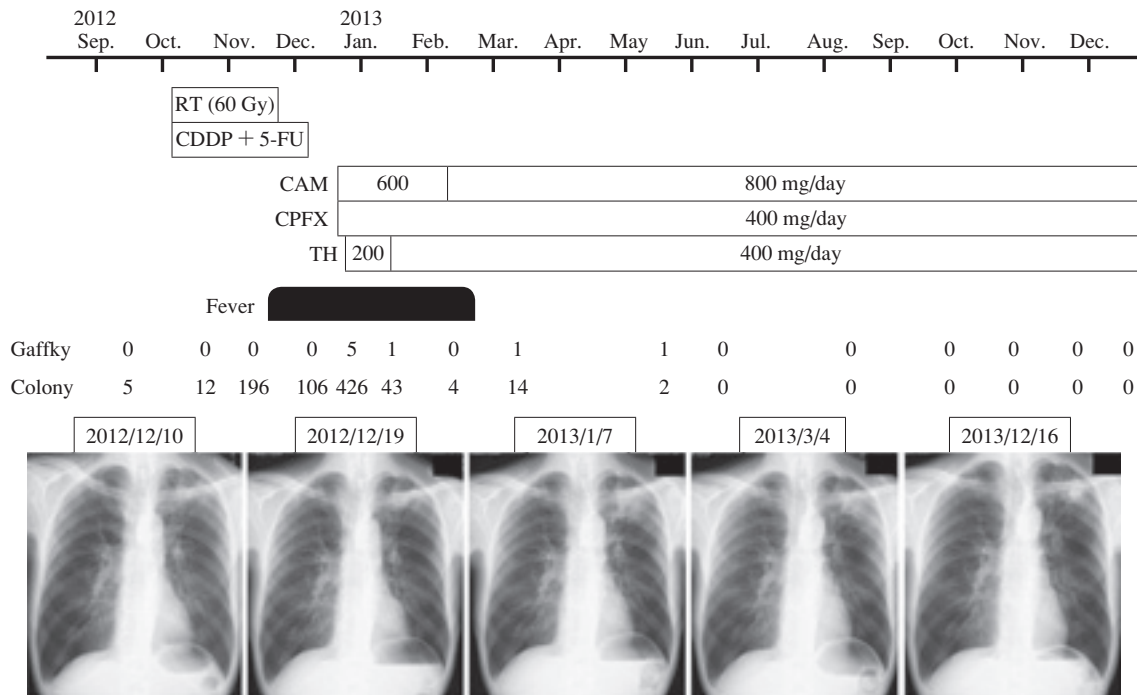


Fig. 3 Clinical course.

RT: radiotherapy, CDDP: cisplatin, 5-FU: fluorouracil, CAM: clarithromycin, CPF: ciprofloxacin, TH: ethionamide

の浸潤像は拡がっていた。治療12カ月で空洞性病変はやや拡大したが、浸潤像の消退を認めた (Fig. 2C-2F)。

考 察

M. branderi は1992年にBranderらにより新種として提案され、Runyon分類でⅢ群に属する非結核性抗酸菌である¹⁾。1995年にKoukila-Kähköläらにより*M. branderi*と命名された²⁾。*M. branderi*による感染症の報告は少なく、われわれが検索したかぎりにおいて本邦では若年者の空洞性肺病変に認められた*M. branderi*に対して胸腔鏡下肺部分切除を施行し、術後化学療法を行わず良好に経過した1例のみであった³⁾。また、国外では手の感染症に対してCPF, CAM, trimethoprim-sulfamethoxazoleを19カ月間使用し軽快した1例と、CPFを2週間使用するも改善しなかった肺感染症の1例をまとめた報告のみであった⁴⁾。2007年のATS/IDSAガイドラインでは*M. branderi*感染症に対する記載はなく⁵⁾、感染機序や化学療法の効果などについては不確実な菌種と考えられる。

田村らは肺癌に対する放射線治療の併用を含む化学療法により抗酸菌症の悪化や重篤な有害事象はみられなかったと報告している⁶⁾。一方、癌化学療法により肺非結核性抗酸菌症が増悪再燃した報告や⁷⁾、肺癌と肺非結核性抗酸菌症の合併例において抗酸菌治療を先行し、その有効性を確認したうえで癌化学療法を同時加療し治療効果を認めた報告がある⁸⁾⁹⁾。抗酸菌感染症は悪性腫瘍の

合併により悪化をきたすとされ、その要因として抗癌剤、副腎皮質ホルモンの投与や悪液質などの全身的な抵抗力の低下をきたす要因のほか、放射線治療、癌手術後の残存肺過膨張、癌の直接浸潤による局所的要因が考えられている¹⁰⁾。本症例において中咽頭癌術後の喀痰検査で排菌量の増加はなく、症状や画像所見の悪化もみられなかったため、食道癌に対する化学放射線治療前に肺*M. branderi*症の治療は先行しなかった。しかし、癌化学放射線治療中に肺*M. branderi*症の増悪がみられた。癌化学療法により非結核性抗酸菌症に易感染性となる機序として細胞性免疫機能の低下が主体であるとされる¹¹⁾。また、細胞性免疫機能を担うT細胞の増殖やNK細胞の活性化に必須とされるIL-2産生能が血清アルブミン3.5 g/dl以下の例で低下していることが示された¹²⁾。本症例の背景として肺嚢胞やCOPDといった既存の肺疾患があったほか、低Body Mass Index (本症例では17.86)、低血清アルブミンおよび悪性腫瘍の合併に伴う細胞性免疫機能の低下が推測され、抗酸菌感染症を発症しやすい要因があった。化学放射線治療を開始し化学療法1コース目終了後から排菌量の増加を認め、2コース目終了後に画像所見の悪化を認めたことは、癌化学療法による細胞性免疫機能の低下が感染防御機構の破綻を招き、肺*M. branderi*症の増悪をきたしたと考えられる。

前述の本邦報告例より分離された*M. branderi*の薬剤感受性についてCAM, CPF, ethambutol (EB), TH, SMの

感受性が示された¹³⁾。*M. branderi*に対する化学療法については確立された治療法はなく、本症例の分離検体の薬剤感受性試験ではSM, TH, LVFXに感受性があり、CAMのMIC値は0.03 µg/ml未満、CPFXのMIC値も0.06 µg/mlと低値であったことから、本症例ではCAM, CPFX, THの3剤治療を行い良好な経過が得られた。肺MAC症に対する治療においてアミノグリコシドを加えた多剤併用療法の有効性が高く、特に重症例や再発例などでの使用が推奨され、菌陰性化率も優れている⁵⁾¹⁴⁾。本症例では癌化学療法による軽度の腎機能障害がみられたことやアミノグリコシド注射のための外来通院について同意が得られなかったため併用はしなかった。

*M. branderi*による肺非結核性抗酸菌症に対してCAM, CPFX, THの3剤治療により排菌の陰性化、症状の改善および増悪した陰影の消退が得られ、これらの薬剤が有効である可能性が示された。定型的な治療が確立されていない菌種であり、今後の症例の集積が待たれる。

本論文の要旨は、第64回日本結核病学会北海道支部学会（2014年2月、札幌）にて発表した。

謝辞：16S rRNAおよび*rpoB*遺伝子解析による同定にご協力をいただきました、結核予防会結核研究所 鹿住祐子先生、前田伸司先生、函館市医師会健診検査センター 氏家重夫先生、治療にあたりご助言をいただきました、独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器内科 小川賢二先生に深謝いたします。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Brander E, Jantzen E, Huttunen R, et al.: Characterization of a distinct group of slowly growing mycobacteria by biochemical tests and lipid analyses. *J Clin Microbiol.* 1992 ; 30 : 1972-1975.
- 2) Koukila-Kähkölä P, Springer B, Böttger EC, et al.: *Mycobacterium branderi* sp. nov., a new potential human pathogen. *Int J Syst Bact.* 1995 ; 45 : 549-553.
- 3) 広瀬敏幸, 中川靖士, 長尾妙子: 胸腔鏡下に切除した健康な若年者に発症した *Mycobacterium branderi* の1例. *日呼外科誌.* 2008 ; 22 : 929-932.
- 4) Wolfe J, Turenne C, Alfa M, et al.: *Mycobacterium branderi* from both a hand infection and a case of pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2000 ; 38 : 3896-3899.
- 5) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367-416.
- 6) 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 他: 肺癌と活動性肺抗酸菌症の合併: 特徴と推移. *日呼吸会誌.* 2007 ; 45 : 382-393.
- 7) 福岡和也, 鴻池義純, 成田亘啓, 他: 肺非定型抗酸菌症に肺小細胞癌を合併した1治験例—非定型抗酸菌症合併肺癌本邦報告例の文献的検討. *肺癌.* 1992 ; 32 : 389-395.
- 8) 森 雅秀, 伏谷建二, 中澤幸恵, 他: 非結核性抗酸菌症と非小細胞肺癌が同時に発見され抗酸菌治療と癌化学療法を並行して行った2症例. *日胸.* 2008 ; 67 : 613-621.
- 9) 藤田 雄, 石井 聡, 平野 聡, 他: 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った1例. *日呼吸会誌.* 2011 ; 49 : 855-860.
- 10) 平田世雄: 肺癌と肺結核—癌の合併による安定性結核病巣の急速悪化, 同一肺葉の1切除例. *結核.* 1980 ; 55 : 63-67.
- 11) Rolston KVI, Jones PG, Fainstein V, et al.: Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in patients with cancer. *Chest.* 1985 ; 87 : 503-506.
- 12) 米田尚弘: 肺結核での栄養障害と細胞免疫. 第64回日本結核病学会総会シンポジウムII. 結核感染免疫, 基礎と臨床の両面から. *結核.* 1989 ; 64 : 633-640.
- 13) Sugawara I, Kazumi Y, Otomo K, et al.: *Mycobacterium branderi* isolated from pus of a right pulmonary cavity lesion. *Jpn J Infect Dis.* 2005 ; 58 : 187-188.
- 14) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007 ; 101 : 130-138.

Case Report

A CASE OF PULMONARY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS
CAUSED BY *MYCOBACTERIUM BRANDERI*

Masami YAMAZOE and Ryuji TAKAHASHI

Abstract The patient was a 56-year-old man, who was found to have a cavitory lesion surrounded by small nodules in the left upper lobe (S¹⁺²) on the chest computed tomography (CT) scan prior to surgery for oropharyngeal cancer. Both sputum and bronchial lavage smears for acid-fast bacilli were positive, but a polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex failed to identify the isolates. *Mycobacterium* species were cultured in 4 weeks. *Mycobacterium branderi* was identified by determining the nucleic acid sequences of the 16S ribosomal RNA (16S rRNA) and RNA polymerase *B* (*rpoB*) genes. Chemotherapy and radiotherapy for esophageal cancer were started 5 months after the surgery for oropharyngeal cancer. The patient developed fever during the second round of chemotherapy. After chemotherapy and radiotherapy, the wall of the cavitory lesion thickened and a consolidation shadow was noted in the lower portion of the cavitory lesion on the chest CT scan. Combined therapy with clarithromycin, ciprofloxacin, and ethionamide

improved the clinical symptoms; further, the abnormal chest shadows disappeared, and the sputum smears and cultures for acid-fast bacilli were negative. Although, currently, there are no recommended therapeutic regimens for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis caused by *M. branderi*, combined therapy including the drugs used in this case may have a beneficial effect on this disease.

Key words : *Mycobacterium branderi*, Nontuberculous mycobacteriosis, 16S rRNA gene analysis, *rpoB* gene analysis

Department of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital, Japan

Correspondence to: Masami Yamazoe, Department of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital, 1-10-1, Minato-cho, Hakodate-shi, Hokkaido 041-8680 Japan.
(E-mail: m-yamazoe@hospital.hakodate.hokkaido.jp)