

リウマチ性多発筋痛症に合併した肺 *Mycobacterium shinjukuense* 感染症の 1 例

¹前田悠太郎 ²西尾 和三 ²荒川 健一 ²荒井 亮輔
²会田 信治 ²中野 泰 ²加行 淳子 ³鹿住 祐子
⁴御手洗 聡

要旨：症例は72歳，女性。約10年前から胸部異常陰影を指摘され，陳旧性肺結核として定期的に経過観察されていた。70歳時リウマチ性多発筋痛症と診断されステロイド投与が開始された。その後から，陰影は急速に増悪し，空洞性陰影を形成し，喀痰検査で非結核性抗酸菌が検出されたがDNA-DNA hybridization (DDH) 法で同定不能であった。ステロイド減量に伴って空洞性陰影はやや縮小したが，咳嗽・喀痰が持続するため，精査目的に当院紹介受診した。当院で行った喀痰検査でも繰り返し抗酸菌が検出され，DDH法では同定不能であったが *rpoB*，16S rRNA および *hsp65* 遺伝子配列から *Mycobacterium shinjukuense* と同定され，同菌による肺感染症と診断した。過去の報告例を参考に高度緑内障の合併があったことを考慮してイソニアジド，リファンピシン，クラリスロマイシンで治療を開始したが，肝障害が出現したためリファンピシン，クラリスロマイシン，レボフロキサシンに変更し継続することによって菌陰性化と画像所見の改善を得た。

キーワード：*Mycobacterium shinjukuense*，リウマチ性多発筋痛症，ステロイド

はじめに

肺非結核性抗酸菌症は近年増加傾向にあるとされている¹⁾。多くの菌種による肺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* が代表的菌種であり，これらで全体の90%以上を占めるとされる²⁾。*Mycobacterium shinjukuense* は2011年に斎藤らが新菌種として報告した非結核性抗酸菌で，これまでに主として本邦から10数例の肺感染症についての文献的報告がされているが，未だその臨床経過や治療法は十分には明らかでない³⁻⁵⁾。今回われわれは，リウマチ性多発筋痛症に対してステロイド治療中に診断され，イソニアジド (isoniazid: INH)，リファンピシン (rifampicin: RFP)，クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) で治療を開始し，経過中に肝障害が出現したもののINHをレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) に変更することによって

治療継続可能となり軽快した肺 *M. shinjukuense* 感染症の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：72歳，女性。

主 訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：緑内障，脊柱管狭窄症。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：60歳頃から胸部異常陰影を指摘され，陳旧性肺結核として定期的にフォローを受けていた (Fig. 1A)。X-2年8月，リウマチ性多発筋痛症と診断されプレドニゾロン (PSL) 15 mg/日の内服が開始された。その後から陰影が急速に増悪したため (Fig. 1B)，喀痰検査が行われ，非結核性抗酸菌が検出されたが，菌種についてはDNA-DNA hybridization (DDH) 法 (極東製薬工業) で同定不能であった。X年5月，PSLは5 mg/日まで漸減され，空洞性陰影はやや縮小したが，咳嗽，喀痰

¹川崎市立井田病院内科，²同呼吸器内科，³国立感染症研究所薬剤耐性研究センター，⁴結核予防会結核研究所抗酸菌部

連絡先：西尾和三，川崎市立井田病院呼吸器内科，〒211-0035 神奈川県川崎市中原区井田2-27-1

(E-mail: nishio-k@city.kawasaki.jp)

(Received 29 Mar. 2018 / Accepted 21 May 2018)

が持続するため精査目的に当院紹介受診した。

初診時身体所見：身長156 cm，体重54 kg。意識清明。血圧121/66 mmHg，脈拍63回/分，整。体温36.7℃，SpO₂ 98%（室内気吸入下）。頸部リンパ節触知せず，貧血なし，黄疸なし。肺野静，心音純。両肩挙上可，両上腕把握痛なし。

初診時検査所見（Table 1）：T-SPOT®.TB（T-SPOT）は陽性，キャピリア®MAC抗体（抗MAC抗体）は陰性を示した。

初診時画像所見（Fig. 2）：プレドニゾロンは5 mgま

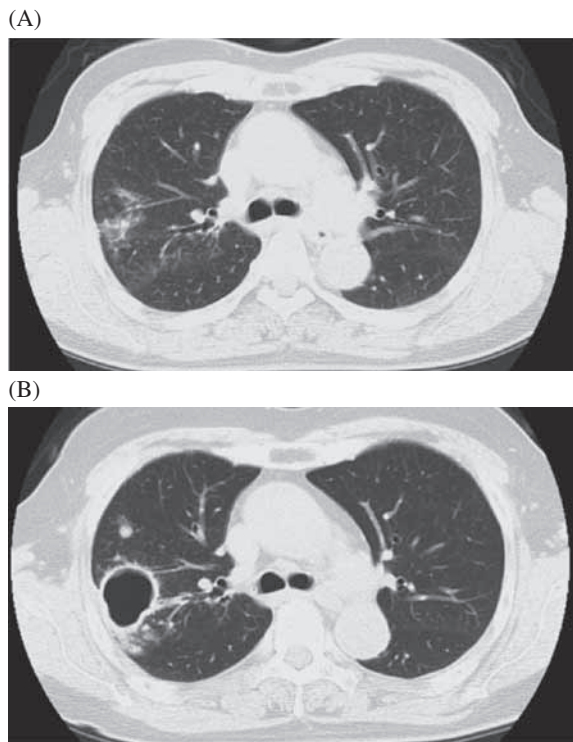


Fig. 1 (A) Chest CT scan imaging on one year before starting prednisolone. The manifestations had been showing no significant changes for several years. (B) Chest CT scan imaging on ten months after starting treatment of polymyalgia rheumatica with prednisolone. The lung region expanded and formed cavity.

で減量されており，右上葉の陰影は，PSL 15 mg内服時（Fig. 1B）より空洞がやや縮小していたが残存し，空洞周囲の浸潤影の増強が認められた。

臨床経過：当院で行った喀痰検査でも前医と同様にDDH法で同定不能の抗酸菌が繰り返し検出された。このため結核予防会結核研究所に同定を依頼し，*rpoB*，16S

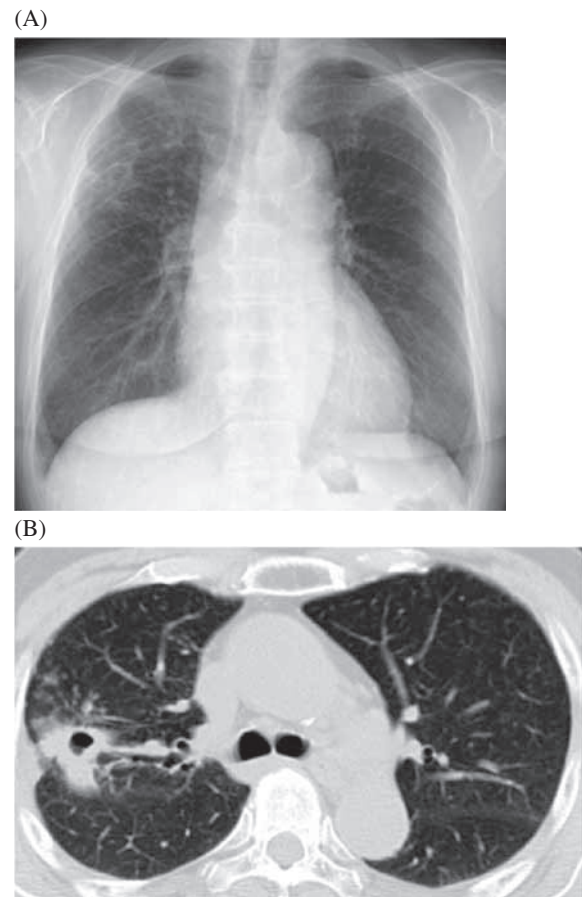


Fig. 2 (A) Chest X-ray at the time of the first visit to our hospital. The X-ray showed a small cavity in the right upper lung field. (B) Chest CT scan imaging at the time of the first visit to our hospital, revealed a cavity surrounded by infiltration in the right lung field.

Table 1 Laboratory findings on admission

〈Blood cell counts〉		〈Biochemistry〉		AST	19 IU/l
WBC	9300 / μ l	TP	7.4 g/dl	ALT	16 IU/l
Neu	87 %	Ab	4.3 g/dl	LDH	190 IU/l
Lymph	10 %	BUN	21.1 mg/dl	γ -GTP	26 IU/l
Mono	1 %	Cr	0.82 mg/dl	CRP	0.03 mg/dl
Baso	1 %	UA	6.6 mg/dl	RF	0 IU/ml
RBC	418×10^4 / μ l	Na	140 mEq/l	ANA	<40 X
Hb	12.8 g/dl	K	4.5 mEq/l	SS-A Ab	<7.0 U/ml
Plt	26.2×10^4 / μ l	Cl	104 mEq/l	SS-B Ab	<7.0 U/ml
		Ca	10.4 mg/dl	PR3-ANCA	<1.0 EU
		TC	185 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 EU
		TB	0.4 mg/dl	T-SPOT	(+)
				anti-MACAb	<0.5 U/ml

rRNA および *hsp65* 遺伝子配列から *M. shinjukuense* と同定された。画像所見とあわせ、2007 ATS/IDSA diagnostic criteria¹⁰⁾ および日本結核病学会/日本呼吸器学会「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」¹¹⁾に基づいて肺 *M. shinjukuense* 感染症と診断した。微量液体希釈法による最小発育阻止濃度測定では各種抗菌剤に良好な感受性が示唆された (Table 2)。自覚症状が持続していること、またリウマチ性多発筋痛症に対して今後も長期にステロイド投与が予定されていることから、治療適応があると判断した。文献的に報告されている RFP, エタン

プトール (EB), CAM³⁾あるいはINH, RFP, EBによる加療⁴⁾を検討したが高度緑内障があることからEBは使用困難と考えINH, RFP, CAMで加療開始した。しかし加療開始56病日の血液検査にてAST/ALT=169/232 IU/lの肝障害を認めた。INHによる肝障害と考えRFP, CAM, LVFXに変更したところ肝障害の再燃なく継続可能であった。喀痰抗酸菌培養は陰性化し、画像所見も改善し (Fig. 3), 1年6カ月間の内服にて治療終了とした。

考 察

M. shinjukuense は2011年に斎藤らによって新菌種として報告された、Runyon分類でⅢ群に分類される非発色性の遅発型非結核性抗酸菌である²⁾。本菌種はDDH法では同定不能であり、*rpoB*, 16S rRNAそして*hsp65*遺伝子配列によって同定が可能と報告されている。本症例においても、繰り返しDDH法にて同定不能の抗酸菌が検出されたため、*rpoB*, 16S rRNA, *hsp65*の遺伝子配列の検索を行い、*M. shinjukuense* と同定することができた。

本菌種による呼吸器感染症は現在までに調べた範囲で13例の文献的報告 (Table 3) がある。全例が東アジアからで、かつ韓国からの1例を除きすべて本邦からの報告であり、地域性が示唆される³⁾⁹⁾。また、呼吸器系の基礎疾患として13例中5例で陳旧性肺結核を有していたと報告されている。本症例でも結核としての治療歴はないものの、10年前から陳旧性肺結核として経過観察されていた陰影が増大することによって発症しており、またT-SPOTが陽性であったことから、陳旧性肺結核病変にどの時点からかは不明ながら、*M. shinjukuense* が二次感染し増悪・発症した可能性があると考えられた。本感染症も陳旧性肺結核とされていた陰影の悪化を認めた際には、考慮すべき感染症の一つと思われた。一方、本

Table 2 Minimum inhibitory concentrations of drugs by microbroth dilution method

Streptomycin: SM	0.5 µg/ml
Ethambutol: EB	1 µg/ml
Kanamycin: KM	1 µg/ml
Rifampicin: RFP	0.03 µg/ml
Levofloxacin: LVFX	0.25 µg/ml
Clarithromycin: CAM	0.03 µg/ml

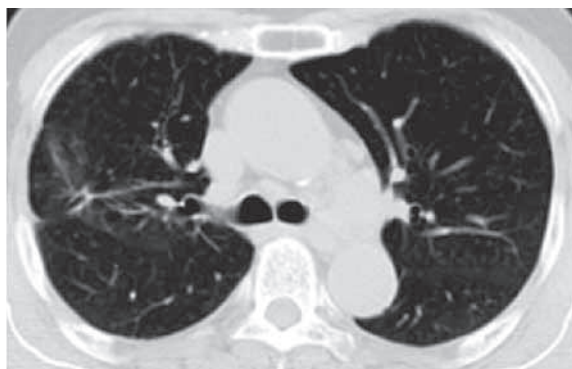


Fig. 3 Chest CT scan image after the 18 months treatment of pulmonary *M. shinjukuense* disease.

Table 3 Clinical features of the pulmonary *M. shinjukuense* disease

Case	Age	Sex	Underlying lung disease	Underlying general disease	Drug regimens	Outcome	Reference
1	64	F	None	None	RECAM	Improved	3
2	80	F	None	None	HRE	Improved	4
3	75	M	Old pulmonary tuberculosis	Diabetes mellitus	HREZ→HRE	Improved	5
4	93	M	Old pulmonary tuberculosis	Chronic heart failure	HRE→EM	No change	5
5	82	M	Old pulmonary tuberculosis	Prostate cancer	HRE	Improved	5
6	83	F	Pulmonary emphysema	Hypertension	HREZ→RECAM	Improved	5
7	72	F	MAC lung disease suspected	Hypertension. dyslipidemia	HRE	Improved	5
8	57	F	None	Goiter	EM	Improved but recurred	5
9	73	F	Not defined	Not defined	HRE	Improved	6
10	56	F	Old pulmonary tuberculosis	None	Not defined	Not defined	7
11	85	F	Old pulmonary tuberculosis	None	HRE	Improved	8
12	62	M	None	Hypertension	RECAM + KM	Improved	9
13	68	F	None	Hypertension. dyslipidemia	RECAM + KM	Improved	9
14	72	F	Old pulmonarv tuberculosis	PMR	HRCAM→RLCAM	Improved	Our case

R: RFP, H: INH, E: EB, Z: pyrazinamide, EM: erythromycin, L: LVFX

症例のようにステロイド等の細胞性免疫に対して抑制的に作用する薬剤投与中に発症、あるいは増悪したとする過去の報告は認めなかった。しかし、同じ抗酸菌感染症である結核症ではステロイド内服は発病リスクの一つであることが知られている¹²⁾。さらに本症例ではステロイド投与開始後に陰影が増悪していることから、ステロイド投与が本症の発症・増悪リスクになる可能性が考えられた。本感染症もステロイド等、免疫抑制作用のある薬剤投与の際には注意すべき感染症の一つと思われる。

本菌による肺感染症の治療に関しては、本菌が比率法による薬剤感受性検査においてINH 0.2 µg/ml, RFP 40 µg/ml, EB 2.5 µg/mlで感性を示し、INH, RFP, EBの組み合わせによる加療によって軽快したとする報告⁴⁾や、微量液体希釈法による最小発育阻止濃度測定においてCAM 0.03 µg/ml, RFP 0.03 µg/ml, EB 0.05 µg/mlという良好な結果を示したことを参考にRFP, EB, CAMによる多剤併用療法を行い良好な治療経過を得たことが報告されている³⁾。本症例においても各種薬剤に対して良好な発育阻止濃度を示しており (Table 2), CAM, EB, RFPあるいはINH, RFP, EBの組み合わせによる治療を検討した。しかし高度緑内障を合併しており、EBの長期使用はリスクが高いと考えられたためINH, RFP, CAMの組み合わせで治療を開始した。治療開始2カ月後、INHによる考えられる肝機能障害が出現したため、微量液体希釈法による薬剤感受性結果を参考にINHをLVFXに変更したところ肝障害は出現せず、菌陰性化と画像上で陰影も著明な改善を得た。合併症や副作用等が原因でEBやINHの使用が困難でCAM, EB, RFPやINH, RFP, EBといった組み合わせによる治療が困難な場合にはRFP, CAM, LVFXによる治療も選択肢の一つと考えられた。

ま と め

リウマチ性多発筋痛症に対するステロイド治療中に発症した肺 *M. shinjukuense* 感染症の1例を経験したので報告した。

謝 辞

本症例のリウマチ性多発筋痛症についてご指導いただきました川崎市立井田病院リウマチ膠原病・痛風センター 栗原夕子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) 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) 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.
- 3) 二木功治, 西尾和三, 會田信治, 他: *Mycobacterium shinjukuense* 肺感染症と考えられた1例. 日内会誌. 2011; 100: 3637-3639.
- 4) Watanabe K, Shinkai M, Yamaguchi N, et al.: *Mycobacterium shinjukuense* lung disease that was successfully treated with antituberculous drugs. Intern Med. 2013; 52: 2653-2655.
- 5) 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.
- 6) Oshima K, Yokouchi H, Minemura H, et al.: Pulmonary Infection Caused by *Mycobacterium shinjukuense*. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12: 958-959.
- 7) 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 (Seoul). 2015; 78: 416-418.
- 8) Hayashi M, Matsukura S, Funaki T, et al.: Clarithromycin-resistant *Mycobacterium shinjukuense* Lung Disease: Case Report and Literature Review. The Showa Univ J Med Sci. 2016; 28: 373-377.
- 9) 荒井直樹, 根本健司, 藪内悠貴, 他: 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. 結核. 2018; 93: 35-39.
- 10) 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.
- 11) 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診断に関する指針—2008年. 結核. 2008; 83: 525-526.
- 12) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.

Case Report

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM SHINJUKUENSE* DISEASE WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA

¹Yutaro MAEDA, ²Kazumi NISHIO, ²Kenichi ARAKAWA, ²Ryosuke ARAI,
²Shinji AIDA, ²Yasushi NAKANO, ²Junko KAGYO, ³Yuko KAZUMI,
and ⁴Satoshi MITARAI

Abstract A 72-year-old woman was referred to our hospital for the management of sustained cough and sputum. Ten years before the visit, she presented with an abnormal chest shadow and was regularly followed up as old pulmonary tuberculosis. At the age of 70 years, she was suffered from polymyalgia rheumatica and was administered steroid therapy. After starting steroid therapy, the lung shadow expanded rapidly and formed a cavity. Although the cavitory shadow slightly improved after the steroid dose was decreased, coughing and sputum persisted. Mycobacteria were cultured from her sputum repeatedly, but the species could not be identified using the DNA-DNA hybridization (DDH) method. However, analysis of DNA-directed RNA subunit beta (*rpoB*), 16S rRNA and *hsp65* gene sequences revealed *Mycobacterium shinjukuense*. Following the diagnosis of pulmonary *M. shinjukuense* disease, we administered combination chemotherapy with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), and clarithromycin (CAM) based on previous reports and her complication of advanced glaucoma. After 8 weeks, we changed the treatment regimen to RFP, CAM and levofloxacin (LVFX),

because of INH induced liver dysfunction. She completed the 18-months course of chemotherapy and her imaging and clinical findings improved without recurrence. This is the first case of pulmonary *M. shinjukuense* disease wherein the patient had been taking immunosuppressive agents such as steroid.

Key words: *Mycobacterium shinjukuense*, Polymyalgia rheumatica, Steroid

¹Department of Internal Medicine, and ²Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital; ³Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Disease; ⁴Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kazumi Nishio, Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital, 2-27-1, Ida, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 211-0035 Japan. (E-mail: nishio-k@city.kawasaki.jp)