

興味ある画像経過を観察しえた肺 *Mycobacterium xenopi* 症の 1 治療例

町井 春花 横山 俊彦 稲垣 雅康 田中 麻里
谷本 光希 横山佑衣子 高納 崇 青山 大輔
野村 史郎

要旨：症例は68歳男性。腹部大動脈瘤の術前CTにて左上葉に壁が不整に肥厚した空洞性病変を指摘された。当科に紹介となった3週後に右上葉に新たな薄壁の空洞性病変が出現し、翌週のfluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET検査ではFDGの高度集積を認める結節性病変に変化していた。気管支鏡検査を施行し、左上葉の気管支洗浄液は抗酸菌塗抹検査1+であったが、結核菌および *Mycobacterium avium* complex のPCR検査は陰性であった。PET検査から2カ月後には、右上葉病変は左肺病変と類似した空洞性病変となっていた。後日抗酸菌培養検査が陽性となり、DNA-DNA hybridization法で *Mycobacterium xenopi* が同定され、肺 *M. xenopi* 症と診断した。リファンピシン、エタンプトール、クラリスロマイシンで治療を開始し、10カ月後も空洞が残存したためレボフロキサシンを追加した。左右ともに空洞壁の著明な菲薄化を認め計2年で治療を終了し、以後4年間再発なく経過している。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium xenopi*, 画像経過, 化学療法

緒 言

非結核性抗酸菌症は菌種同定技術の進歩により、*Mycobacterium avium* complex (MAC) や *Mycobacterium kansasii* などの主要菌種以外の診断が日常臨床で可能となってきたが、比較的稀な菌種では症例集積が十分でなく、治療法は確立していない。今回興味ある画像経過を呈し、2年間の化学療法が奏効して再発なく経過している肺 *Mycobacterium xenopi* 症の1例を経験したため報告する。

症 例

患 者：68歳，男性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：肺炎，脊柱管狭窄症。

喫煙歴：20歳より30本/日。

現病歴：20XX年9月拍動性腹部大動脈瘤にて近医より当院血管外科に紹介された。術前CTで左上葉に40mm

の単発空洞性病変を認め、同年11月精査目的に当科へ紹介された。

初診時現症：身長152cm，体重40kg。

胸部X線所見：左上肺野に腫瘍影を認めた (Fig. 1A)。

初診時胸部単純CT所見 (20XX年10月)：背景肺は気腫性変化を認め、左S¹⁺²に40mmの壁が不整に肥厚した空洞性病変を認めた (Fig. 1B)。

経 過：初回CT検査から3週後の11月当科紹介時の造影CTにて右上葉に20mmの新たな薄壁の空洞性病変が出現していた。左肺病変は肺癌の可能性が否定できず、fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET検査を施行したところ、右上葉陰影は結節状に変化しており、SUV max 9.48とFDGの高度集積を認めた (Fig. 2A)。一方、左上葉空洞性病変のFDG集積は乏しかった (Fig. 2B)。血液検査では炎症反応は上昇なく、軽度の腎機能障害とCEAの上昇を認め、クオンティフェロンは陰性であった (Table 1)。気管支鏡検査を施行し、左B^{1+2a}より気管支洗浄と肺生検を行った。気管支洗浄液より抗酸菌塗抹検査1+と陽性

であったが、結核菌およびMACのPCR検査は陰性であった。病理組織像では壊死組織を背景に、抗酸菌染色陽性の細長い桿菌を認めた。PET検査より2カ月後の翌年1月の胸部CTでは右上葉の結節性陰影は左肺病変と類似した壁の厚い空洞性病変に変化していた (Fig. 3)。1月下旬に腹部大動脈瘤人工血管置換術を行い、術後合併症

なく退院した。後日気管支洗浄液の液体培養が陽性となり、DNA-DNA hybridization (DDH) 法にて *M. xenopi* が同定された。その後の両肺病変の画像的な進展は乏しくなり、稀な菌種であったため、確認のための喀痰検査を追加した。抗酸菌塗抹検査1+, 4週培養で *M. xenopi* が再び同定され、肺 *M. xenopi* 症と診断した。3月よりリフ

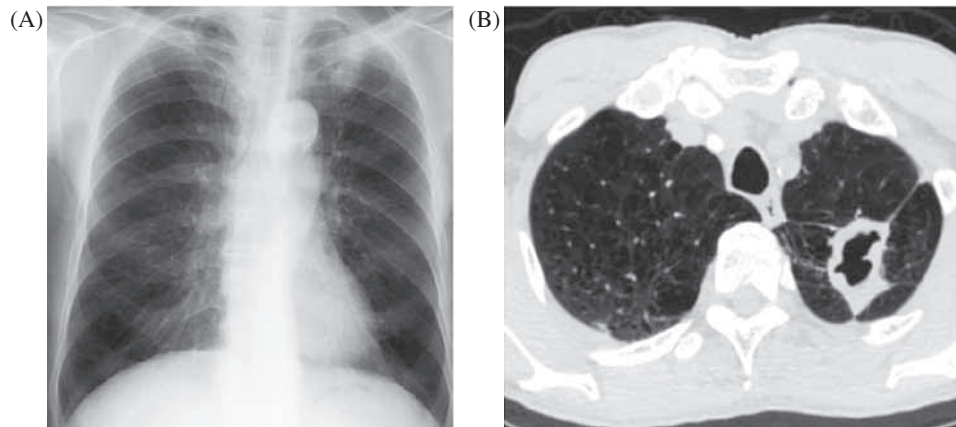


Fig. 1 Chest X-ray at the first visit to our hospital showed a mass shadow in the left upper lung field (A). Chest computed tomography revealed a diffuse emphysematous change and a cavitary lesion in the left S¹⁺² with an irregularly thickened wall (B).

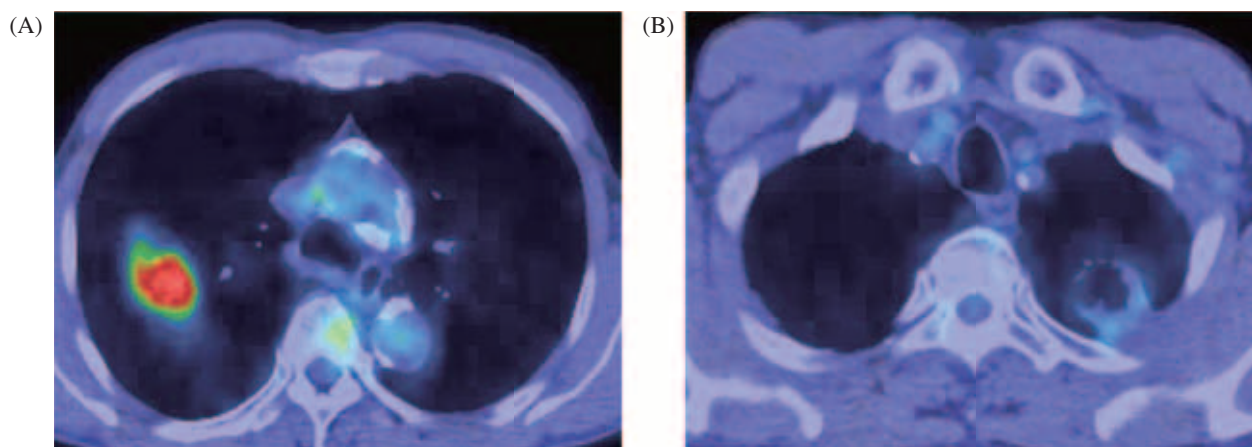


Fig. 2 Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography showed high-level uptake with SUV max 9.48 in the right S¹ nodule (A). On the other hand, there was poor accumulation in the left S¹⁺² cavitary lesion (B).

Table 1 Laboratory findings of the first medical examination

Blood cell counts		Biochemistry			
WBC	9100 / μ l	CRP	0.0 mg/dl	AST	24 IU/l
Neu	65 %	TP	6.9 g/dl	ALT	13 IU/l
Lymph	23.9 %	Alb	4.2 g/dl	LDH	167 IU/l
Mono	6.7 %	BUN	25 mg/dl	HbA1c	5.8 %
Eos	3.8 %	Cr	1.04 mg/dl	CEA	8 ng/ml
Baso	0.6 %	Na	141 mEq/l	CYFRA	1.2 ng/ml
RBC	410×10^4 / μ l	K	4.7 mEq/l	NSE	14.2 ng/ml
Hb	12.9 g/dl	Cl	105 mEq/l	QFT [®]	(-)
Plt	23.1×10^4 / μ l				

QFT: QuantiFERON[®]

アンピシリン (RFP) 450 mg, エタンブトール (EB) 750 mg, クラリスロマイシン (CAM) 800 mg を開始した。治療開始10カ月後も空洞が残存したため, レボフロキサシン (LVFX) 500 mg を追加し, 20XX+2年12月のCTでは左右ともに著明な空洞壁の菲薄化を認めた (Fig. 4)。感受性試験結果は気管支洗浄液, 喀痰とも同様に, イソニアジド (INH), EB, パラアミノサリチル酸には耐性, RFP, LVFX, ストレプトマイシン (SM), エチオナミド, カナマイシン, エンビオマイシン, サイクロセリンには感受性を示していた。INH, RFP, EB, SMの薬剤感受性は*M.xenopi*標準株 (ATCC19250) と合致し, 近縁種である*M.heckeshornense*標準株 (DSMZ44428) とは相違がみられた (Table 2)。合計2年間内服を継続して治療終了し, 1年後に左上葉空洞病変に肺アスペルギルス症を合併したが, 現在まで約4年間肺*M.xenopi*症の

画像上の悪化や再排菌は認めず経過している。

考 察

*M.xenopi*はRunyon分類Ⅲ群に属する遅発育菌で本邦での分離頻度は0.7%と稀であり¹⁾, 画像的には気腫肺や陳旧性肺結核を有する患者の上肺野に空洞性病変を呈することが多いとされる²⁾³⁾。本症例の組織診断が得られた左上葉の空洞性病変は典型的な画像所見と考えられた。一方, 右肺には3週間の経過で薄壁の空洞性病変が出現し, 1週間後にFDGの高度集積を認める結節性病変となり, さらに2カ月後には壁の厚い空洞性病変へと進展した。以降は左肺病変と同様に陰影の変化に乏しく, 化学療法にて空洞壁の菲薄化が認められた。患者の同意が得られず生検を施行できなかったが, 左肺病変と類似した画像所見と化学療法への反応性を示したことより,

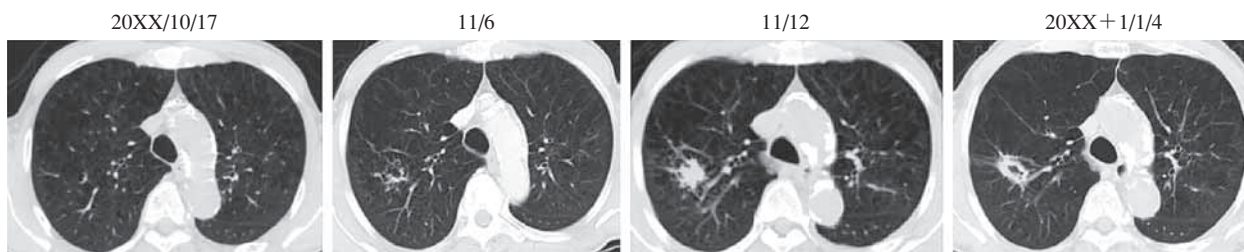


Fig. 3 The change of the lesion in the right upper lung on CT. At the first visit to our hospital, there was no lesion in the right upper lung. 3 weeks after, a new cavitory lesion with a thin wall appeared. Another week after, the lesion changed to a nodule. 2 more months after, the nodule changed to a cavitory lesion with a thick wall.

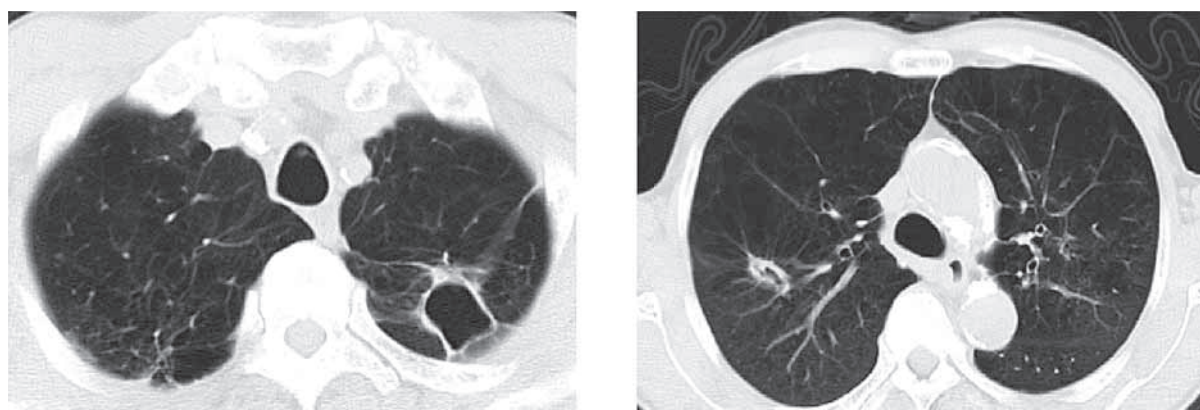


Fig. 4 After treatment for 21 months, the wall thicknesses of both right and left lesions became markedly thinner.

Table 2 Drug susceptibility of our clinical isolate and reference strains

	INH (0.2)	INH (1.0)	EB	PAS	RFP	LVFX	SM	TH	KM	EVM	CS
Our clinical isolate from BLF	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
Our clinical isolate from sputum	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
<i>M.xenopi</i> (ATCC19250)	R		R		S		S				
<i>M.heckeshornense</i> (DSMZ44428)	R		S		S		S				

BLF: bronchial lavage fluid, INH: isoniazid, EB: ethambutol, PAS: para-amino-salicylic acid, RFP: rifampicin, LVFX: levofloxacin
SM: streptomycin, TH: ethionamide, KM: kanamycin, EVM: enviomyacin, CS: cycloserine

*M. xenopi*による病変と考えられた。本疾患の発症および進展形式については報告が乏しく、右肺病変については病変の出現前後より画像経過を確認できた貴重な症例であった。

本症例は*M. xenopi*がDDH法で気管支洗浄液と喀痰の2回同定され、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」⁴⁾に基づいて肺*M. xenopi*症と診断した。しかし、*M. xenopi*の近縁種である*Mycobacterium heckeshornense*, *Mycobacterium botniense*はDDH法で同定できる菌種18種類に含まれておらず、同定不明あるいは*M. xenopi*と判定されてしまう可能性がある⁵⁾。そのため、これらの菌種の鑑別には16S rRNAなどの遺伝子塩基配列の相同性を比較する必要がある⁶⁾が、専門機関に委託しなければならない。一方、薬剤感受性試験は一般臨床において施行可能で、*M. heckeshornense*標準株(DSMZ44428)の薬剤感受性は低濃度INH(0.1 µg/mL)で耐性、RFP, EB, SMには感受性であるのに対して、*M. xenopi*標準株(ATCC19250)の薬剤感受性は低濃度INH(0.1 µg/mL)とEBは耐性、RFP, SMに感受性と両者ではEBの感受性に違いがみられる⁷⁾。本症例は感受性試験より*M. xenopi*であることが示唆されたが、16S rRNA遺伝子と*rpoB*遺伝子の塩基配列より同定した2種類の*M. heckeshornense*株がそれぞれ異なる薬剤感受性を示したとの報告⁷⁾もあり、薬剤感受性の違いで菌種の鑑別を完全にすることはできない。近年、新しい微生物の菌種同定法として一般検査室にもマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置の導入が進んでいる。これは、病原体に由来した蛋白質成分の分子量情報のパターンから菌種の同定を行うもので、2018年5月の時点では既知の抗酸菌186菌種のうち、164菌種がライブラリに登録されている。単一菌種でスコア値が高い場合にその菌種と同定されるが、2菌種どちらかとの判定になる場合やグループの複数菌までの同定に留まる場合もあり、登録されている菌種すべてを同定できるとは限らない⁸⁾。非結核性抗酸菌やノカルジアはスコア値が低いいため、その信頼性はまだ十分には検証されていないが、*M. xenopi*と*M. heckeshornense*を鑑別しえた報告があり⁹⁾、稀な非結核性抗酸菌症に対する診断精度の向上が期待される。

肺*M. xenopi*症の化学療法については国内・海外ともに症例集積が十分でなく、治療レジメンや期間は確立していない。2001年のBritish Thoracic Society(BTS)の無作為比較試験¹⁰⁾、2003年のJenkinsらの報告¹¹⁾ではINHの有効性は示されず、RFP, EBがキードラッグとされ、2008年にはRFP, EBにCAMを加えたレジメンは、有害事象が増加するも有効であると報告された¹²⁾。2017年のBTSガイドラインでは、RFP, EB, CAMあるいはアジスロマ

イシン, INHあるいはモキシフロキサシンを培養陰性化から最低1年間継続し、重症と考えられる場合はアミカシンを最大3カ月間併用することと記載されている¹³⁾が、症例により治療効果が異なり、無効例や再発例も多いとされ、病勢制御が不十分である場合は外科治療の併用が検討される¹⁴⁾。わが国の非結核性抗酸菌症の治療ガイドラインでは、主病巣が明らかで、①化学療法にても排菌が停止せずに病巣の拡大がみられる場合、②排菌が停止しても再発再燃が危惧される場合、③大量排菌源病巣による病勢の急速な進行がある場合、④排菌状況にかかわらず、咯血、繰り返す気道感染、アスペルギルスの混合感染がある場合、で外科治療の適応とされている¹⁵⁾。また肺癌との鑑別を要して診断と治療を兼ねた手術を行った報告もみられる^{16) 17)}が、本症例はRFP, EB, CAM, LVFXによる化学療法で菌の陰性化と画像所見の改善が得られ、外科治療を選択せずに長期間再発なく経過している。今後、肺*M. xenopi*症の治療法の確立を目指してさらなる症例の蓄積が必要である。

著者のCOI (conflict of interest) 開示:本論発表に対し、名古屋第一赤十字病院教育研究助成(NFRCH19-012)を受けた。

文 献

- 1) 結核療法研究協議会:2007年度療研研究課題「結核菌の薬剤感受性状況に関する研究」平成22年度研究報告書. 2011; 11-25.
- 2) 倉島篤行:稀な非結核性抗酸菌症の臨床的意義. 呼吸. 2012; 31: 131-140.
- 3) 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: 647-653.
- 4) 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.
- 5) 吉田志緒美, 富田元久:迅速抗酸菌遺伝子増幅検査. 臨床病理. 2013; 61: 52-61.
- 6) Roth A, Mausch H, Schonfeld N, et al.: Description of *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov. J Clin Microbiol. 2001; 39: 3023-3024.
- 7) 鹿住裕子, 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: 603-607.
- 8) 大楠清文:抗酸菌の検査法. Medical Technology. 2019; 47(2): 119-125.
- 9) Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, et al.: *Mycobacterium heckeshornense* lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). J Infect Chemother. 2018; 24: 763-765.
- 10) Research Committee of the British Thoracic Society: First

- randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M.avium intracellulare*, *M.malmoense*, and *M.xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol, and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 2001 ; 56 : 167–172.
- 11) Jenkins PA, Campbell IA and Research Committee of the British Thoracic Society: Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standard treatment. *Respiratory Medicine*. 2003 ; 97 : 439–444.
 - 12) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J et al.: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax*. 2008 ; 63 : 627–634.
 - 13) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax*. 2017 ; 72 : iii1–ii64.
 - 14) 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.
 - 15) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. *結核*. 2008 ; 83 : 527–528.
 - 16) 小松弘明, 泉 信博, 水口真二郎, 他： *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の2切除例. *日呼外会誌*. 2015 ; 29 : 745–750.
 - 17) 村上裕亮, 小山孝彦, 加藤良一, 他：肺癌との鑑別が困難であった排非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium xenopi*) の1切除例. *日呼外会誌*. 2018 ; 32 : 697–702.

Case Report

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM XENOPI* INFECTION
PRESENTING INTERESTING IMAGING CHANGES

Haruka MACHII, Toshihiko YOKOYAMA, Masayasu INAGAKI, Mari TANAKA,
Mitsuki TANIMOTO, Yuiko YOKOYAMA, Takashi KOHNOH, Daisuke AOYAMA,
and Fumio NOMURA

Abstract A 68-year-old man was referred to our hospital to undergo surgery for an abdominal aortic aneurysm. Pre-operative computed tomography (CT) revealed a cavitory lesion with an irregularly thick wall in the left upper lung. When we were consulted 3 weeks later, a second CT revealed a new thin-walled cavitory lesion in the right upper lung. Another week later, the cavity had changed to a nodule as revealed by high-level uptake of fluoro-deoxy-glucose by positron emission tomography (PET). The bronchial lavage fluid obtained via bronchoscopy exhibited smear positivity for acid-fast bacteria but the results of polymerase chain reaction for both *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex were negative. Two months after the PET study, the nodule in the right lung became a cavity with a thick wall resembling the original lesion in the left upper lung. Subsequently, the acid-fast bacterial culture was positive and identified as *Mycobacterium xenopi* by DNA-DNA hybridization method. Furthermore, *M.xenopi* was also isolated in the patient's sputum specimen, and the patient

was ultimately diagnosed with a pulmonary *M.xenopi* infection. Chemotherapy with rifampicin, ethambutol, and clarithromycin was initiated and levofloxacin was added 10 months later because of an indelible cavitory lesion. The wall thicknesses of both right and left lesions became markedly thinner after 2 years of continuous treatment. The patient subsequently survived successfully without a relapse of the infection for 4 years.

Key words : Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium xenopi*, Imaging findings, Chemotherapy

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

Correspondence to: Haruka Machii, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, 3–35, Michishita-cho, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi 453–8511 Japan. (E-mail: harukamachii329@gmail.com)