

●症 例

外科的切除にて最終診断に至った *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の 1 例

土屋 典子 萩原 恵里 馬場 智尚 小松 茂 小倉 高志

要旨：症例は 43 歳，男性，健診で異常陰影を指摘され，胸部 CT で右上葉に空洞病変を認め神奈川県立循環器呼吸器病センターに受診となった。胃液抗酸菌培養で陽性となり DNA-DNA hybridization (DDH) 法にて *Mycobacterium xenopi* が同定された。*M. xenopi* 感染症として化学療法を開始，半年後の胸部 CT では空洞病変は縮小傾向だが残存，孤立病変で周囲に散布巣もなく確定診断も必要と考え，胸腔鏡下に右上葉部分切除を施行したところ，切除組織からも抗酸菌培養で陽性となり DDH 法にて *M. xenopi* が同定された。病変が局限している場合の外科的切除は推奨されると思われ，治療方法の検討が必要とされる抗酸菌感染症である。

キーワード：*Mycobacterium xenopi*，非結核性抗酸菌症，抗結核薬，外科治療

Mycobacterium xenopi, Nontuberculous mycobacterial diseases, Antituberculosis drug, Surgical therapy

緒 言

非結核性抗酸菌症は近年増加傾向にあるが，我が国では *Mycobacterium avium* complex (MAC) によるものが最も多く，*Mycobacterium kansasii* とあわせ約 90% を占める。

Mycobacterium xenopi は，欧州では MAC について 2 番目に多い菌種といわれているが，我が国ではまれな菌種である。今回我々は，既往歴・喫煙歴のない男性に発症し当初は胃液のみの *M. xenopi* の検出ではあったが，化学療法を行いその後の外科的切除で最終診断に至った *M. xenopi* 肺感染症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：43 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影精査。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

職業：会社員。

現病歴：2008 年 10 月，会社の健康診断にて胸部異常陰影を指摘されたため，近医を受診した。胸部 CT で右

Table 1 Laboratory data on first visit

Hematology		Na	140 mEq/L
WBC	4.030/ μ l	K	4.5 mEq/L
RBC	429×10^4 / μ l	Cl	106 mEq/L
Hb	13.9 g/L	T-bil	0.6 mg/dl
Ht	40.8%	BS	89 mg/dl
Plt	20.1×10^4 / μ l	Serology	
Biochemistry		CRP	0.01 mg/dl
TP	7.3 g/dl	CEA	1.2 ng/ml
Alb	4.3 g/dl	SCC	1.1 ng/ml
AST	24 IU/L	SLX	13.9 U/ml
ALT	15 IU/L	CYFRA	1.1 ng/ml
LDH	202 IU/L	β -D-Glucan	1 pg/ml
ALP	101 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
BUN	17 mg/dl	<i>Aspergillus</i> Ab	(-)
CRE	1.01 mg/dl		

上葉に空洞病変を指摘され，結核疑いにて神奈川県立循環器呼吸器病センターに紹介となった。

初診時現症：身長 170.2 cm，体重 52.5 kg，体温 36.3°C，脈拍 58 回/min・整，血圧 99/55 mmHg，SpO₂ 99%（室内気），胸部聴診上呼吸音に異常を認めなかった。

初診時検査所見（Table 1）：真菌感染なども考え β -D-グルカンなども測定したが，異常所見は認めなかった。

初診時画像所見：胸部 X 線写真（Fig. 1a）では右上肺野に空洞病変を認めた。胸部 CT（Fig. 1b）では右上葉に直径 2 cm 大の空洞病変を伴う不整形陰影を認めたが，散布巣は認めなかった。細菌学的検査所見では，略

連絡先：土屋 典子

〒236-8651 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: noriko-t@mue.biglobe.ne.jp)

(Received 2 May 2012/Accepted 20 Jul 2012)

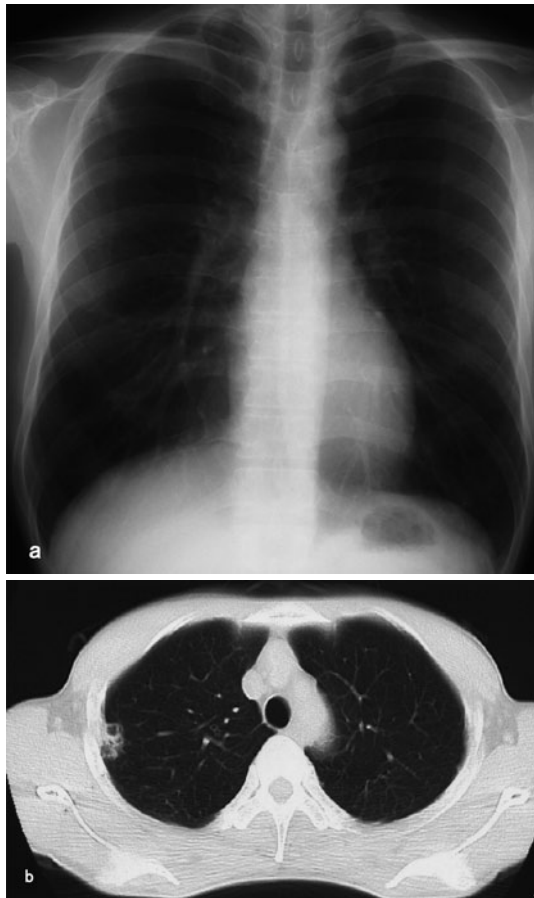


Fig. 1 (a) Chest radiograph on the first visit revealing a cavitary lesion in the right upper lung. (b) Chest CT revealing a cavitary lesion in the right upper lung without satellite lesion.

痰抗酸菌塗抹検査, 結核菌 PCR, 培養ともに陰性であった。また, 気管支洗浄液塗抹検査, 培養においても陰性であった。胃液抗酸菌塗抹検査では 1+, 結核菌 PCR 検査が陰性であったため, 何らかの非結核性抗酸菌感染を考えていたところ, 抗酸菌培養検査 8 週目で陽性となり DDH 法にて *M. xenopi* と同定された。

経過: 胃液のみ 1 回の菌検出でありガイドライン上の確定診断には至らなかったが, この段階で患者に外科的生検・切除の希望がなく, よく相談のうえ 2009 年 1 月より *M. xenopi* 肺感染症として, BrothMIC NTM (Table 2) の結果も考慮のうえで, クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM), リファンピシン (rifampicin: RFP), エタンブトール (ethambutol: EB) の 3 剤で化学療法を開始した。胸部 CT にて当初 2 cm 大であった病変は, 化学療法 3 ヶ月後には 1.5 cm 大で, 6 ヶ月後には大きさに変化は認められなかった (Fig. 2)。明らかな悪化はないが孤立性病変で周囲に散布巣もなく, 胃液のみの検出であることより, 確定診断が必要であると考え, 2009 年 7 月胸腔鏡下に右上葉部分切除を施行した。病変部は

Table 2 Results of BrothMIC NTM

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
SM	0.25	LVFX	0.06
EB	32	CAM	0.03
KM	0.5	TH	2
INH	1	AMK	2
RFP	0.06		

SM, streptomycin; EB, ethambutol; KM, kanamycin; INH, isoniazid; RFP, rifampicin; LVFX: levofloxacin; CAM, clarithromycin; TH, ethionamide; AMK, amikacin.

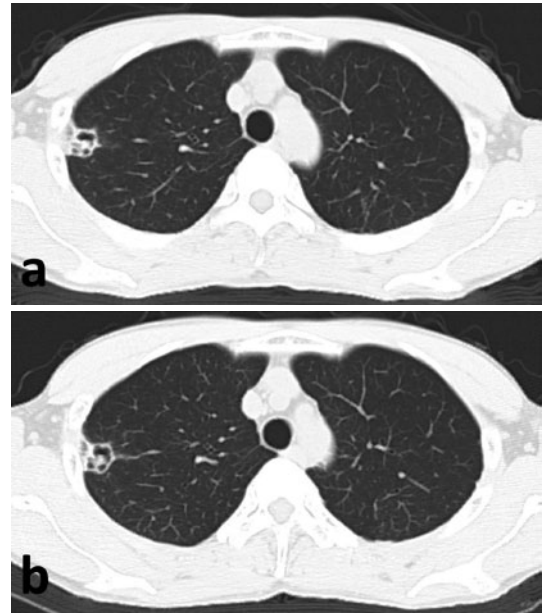


Fig. 2 Chest CT three months after treatment (a), and six months after treatment (b), revealing slightly improved cavitary lesions after six months following treatment.

黄白色, 膿様であり組織学的に壊死を伴う肉芽腫性病変とその周囲に多核巨細胞, 類上皮細胞を認めた (Fig. 3)。また肺組織より抗酸菌塗抹が 1+, 7 週目に培養陽性となり DDH 法にて *M. xenopi* が同定され確定診断に至った。手術後, 術前同様 CAM, RFP, EB による 3 剤にて 6 ヶ月間化学療法を継続しその後は経過観察としているが, 再発は認められていない。

考 察

M. xenopi による感染は 1959 年に Schwabacher により初めて報告されており¹⁾, 我が国では Tsukamura らの報告²⁾に始まり現在までに症例報告が散見される³⁾⁻⁷⁾。我が国においてはまれな非結核性抗酸菌症の 1 つであるが, イギリス, フランス, カナダにおいては非結核性抗酸菌症の主要菌種となっている菌である。欧米での報告

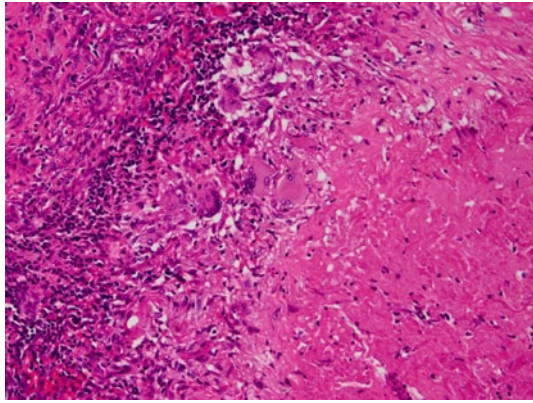


Fig. 3 Photomicrograph of thoracoscopic biopsy specimen, showing epithelioid granuloma with necrosis and giant cells [hematoxyline-eosin staining (HE), $\times 100$].

では40~60歳の男性に多く、肺結核後遺症、慢性閉塞性肺疾患など基礎疾患のある患者の報告が多く、我が国の報告でも同様の傾向であった。

M. xenopi 肺感染症の治療は確立しておらず、日本結核病学会ではRFP+EBにストレプトマイシン (streptomycin) もしくはエチオナミド (ethionamide) を追加する治療を推奨している⁸⁾が、英国胸部疾患学会 (BTS) はRFP+EBの2年間内服⁹⁾、米国胸部学会・感染症学会 (ATS/IDSA) はRFP+EB+マクロライド系抗菌薬にて治療を行い、菌陰性化後12ヶ月間の内服を推奨している¹⁰⁾。

本症例は当初、結核が疑われ検査を進めたが菌の確定が得られず、胃液抗酸菌培養のみ陽性となりDDH法にて*M. xenopi*が同定された。BrothMIC NTMの結果では、CAM・RFPはMICが低くEBは32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であった。CAMに関しては、*M. xenopi* 感染マウスを用いた実験で、イソニアジド (isoniazid : INH) + RFP+EBの3剤治療よりもCAM単剤もしくはCAMを含んだ化学療法の方が殺菌作用が強く、菌量を減らすことが報告されている¹¹⁾。またEBに関しては、多剤併用療法の際の長期間投与時の耐性獲得を阻害する作用があることから、*M. xenopi* 肺感染症に対する治療として、各学会の推奨薬剤とあわせたCAM+RFP+EBによる3剤にて化学療法を開始した。3ヶ月後には病変の縮小を認めたもののその後は変化がなかったこと、胃液1回のみの検出であること、ガイドライン上の確定診断ではないこと、孤立病変で切除可能であることを考慮し、外科的切除を施行した。

M. xenopi 肺感染症は、化学療法が有効とはいえないことが多く、治療の反応に乏しい場合や再発例で病変が限局している場合、患者が外科的切除に耐えうると判断

される場合には、外科的切除を考慮すべきという意見もある。Langらは、外科的切除を行った18例のうち11例において術後化学療法を行い、14例でその後再発を認めなかったと述べている¹²⁾。またVaradiとMarrasは総説の中で、103例中82例に外科的切除が有効であったと述べている¹³⁾。本症例は、化学療法6ヶ月後に外科的切除を施行し、切除組織の培養検査で陽性となりDDH法にて*M. xenopi*が同定されたことから、化学療法が6ヶ月間では不十分であり外科的切除が適切であったものと判断した。*M. xenopi* 肺感染症の治療は、長期間による化学療法が必要になってくるとわれ、適応のある患者では積極的に手術を検討すべきと思われた。

周辺散布を伴わない孤立結節切除例の化学療法は、エビデンスがない¹⁴⁾。本症例は術後6ヶ月間化学療法を施行しその後再発は認めていないが、*M. xenopi* 肺感染症の治療に関しては、化学療法薬剤、治療期間、外科的切除の適応の有無、外科的切除後の化学療法期間など確立していない点が多く、症例の蓄積が必要とされる。

本論文の要旨は第157回日本結核病学会関東支部会、第188回日本呼吸器学会関東地方会合同学会 (2010年2月、東京) 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申告なし。

引用文献

- 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. J Hyg (Lond) 1959; 57: 57-67.
- 2) Tsukamura M, Sekine K, Yokota A, et al. Lung infection due to *Mycobacterium xenopi*. Report of first case in Japan. Microbiol Immunol 1984; 28: 123-7.
- 3) 川村光夫, 草薨芳明, 下出久雄, 他. 稀な非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium xenopi*) の1切除例. 日呼吸会誌 1998; 36: 86-9.
- 4) 山崎泰宏, 藤内 智, 西垣 裕, 他. *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の2例. 日呼吸会誌 2003; 41: 556-60.
- 5) 南 誠剛, 鈴木克洋, 坂谷光則, 他. *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の4症例. 結核 2004; 79: 313-20.
- 6) 大阪善彦, 渡邊幹夫, 菊池 健, 他. *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の1切除例. 日胸疾患会誌 2008; 67: 671-7.
- 7) 松井芳徳, 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.

- 8) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核 1998; 73: 599-605.
- 9) 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.
- 10) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
- 11) 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.
- 12) Lang LL, Offred C, Primpec BF, et al. Pulmonary resection for *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1877-82.
- 13) Varadi RG, Marras TK. Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 1210-3.
- 14) 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方針. 結核 2008; 83: 527-8.

Abstract

A case of *Mycobacterium xenopi* infection diagnosed by surgical resection

Noriko Tsuchiya, Eri Hagiwara, Tomohisa Baba, Shigeru Komatsu and Takashi Ogura

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

A 43-year-old man was referred to our hospital because of an abnormal shadow in his chest radiograph. A chest CT revealed a cavitary lesion in the right upper lung. His sputum and bronchial lavage were negative for acid-fast bacilli and tuberculosis (TB)-polymerase chain reaction (PCR). However, a gastric juice smear was positive for acid-fast bacilli, and *Mycobacterium xenopi* was cultured eight weeks later. He started taking antimycobacterial drugs. Although he had been treated for six months, CT findings showed but minimal improvement. He underwent a partial right-upper lobectomy, since the lesion was a solitary nodule without satellite, and *M. xenopi* had been cultured only once from gastric juice. Excised tissue was positive for acid-fast bacilli, and *M. xenopi* was isolated despite his six-month treatment. We find that a surgical resection is recommended if the lesion is limited. In Japan, pulmonary infections with *M. xenopi* are rare, but in the future, the number of cases will increase with the development of better diagnostic techniques. It is necessary to establish a treatment paradigm for *M. xenopi*.