

●症 例

肺癌が疑われた健常若年者の *Mycobacterium xenopi* 肺感染症

鉄本 訓史 日下部祥人 鶴田 直敏 二重 隆史 池田 聡之

要旨：症例は29歳，男性．健診の胸部X線検査で右肺尖部に結節影を指摘された．気管支鏡検体では非特異的炎症像を示すのみで，抗酸菌培養も陰性であった．FDG-PETでは肺癌も疑われ，確定診断を目的に胸腔鏡下に右上葉部分切除術を行った．手術検体からは類上皮肉芽腫がみられ，抗酸菌培養で *Mycobacterium xenopi* が検出された．さらに *Mycobacterium heckeshornense* との鑑別のためDNAシーケンス解析を行い *M. xenopi* 感染症と診断した．

キーワード： *Mycobacterium xenopi*，非結核性抗酸菌症，FDG-PET，DNAシーケンス解析，DNA-DNA hybridization
Mycobacterium xenopi，Non-tuberculous mycobacteriosis，FDG-PET，DNA sequence analysis，DNA-DNA hybridization

緒 言

近年非結核性抗酸菌の分離頻度が増加している．世界の分布をみると *Mycobacterium avium* の分離頻度が最も高いが，ハンガリーやクロアチア，北アメリカでは *Mycobacterium xenopi* が，*M. avium*・*Mycobacterium gordonae* に次いで多くみられる¹⁾．一方アジア地域では少なく，我が国でも1984年以降症例報告が散見される程度である²⁾．本感染症は中高年の慢性閉塞性肺疾患・肺結核後遺症患者に合併することが多く³⁾，自覚症状のない健常若年者での報告はまれである．今回我々は，健常若年者が健康診断で胸部異常陰影を指摘され，胸腔鏡下生検にて *M. xenopi* 肺感染症と診断のついた症例を経験したため報告する．

症 例

患者：29歳，男性．
 主訴：特になし．
 既往歴：特記事項なし．
 職業：会社員．
 喫煙歴：なし，飲酒歴：機会飲酒．
 現病歴：生来健康であったが健康診断で，右上肺野に

異常陰影が認められたため当院を受診した．

初診時身体所見：身長177 cm，体重62 kg，体温37.2℃，血圧132/74 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 99%，身体所見に異常は認められなかった．

来院時検査所見 (表1)：白血球，C反応性蛋白 (CRP) などの炎症所見は上昇なく，QuantiFERON® (QFT-3G) によるインターフェロンγ遊離試験も陰性であった．

胸部X線所見：右肺尖部に結節影あり (図1A)．

胸部単純CT所見：右肺尖部に胸膜に接する最大径約25 mm大の結節影あり．周囲にすりガラス陰影や血管の集束像あり (図1B)．

経過：気管支鏡で右B1aより生検を行った．気管支鏡検体からは抗酸菌塗抹・培養検査は陰性であり，病理組織では肉芽腫はなく器質化肺炎が疑われた．¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査では右肺尖部に最大径が32 mmの腫瘤があり，強いFDG集積 (SUVmax=6.1) を伴った (図1C)．腫瘤の辺縁は不整で肺癌も示唆されたため，確定診断を目的に胸腔鏡下に右S1・2の右上葉部分切除術を行ったところ，右上葉胸膜直下に22×17×29 mmの被膜で覆われた結節を認めた (図2A)．壊死組織と高度の形質細胞・リンパ球浸潤の周囲に結合織性の被膜があり結節を形成していた．マクロファージや多核巨細胞もあり，組織学的には壊死を伴う肉芽腫であった (図2B)．手術検体からの抗酸菌培養検査では *M. xenopi* が検出された．*M. xenopi* の同定はDNA-DNA hybridization (DDH) 法のみでなく，DNAシーケンス解析を行い *M. xenopi* 肺感染症と診断した．術後化学療法を行っていないが2年以

連絡先：鉄本 訓史
 〒663-8014 兵庫県西宮市林田町8-24
 西宮市立中央病院呼吸器センター
 (E-mail: satotetsu1210@yahoo.co.jp)
 (Received 12 Jun 2015/Accepted 10 Sep 2015)

上再発はない。

考 察

健常者に発症した *M. xenopi* 肺感染症例を経験したが、本症例は以下の点で貴重と考えられる。第一は画像所見に関するもので、本例は空洞や散布影がなく肺癌との鑑別は各種画像検査では困難であり、右上葉部分切除術にて診断がついた。第二は治療に関するもので、本例は病変を切除できたと考え術後化学療法を行わなかったが、再発は認めていない。

本例は空洞のない単発結節影で発見され、散布影もな

く悪性疾患との鑑別に難渋した。*M. xenopi* 肺感染症では空洞を伴う結節影が多発性にあり、気管支拡張所見や散布影を伴うことが多く、空洞は70%・散布影は50%の症例にみられたとの報告がある⁴⁾⁵⁾。我が国の18例の報告では、全例で空洞がみられた²⁾。気管支拡張所見や空洞病変があれば菌検出率が高いとの報告があり⁵⁾、本例では空洞もなく菌量が少なかったため、菌を検出できなかったと考えられる。また、肺非結核性抗酸菌症での気管支鏡検査の有用性に関する報告では、74%の症例で診断がついており⁶⁾、気管支鏡の診断率は高い。しかし、本例は気管支鏡の鉗子が届きにくい右肺尖部の病変であり十分な検体量が採取できず、気管支鏡で診断できなかったと考えられる。

悪性疾患の鑑別目的でFDG-PET検査も行ったが、病巣に高い取り込みが認められた。Demuraらによる抗酸菌症でのFDG-PET検査の検討では、非結核性抗酸菌感染症のmaximum standardized uptake value (SUVmax)は5.15±1.53であり、全例で2.5以上を示した⁷⁾。抗酸菌症のSUVmaxと画像的な倍化速度を検討した報告では、SUVmaxが2.5以上の症例では悪性腫瘍と同等の増加速度を認めた⁸⁾。本例もSUVmax 6.1と高値であり、悪性腫瘍と同様に増大していく可能性があるため、画像での良悪性鑑別は困難と考えられる。

次に本例は、右上葉部分切除で病変を切除できたと考え、術後化学療法は行わなかった。*M. xenopi* 肺感染症の手術症例の報告では、18例中15例で完全切除を行い11例に4~24ヶ月の術後化学療法を行っている。18例中再発は2例で治療効果は良好だが、その2例は不完全切除例で化学療法を行った例であった⁹⁾。また、米国胸部学

表1 来院時血液検査所見

血算		Na	141 mEq/L
WBC	4,360/μl	K	4.0 mEq/L
RBC	473×10 ⁴ /μl	Cl	105 mEq/L
Hb	14.3 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
Ht	44.5%	β-D glucan	<6.0 pg/ml
Plt	20.4×10 ⁴ /μl	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
		<i>Aspergillus</i> Ab	(-)
生化学		<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
TP	7.5 g/dl	腫瘍マーカー	
Alb	4.5 g/dl	CEA	2.3 ng/ml
T-Bil	0.5 mg/dl	CYFRA	<1.0 ng/ml
AST	15 IU/L	Pro-GRP	28 ng/ml
ALT	14 IU/L		
ALP	206 IU/L	QuantiferON	陰性
LDH	171 IU/L	Mitogen	14.99
γ-GTP	51 IU/L	Antigen	0.05
BUN	9.6 mg/dl	Nil	0.04
Cr	0.8 mg/dl		

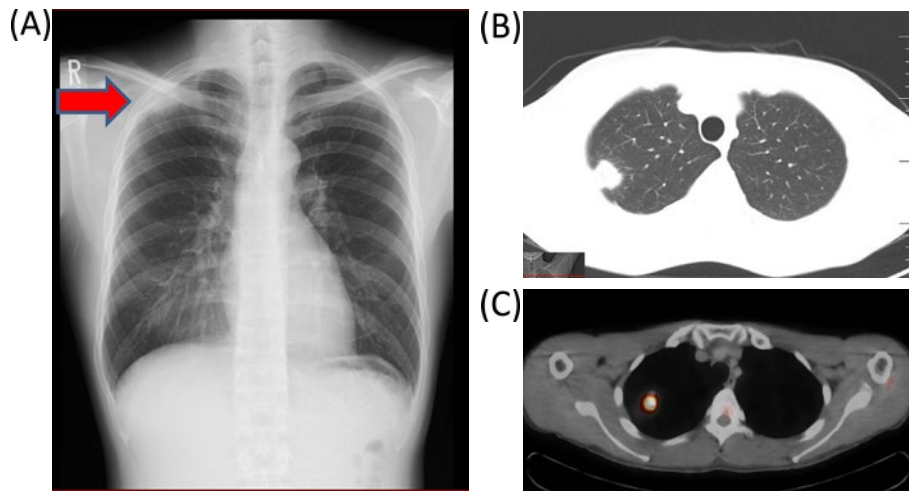


図1 (A) 来院時胸部X線写真。右肺尖部に結節影(矢印)が認められた。(B) 来院時胸部単純CT。右肺尖部に胸膜に接する最大径約25mm大の結節影がみられた。(C) 右肺尖部に最大径が32mmのダンベル型の腫瘤があり、強いFDG集積(SUVmax=6.1)を伴っていた。

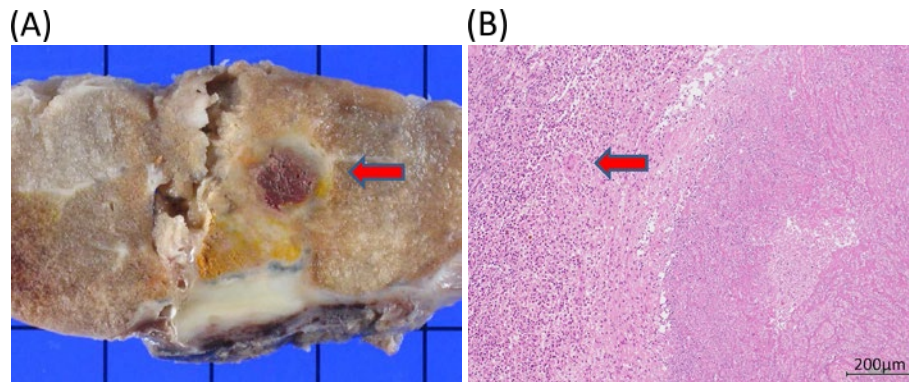


図2 (A) 切除標本肉眼的所見. 右肺上葉胸膜直下に22×17×29 mmの被膜で覆われた結節が認められた(矢印). (B) 病理組織所見(hematoxylin-eosin染色). 壊死組織と高度の形質細胞・リンパ球浸潤があり, マクロファージや多核巨細胞(矢印)が認められ, 壊死を伴う肉芽腫がみられた.

会や米国感染症学会は, リファンピシン(rifampicin: RFP)・エタンブトール(ethambutol: EB)・クラリスロマイシン(clarithromycin: CAM)を含めた治療を推奨しているが確立した治療法はない¹⁰⁾. 日本結核病学会は非結核性抗酸菌症に対する術後化学療法を推奨しているが, 散布影のない孤立結節の外科的切除例では術後化学療法のエビデンスはない¹¹⁾. よって, 本例は完全切除例と考え術後化学療法は行わず, 再発時に行う方針とした.

本例はDNAシーケンス解析で菌種同定を行った.*M. xenopi*と類似の生化学的性状を持つ*Mycobacterium heckeshornense*との鑑別のため, Hsp65領域・rpoB領域・16S rRNA領域で塩基配列の解析を行った¹²⁾. 抗酸菌の同定は, 18種類の抗酸菌のうちから菌種を同定するDDH法を用いている. しかし, そのなかには*M. heckeshornense*はなく, DDH法では同定不明または*M. xenopi*と判定されてしまい, 鑑別には塩基配列の解析が必要となる.*M. heckeshornense*感染に確定した治療法はないが, イソニアジド(isoniazid: INH)・RFP・EB・CAMやニューキノロン系薬剤での治療で改善したとの報告がある¹³⁾. 一方*M. xenopi*ではRFP・EB・CAMによる治療が推奨されており, 治療法が*M. heckeshornense*と異なる可能性があり菌種鑑別は重要である. 現在これらの菌以外に, DDHでは分離できなかった非結核性抗酸菌がDNAシーケンス解析で同定されつつある. たとえば過去に*M. abscessus*と同定された菌から, *M. massiliense*や*M. bolletii*が確認されており, *M. massiliense*は治療への反応が良好との報告がある¹⁴⁾. よって菌種をDDHで同定しても臨床経過が報告例と異なる場合などは, DNAシーケンス解析で菌種同定することは重要である.

*M. xenopi*肺感染症は, 本例のように健常者に散布影や

空洞陰影のない結節影として発症する例もある. 本菌は菌種同定にDNAシーケンス解析が必要となるまれな非結核性抗酸菌症であり, 症例報告を積み重ね有効な治療法を検討することが重要である.

本論文の要旨は第82回日本呼吸器学会近畿地方会(2013年12月, 豊中)にて発表した.

謝辞: DNAシーケンス解析を行っていただいた, 結核予防会結核研究所抗酸菌部の鹿住裕子先生に深謝いたします.

著者のCOI(conflicts of interest)開示: 本論文内容に関して申請なし.

引用文献

- 1) Hoefsloot W, et al. The geographic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1604-13.
- 2) 松井芳憲, 他. 肺Mycobacterium xenopi症の11例と本邦報告18例の検討. *結核* 2010; 85: 647-53.
- 3) Andrejak C, et al. Mycobacterium xenopi pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax* 2009; 64: 291-6.
- 4) Varadi RG, et al. Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1210-8.
- 5) Marras TK, et al. Chest computed tomography predicts microbiological burden and symptoms in pulmonary Mycobacterium xenopi. *Respirology* 2013; 18: 92-101.
- 6) 田村厚久, 他. 肺非結核性抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の有用性 肺M. avium complex症を

- 中心に. 結核 2008; 83: 785-91.
- 7) Demura Y, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 632-9.
 - 8) 村上修司, 他. 抗酸菌性肉芽腫症例における FDG-PET による SUV_{max} の検討. 日呼吸誌 2014; 3: 201-6.
 - 9) Lang-Lazdunski L, et al. Pulmonary resection for Mycobacterium xenopi pulmonary infection. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1877-82.
 - 10) Griffith DE, 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.
 - 11) 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的治療の指針. 結核 2008; 83: 527-8.
 - 12) Morimoto K, et al. Mycobacterium heckeshornense lung infection that was diagnosed as Mycobacterium xenopi disease by DNA-DNA hybridization (DDH). Intern Med 2011; 50: 1251-3.
 - 13) Chan WW, et al. Mycobacterium heckeshornense peritonitis in a peritoneal dialysis patient: a case report and review of the literature. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1262-4.
 - 14) Harada T, et al. Clinical and microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. J Clin Microbiol 2012; 50: 3556-61.

Abstract

***Mycobacterium xenopi* lung infection in a healthy young person suspected to be lung cancer: Case report**

Satoshi Tetsumoto, Yoshito Kusakabe, Naotoshi Tsuruta, Takashi Niju and Toshiyuki Ikeda
Department of Respiratory Medicine, Nishinomiya Municipal Central Hospital

The following describes the case of a healthy 29-year-old man whose chest radiography at the time of medical examination revealed a solitary pulmonary nodule without a tree-in-bud pattern and a cavity in the upper right lung. Histopathological findings of samples obtained by bronchoscopic biopsy showed nonspecific inflammation, and bronchial lavage was negative for acid-fast bacilli and bacterial culture. Because the nodule had a high FDG uptake on PET/CT imaging, it was suspected to be lung cancer. For a definitive diagnosis, partial resection of the right upper lobe was performed by video-assisted thoracoscopy. Histopathological examination of tissue samples obtained from the right upper lung revealed epithelioid granuloma, and culture from the samples grew *Mycobacterium xenopi*. We then performed DNA sequence analysis to distinguish between *M. xenopi* and *Mycobacterium heckeshornense*. The analysis demonstrated that the acid-fast bacilli cultured from the samples were *M. xenopi*. A lung infection by *M. xenopi* was diagnosed in this patient. Although the patient received no chemotherapy for *M. xenopi* infection after surgery, no recurrence has been observed.