

●症 例

健康若年男性に発症した *Mycobacterium simiae* 肺感染症の1例

高野 賢治^a 石黒 卓^a 御手洗 聡^b
長谷見次郎^a 清水 禎彦^c 高柳 昇^a

要旨：症例は31歳男性。当センター受診の1ヶ月前に健康診断の胸部単純X線写真で異常陰影があり、近医でCTを受けたところ左肺の結節影を指摘された。当センターにて気管支内視鏡検査を施行し、培養検体から *Mycobacterium simiae* を分離した。ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法を用いた経気管支肺生検では類上皮細胞肉芽腫を認め、同菌による非結核性抗酸菌症と診断した。アジスロマイシン (azithromycin : AZM), モキシフロキサシン (moxifloxacin : MFLX), スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim : ST) 合剤で治療を行い、陰影は縮小した。

キーワード：マイコバクテリウム・シミアエ, 肺感染症, 非結核性抗酸菌症 (NTM 症), 原因菌, 健康者
Mycobacterium simiae, Pulmonary infection, Nontuberculous mycobacteriosis, Causative bacteria, Healthy person

緒 言

Mycobacterium simiae は1965年にサルから分離された遅発育性の非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) である。 *M. simiae* は *M. simiae* complex (*M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. triplex*, *M. europaeum*) の一菌種であり、本菌による呼吸器感染症は免疫不全や肺に基礎疾患を有する症例に発症することが多い¹⁾。わが国での感染例は過去に1例しか報告されていない²⁾ が、今回われわれは明らかな基礎疾患のない若年男性に発症した *M. simiae* 肺感染症例を経験した。

症 例

患者：31歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：2020年5月から軽度の乾性咳嗽が出現，6月に受けた健康診断で異常陰影があり，7月上旬に胸部CTを受けて左肺の結節影を指摘された。7月中旬に当センターを紹介受診，入院となった。前医で施行されたT-SPOT.

TB, 血清クリプトコッカス抗原, 胃液の抗酸菌塗抹および結核菌リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (real-time polymerase chain reaction : RT-PCR) はすべて陰性であった。

既往歴：マイコプラズマ肺炎 (小児期)。

嗜好歴：喫煙歴なし。飲酒歴はビール500mL/日，週1日。

生活歴：春と秋を中心に実家の農作業を手伝っている。海外渡航歴：なし。数年間，国内旅行なし。山や海，川遊びには行っていない。

職業歴：事務職。

入院時身体所見：身長178cm，体重70kg，体温36.9℃，脈拍71回/分，血圧122/72mmHg，呼吸回数16回/分，SpO₂ 98% (室内気)，意識清明。明らかな皮疹なし。肺音は清で副雑音なし。心音純・整。腹部異常なし。四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

入院時検査所見：ツベルクリン反応は硬結15×15mm/発赤15×15mm (二重発赤42×41mm) であった。動脈血ガス分析 (室内気) はpH 7.44, PaCO₂ 37.7 Torr, PaO₂ 100.6 Torr, HCO₃⁻ 25.1 mmol/L であった。血液検査はWBC 5,800/μL, Hb 15.4 g/dL, Ht 44.6%, Plt 26.9×10⁴/μL, TP 7.7 g/dL, Alb 4.5 g/dL, BUN 12 mg/dL, Cre 0.88 mg/dL, Na 143 mmol/L, Cl 106 mmol/L, K 3.8 mmol/L, AST 15 U/L, ALT 11 U/L, LDH 124 U/L, CRP 0.12 mg/dL, CEA 1.1 ng/mL, CYFRA 0.9 ng/mL, ProGRP 28.0 pg/mL。抗MAC-IgA抗体は陰性であった。IgG 1,212 mg/dL, IgA 258 mg/dL, IgM 101 mg/dL, IgE

連絡先：高野 賢治

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

^a 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b 公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部

^c 埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科
(E-mail: syrup215g@gmail.com)

(Received 18 Aug 2021/Accepted 15 Nov 2021)

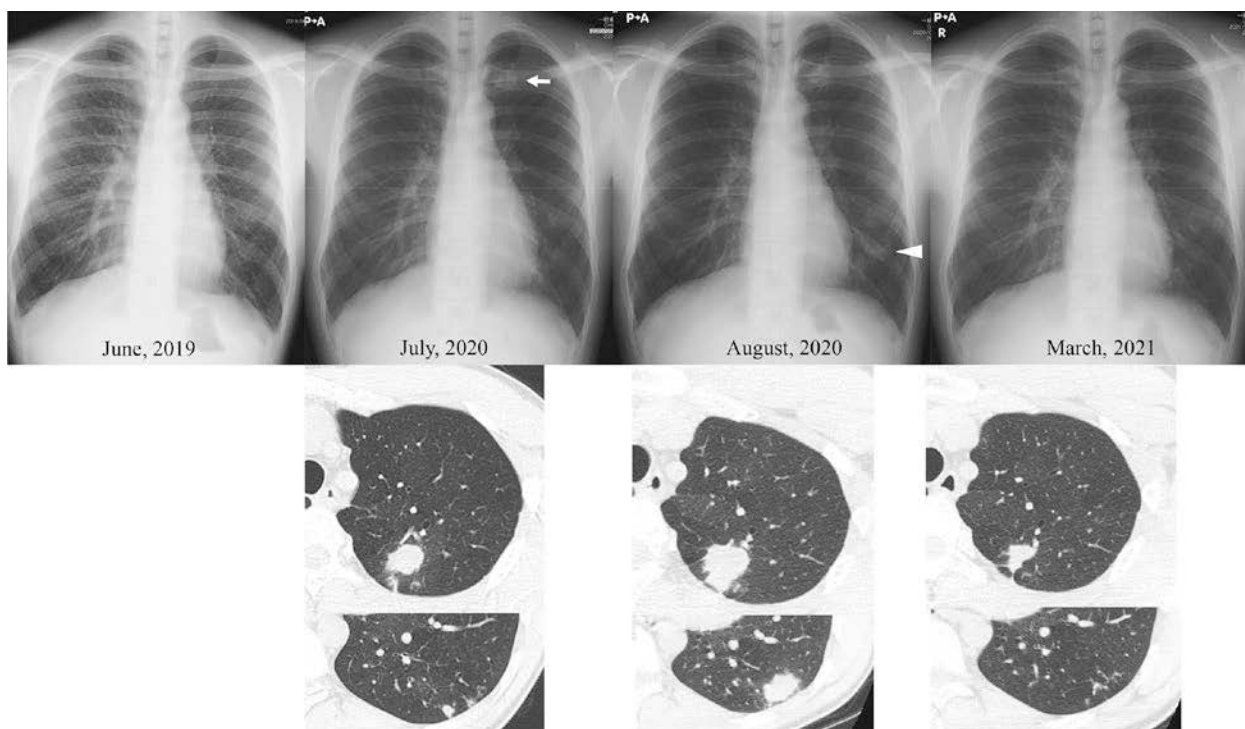


Fig. 1 Chest X-ray and computed tomography (CT) images. No abnormal shadows were noted on a chest X-ray in June 2019. However, a nodule (arrow) was found overlapping the left clavicle on a chest X-ray at the first visit to our hospital in July 2020, and CT showed nodular shadows in the left lung apex and left lower lobe. One month later (August 2020), an X-ray showed an increase in both the number and the size of the nodules at the left lung apex, and another nodule (arrowhead) was found in the left lower lung field. Four months after the start of treatment (March 2021), an X-ray showed that nodular shadows at the left lung apex and left lower lung field had disappeared, and CT also showed a reduction in nodular shadows at the same locations.

37IU/mL, β -D-グルカン <6.0 pg/mLで、自己抗体、クオンティフェロン®TBゴールド、抗ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 抗体は陰性であった。喀痰は喀出できず検査できなかった。

2019年6月に職場で受けた胸部単純X線写真では肺野に異常を指摘できなかったが、当センター初診時(2020年7月)の胸部単純X線写真では左鎖骨に重なる位置に結節影(矢印)を認め、胸部CTでは左上葉(S¹⁺²)に25mm大、左下葉(S⁶)に26mm大の結節影を認めた(Fig. 1)。1ヶ月後の胸部単純X線写真では左肺尖の結節が増大し、左下肺野に結節(矢頭)が確認できた(Fig. 1)。

ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法を用いて生検を行い、多数の類上皮細胞肉芽腫の形成がみられた(Fig. 2)。そのほかに壊死組織も認めたが、Ziehl-Neelsen染色、Grocott染色は陰性、異型細胞もみられなかった。気管支洗浄液から液体培地で13日目に培養陽性となり、結核予防会結核研究所で抗酸菌同定試験を行ったところ、気管支洗浄液、気管支擦過の洗浄液検体から分離された抗酸菌は*M. simiae*との相同性検査で16S rRNA遺伝子シーケンス100%、*hsp65*遺伝子シーケンス98.9%、

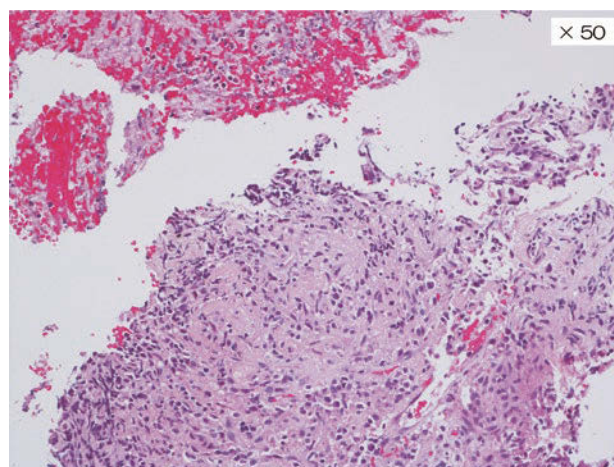


Fig. 2 Histopathology of transbronchial lung biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath. Epithelioid cell granulomas were prominent, and necrotic tissue was found around them ($\times 50$).

rpoB 遺伝子シーケンス99.3%であり、*M. simiae*と同定した。

治療経過：上記検査結果から本例を*M. simiae*による

Table 1 Literature on the treatment of *Mycobacterium simiae*

Authors	n	Regimen	Duration of therapy	Outcome
Shitrit D, et al. ¹⁰⁾	102	RFP + EB + CAM	At least 12 months of negative sputum cultures	No relapse. No deaths were directly related to the mycobacterial disease
Jeong SH, et al. ¹¹⁾	1	RFP + EB + AZM + MFLX	12 months	Clinical and radiological worsening. Sputum cultures were persistently positive
Baghaei P, et al. ¹²⁾	26	CAM + OFLX + ST	12 months after culture conversion	24 patients cured and treatment failure in two patients
Qvist T, et al. ¹³⁾	1	CAM + MFLX + ST	Lifelong ST and 18 months of negative cultures	Successful outcome

RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, MFLX: moxifloxacin, OFLX: ofloxacin, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim.

肺NTM症と診断した¹⁾。農作業を避けるよう指導し、2020年11月から再入院のうでアジスロマイシン (azithromycin : AZM) 250mg/日 + モキシフロキサシン (moxifloxacin : MFLX) 400mg/日 + スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim : ST) 合剤2錠 (sulfamethoxazole 800mg/trimethoprim 160mg)/日で治療を開始し、再入院第7病日に退院した。以後は、外来で腎機能をみながらST合剤の投与量を調整している。治療開始後、乾性咳嗽は徐々に軽減し、胸部単純X線写真では左肺尖および左下肺野の結節影は消退した (Fig. 1)。胸部CTでも左肺尖および左下葉の結節影は縮小し (Fig. 1)、2021年7月現在も化学療法を継続している。

考 察

今回われわれは *M. simiae* による肺NTM症の1例を経験した。

M. simiae の分離頻度はイラン、キューバ、イスラエル、アリゾナなどの地域に多く、なかでも中東地域からの報告が多い。気温や湿度などの共通した環境要因が示唆されており、イランでは臨床検体から分離されるNTMの25%³⁾、インドでは *M. intracellulare* (40%) とほぼ同じ頻度 (35%) で分離される⁴⁾。近隣国では韓国や中国に *M. simiae* 感染症の頻度が高いとされるが、本例は海外への渡航歴がなく、国内で *M. simiae* に感染したと考えられる。本菌が分離される環境として、公共の水源、土壌、食品などが知られている。本症を発症する数年前から農作業を定期的に手伝っており、土埃を吸って感染した可能性が示唆された。

本菌を臨床検体から分離した場合、真の原因菌ではなく、定着や院内での検体汚染によることが多い。*M. simiae* が分離された症例のうち、原因菌であったのは9~21%と報告されている⁵⁾。Coolen-Allouらの検討では、本菌が分離された場合に2007年の米国胸部学会/米国感

染症学会ガイドライン¹⁾を満たす予測因子は嚢胞性線維症以外の気管支拡張、体重減少だった⁶⁾。また、*M. simiae* 肺感染症の画像所見として1cm未満の結節影と空洞病変が挙げられている⁶⁾が、本例ではいずれも認めなかった。当センターでは、2005年から2021年6月までに本例を含めて4例から *M. simiae* を分離した。本例以外の3例には呼吸器系の基礎疾患 (それぞれ肺癌、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、肺気腫) があり、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例からは複数回 *M. simiae* が分離された。しかし、同例ではアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を治療してから *M. simiae* は分離されず、画像的にも肺NTM症を示唆する陰影は認めていない。2021年7月の段階で本例以外の3例 (75%) は *M. simiae* 肺感染症を発症しておらず、*M. simiae* は定着もしくは検体汚染と考えられた。

日本では肺NTM症の原因菌として *M. avium* 58%、*M. intracellulare* 25%、*M. kansasii* 8%であり *M. simiae* 症の頻度は1%に満たない⁷⁾。米国では *M. simiae* の頻度は1~3%⁸⁾、その他の地域ではオマーン14.3%、インド22%、フランス15.1%⁹⁾と報告されている。

海外から報告されている *M. simiae* 感染症の病型は肺感染症、局所感染 (骨髄炎、泌尿生殖器系、リンパ節炎、髄膜炎、皮膚、軟部組織感染)、播種性感染 (HIV陽性例、抗インターフェロン γ 抗体陽性例) に分けられる。最も多いのは肺感染症であり、これまで海外から報告されている *M. simiae* 肺感染症例は50歳代以上で女性に多い。明らかな免疫不全例でなくても、何らかの呼吸器系基礎疾患 (嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、陳旧性結核など)⁶⁾ や糖尿病、心血管疾患、悪性疾患を持っていることが多い¹⁰⁾が、本例のように基礎疾患のない症例も報告されている¹¹⁾。一方、国内の *M. simiae* 肺感染症例はわれわれが調べたかぎり1例しか報告されておらず²⁾、わが国における *M. simiae* 症の特徴は十分調べられていない。わが国の既報²⁾では肺気腫を有していたが、本例は明らか

な基礎疾患のない若年男性であった。土壌と農耕に関わる作業を介して明らかな基礎疾患のない若年者が本菌に感染したとすれば、今後は何らかの感染予防策を講じる必要がある。

M. simiae 感染症の治療法は確立されていない。2007年の米国胸部学会/米国感染症学会ガイドラインでは*M. avium* complexに準じた治療を勧めていた¹⁾。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) で最低12ヶ月治療した報告によれば、観察期間中央値24ヶ月で死亡例はなかった¹⁰⁾ (Table 1)。その後、イランからCAM, オフロキサシン (ofloxacin : OFLX), ST合剤のレジメンが26例中24例に有効 (培養陰性から12ヶ月間投与。治癒し再発なし) と報告され¹²⁾, CAM, MFLX, ST合剤の有効例も報告されている¹³⁾。今回われわれはAZM, MFLX, ST合剤で治療を行った¹⁴⁾。陰影は明らかに改善し、軽度の咳嗽も消失した。培養が陰性化してから1年以上治療することを推奨する報告がある¹⁾¹⁴⁾ が、本菌に対する検討は十分行われておらず、治療期間についての検討が必要である。

謝辞：*M. simiae*の同定に関して結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科の青野昭男先生、高木明子先生にご協力いただきました。誌面をお借りして深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) 吉村光太郎, 他. *Mycobacterium simiae*による肺感染症の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 32-6.
- 3) Nasiri MJ, et al. *Mycobacterium simiae* pulmonary disease in Iran: systemic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect* 2018; 26: 118-23.
- 4) Shenai S, et al. Time to identify and define non-tuber-

- culous mycobacteria in a tuberculosis-endemic region. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1001-8.
- 5) van Ingen J, et al. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J* 2008; 31: 106-9.
- 6) Coolen-Allou N, et al. Clinical, radiological, and microbiological characteristics of *Mycobacterium simiae* infection in 97 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e00395-18.
- 7) 森本耕三. 非結核性抗酸菌症の日本と世界における疫学の現状. *結核* 2013; 88: 356-9.
- 8) Prevots DR, et al. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med* 2015; 36: 13-34.
- 9) Baghizadeh A, et al. Computed tomography findings of pulmonary *Mycobacterium simiae* infection. *Can Respir J* 2017; 2017: 6913564.
- 10) Shitrit D, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* infection and *Mycobacterium simiae* infection. *Respir Med* 2008; 102: 1598-603.
- 11) Jeong SH, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium simiae*: the first reported case in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; 78: 432-5.
- 12) Baghaei P, et al. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium simiae* in Iran's national referral center for tuberculosis. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6: 23-8.
- 13) Qvist T, et al. First report of lung transplantation in a patient with active pulmonary *Mycobacterium simiae* infection. *Transplant Proc* 2013; 45: 803-5.
- 14) Daley CL, et al. Treatment of lung infection with *Mycobacterium kansasii* and other less common nontuberculous mycobacteria in adults. In: von Reyn CF, ed. *UpToDate*[®]. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-lung-infection-with-mycobacterium-kansasii-and-other-less-common-nontuberculous-mycobacteria-in-adults> (accessed on June 15, 2021)

Abstract**Pulmonary *Mycobacterium simiae* infection in a healthy young man: a case report**

Kenji Takano^a, Takashi Ishiguro^a, Satoshi Mitarai^b, Jiro Hasemi^a,
Yoshihiko Shimizu^c and Noboru Takayanagi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute
of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

^cDepartment of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

One month before a 31-year-old man presented at our center, an abnormal shadow had been noted on his chest X-ray during a medical checkup. Computed tomography at a local clinic revealed a nodular shadow in his left lung, and he visited our center. Bronchial endoscopy was performed, and *Mycobacterium simiae* was detected in the cultured specimens. Transbronchial lung biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath revealed epithelioid cell granulomas, and he was diagnosed as having nontuberculous mycobacteriosis. Treatment with azithromycin, moxifloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim resulted in a reduction in the abnormal shadows.