

20代の女性に発症した *Mycobacterium kansasii* 症の2例

出浦 弦^{1)*} 吾妻俊彦¹⁾ 藤本圭作²⁾

1) NHO 国立病院機構信州上田医療センター呼吸器内科

2) 信州大学医学部保健学科生態情報検査学講座

Two Cases of *Mycobacterium Kansasii* Pulmonary Disease in Women in Their Twenties

Gen IDEURA¹⁾, Toshihiko AGATSUMA¹⁾ and Keisaku FUJIMOTO²⁾

1) *Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Shinshu Ueda Medical Center*

2) *Department of Clinical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences*

Mycobacterium kansasii (*M.kansasii*) is a causative agent of non-tuberculous mycobacteriosis (NTM), and is the second most common cause of NTM after the *Mycobacterium avium complex* (MAC) in Japan, accounting for 14.1 % of cases. It is a highly virulent organism, and chemotherapy is known to be the only effective treatment for NTM. Men account for more than 80 % of the cases, and many of them reportedly have no history of smoking or respiratory disease. Imaging studies have indicated that bronchitis is more common than cavitory lesions in women. However, with the number of patients with NTM increasing yearly, cases of young female patients with cavitory lesions have been reported. Recently, we also encountered two women in their twenties with *M.kansasii* infection presenting with cavitory lesions.

A review of the literature shows that thin-walled cavitory lesions with fine-granular shadows are seen in the right lung apex of healthy women in their twenties with *M. kansasii* infection, which tends to be resistant to INH, but suggests that three-drug chemotherapy with INH, RFP, and EB may be expected to lead to remission. *Shinshu Med J* 62 : 51–57, 2014

(Received for publication August 27, 2013 ; accepted in revised form October 3, 2013)

Key words : *Mycobacterium kansasii*, young women, pulmonary non-tuberculous mycobacteria, isoniazid (INH)

マイコバクテリウムカンサシ, 若年女性, 肺非結核性抗酸菌症, イソニアジド

I 緒 言

Mycobacterium kansasii (以下 *M.kansasii*) は非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous mycobacteria ; 以下 NTM) の原因菌の一種で, 我が国では NTM の原因菌のうち *Mycobacterium avium complex* (以下 MAC) に次いで14.1 %¹⁾を占め, 化学療法が唯一有効なNTM症としても知られている。また他の肺NTM

症に比べて肺の基礎疾患を伴うことが少なく無症状で経過し検診等で初めて発見されることが多い。また女性症例の頻度は少なく画像的に空洞形成よりも気管支炎型が多いと指摘²⁾されている。

しかし年々症例の蓄積が進むにつれ, 空洞形成を伴う若年女性症例も報告³⁾されるようになってきた。

今回我々は空洞病変を伴う20代女性の *M.kansasii* 症例を2例経験したので文献的な考察を加えて報告する。

II 症 例

症例1 : 職場の定期健診にて胸部レントゲンの異常

* 別冊請求先: 出浦 弦 〒386-8610

上田市緑が丘1-27-21

NHO 国立病院機構信州上田医療センター呼吸器内科

E-mail : g.ideura@nagano-hosp.go.jp

Table 1 症例1 初診時検査所見

| 末梢血 | | 生化学 | | 血性 | | 細菌学的検査 | |
|------|---|-----|------------|------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| WBC | 6500/ μ l | TP | 7.7 g/dl | CRP | 0.1 mg/dl | 喀痰抗酸菌塗抹陰性 | 2週培養 2+ |
| | | | | | | 気管支洗浄液抗酸菌塗抹陰性 | 2週培養 3+ |
| neu | 69.6 % | LDH | 192 U/l | RF | 0 U/ml | DNA-DNA hybridization method | |
| lym | 22.9 % | AST | 16 U/l | ESR | 1 h 19 mm | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | (-) |
| mon | 5.8 % | ALT | 12 U/l | | 2 h 45 mm | <i>Mycobacterium avium</i> | (-) |
| eos | 1.1 % | BUN | 10.7 mg/dl | HIV | (-) | <i>Mycobacterium intracellulare</i> | (-) |
| baso | 0.6 % | Cre | 0.6 mg/dl | QFT ESAT-6 | 0.0 U/ml | <i>Mycobacterium kansasii</i> | (+) |
| RBC | 468 \times 10 ⁴ / μ l | Na | 139 mEq/l | CFP-10 | 0.10 U/ml | 薬剤感受性試験 | |
| Hb | 12.7 g/dl | K | 4.1 mEq/l | 腫瘍マーカー | | RFP (40 μ g/ml) | sensitive |
| Ht | 39.4 % | Cl | 105 mEq/l | CA-19-9 | 37.9 U/ml | INH (0.2 μ g/ml) | resistant |
| Plt | 31.2 \times 10 ⁴ / μ l | RF | 0 | | | INH (1.0 μ g/ml) | sensitive |
| | | | | | | EB (2.5 μ l/ml) | sensitive |
| | | | | | | LVFX (1.0 μ g/ml) | sensitive |

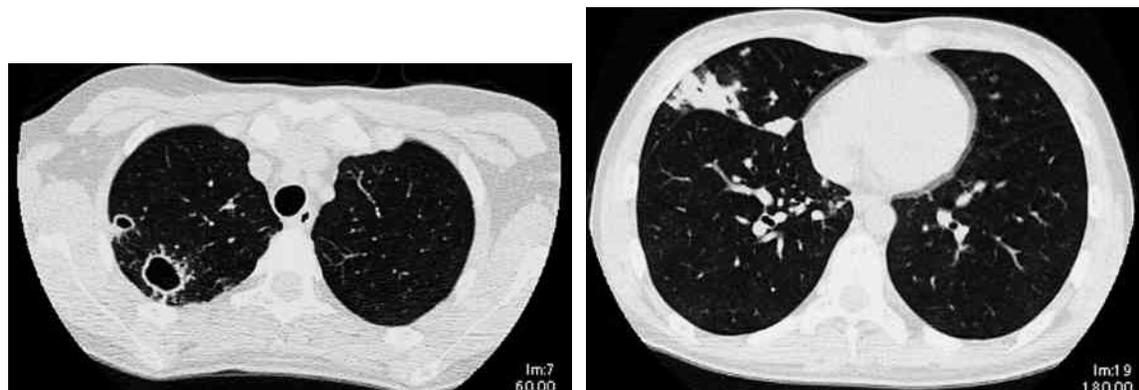


Fig. 1 症例1の初診時胸部CT所見

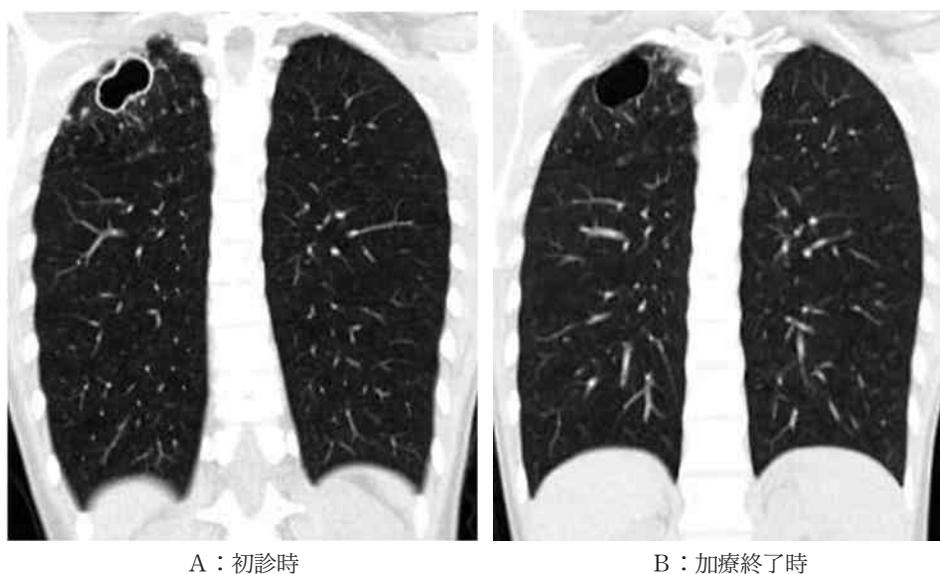
右肺尖から右S2にかけ2-3 cmの壁の薄い空洞を2つと中葉に末梢に癒合性の浸潤影をそれぞれ認めた。

を指定され受診した22歳の金融機関に勤務する事務職の女性。既往歴、家族歴、喫煙歴など特記すべきことはなく、BCGの摂取歴はあった。初診時は意識清明で身長162 cm、体重45.0 kg、体温36.8 °C、血圧127/76 mmHg、脈拍64/分、整、SpO₂ 97 % (room air)、表在リンパ節を触知せず、ラ音も聴取しなかった。呼吸器機能検査は正常範囲であった。

初診時検査結果では血沈の亢進を認めたがQuantiferon (以下QFT-2G) は判定保留であった (Table 1)。胸部CTでは右肺尖から右S2にかけ2-3 cmの壁の薄い空洞を2つと中葉に末梢に癒合性のある浸潤影をそれぞれ認めた (Fig. 1)。

臨床経過：肺結核が疑われ喀痰抗酸菌塗抹染色を行ったが陰性であった。次に気管支内視鏡検査を施行

し右B2からブラシ細胞診、生検、洗浄を行った結果、抗BCG抗体陰性、Ziehl-Neelsen染色陰性の炎症性肉芽腫を認めた。初診時の喀痰培養と気管支内視鏡検査時の気管支洗浄液の抗酸菌塗抹はいずれも陰性であったが、それぞれの2週間培養で2+から3+の抗酸菌が培養され、DNA-DNA hybridization methodより*M. kansasii*と同定された (Table 1)。以上より肺*kansasii*症と診断し、標準的抗結核化学療法であるIsoniazid (以下INH) 300 mg/日、Rifampicin (以下RFP) 450 mg/日、Ethambutol (以下EB) 750 mg/日の3剤を選択した。しかし後日薬剤感受性試験においてINHが0.2 μ g/mlでは耐性、1.0 μ g/mlにて感受性を示したため、Clarithromycin (以下CAM) 400 mg/日も加えた4剤で治療を行った。その結果、目立っ



A：初診時
B：加療終了時

Fig. 2 症例1の治療前後での胸部CT所見
右肺尖から右S2の空洞壁肥厚とその周囲の粒状影は加療によって
消退改善している。

Table 2 症例2 初診時検査所見

| 末梢血 | | 生化学 | | 血性 | | 細菌学的検査 | |
|------|---|-----|------------|------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| WBC | 6200 / μ l | TP | 7.7 g/dl | CRP | 0.1 mg/dl | 1 回目喀痰抗酸菌塗抹陰性 | 1 週培養 3 + |
| | | | | | | 2 回目喀痰抗酸菌塗抹陰性 | 3 週培養 2 + |
| neu | 63.8 % | LDH | 145 U/l | | | DNA-DNA hybridization method | |
| lym | 30.6 % | AST | 17 U/l | ESR | 1 h 19 mm | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | (-) |
| mon | 4.5 % | ALT | 9 U/l | | 2 h 46 mm | <i>Mycobacterium avium</i> | (-) |
| eos | 0.8 % | BUN | 12.0 mg/dl | | | <i>Mycobacterium intracellulare</i> | (-) |
| baso | 0.3 % | Cre | 0.6 mg/dl | QFT ESAT-6 | 0.00 U/ml | <i>Mycobacterium kansasii</i> | (+) |
| RBC | 425 \times 10 ⁴ / μ l | Na | 139 mEq/l | CFP-10 | 0.00 U/ml | 薬剤感受性試験 | |
| Hb | 12.9 g/dl | K | 4.2 mEq/l | | | RFP (40 μ g/ml) | sensitive |
| Ht | 38.0 % | Cl | 104 mEq/l | | | INH (0.2 μ g/ml) | resistant |
| Plt | 15.0 \times 10 ⁴ / μ l | | | | | INH (1.0 μ g/ml) | sensitive |
| | | | | | | EB (2.5 μ l/ml) | sensitive |
| | | | | | | LVFX (1.0 μ g/ml) | sensitive |

た副作用を認めず、胸部CT上、空洞壁の肥厚と周囲の粒状影は消退改善 (Fig. 2) し、排菌陰性後12カ月の4剤による化学療法を継続し加療を終了した。

症例2：1年程前より乾性咳嗽を時々自覚し、職場の定期健診にて胸部X-Pの異常を指摘され当科へ受診した24歳の精密機器製造業勤務の女性。小児喘息の既往があったが家族歴、喫煙歴に特記すべきことはなく、BCGは摂取していた。

初診時は意識清明で身長163 cm、体重43.0 kg、体温35.5度、血圧124/68 mmHg、脈拍72/分、整、SpO₂ 97 % (RA)、表在リンパ節を触知せず、ラ音も

聴取しなかった。

初診時検査では血沈の亢進を認めたがQFT-2Gは陰性であった (Table 2)。胸部CTでは右S2とS3に4 cmと2 cmの壁の薄い空洞とその周囲の微小散布性陰影、左S3に経気道性散布性粒状影を認めた (Fig. 3)。

初診時の喀痰抗酸菌塗抹は2回とも陰性であったが、それぞれ2週間、3週間培養にて2+から3+の抗酸菌が検出され、DNA-DNA hybridization methodによって *M.kansasii* と同定され肺 *kansasii* 症と診断した。培養同定されるまでの期間は肺NTM症と判断

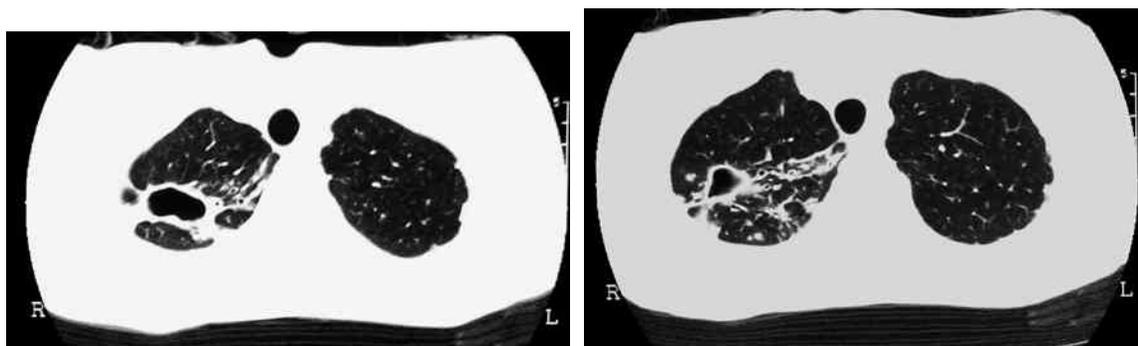
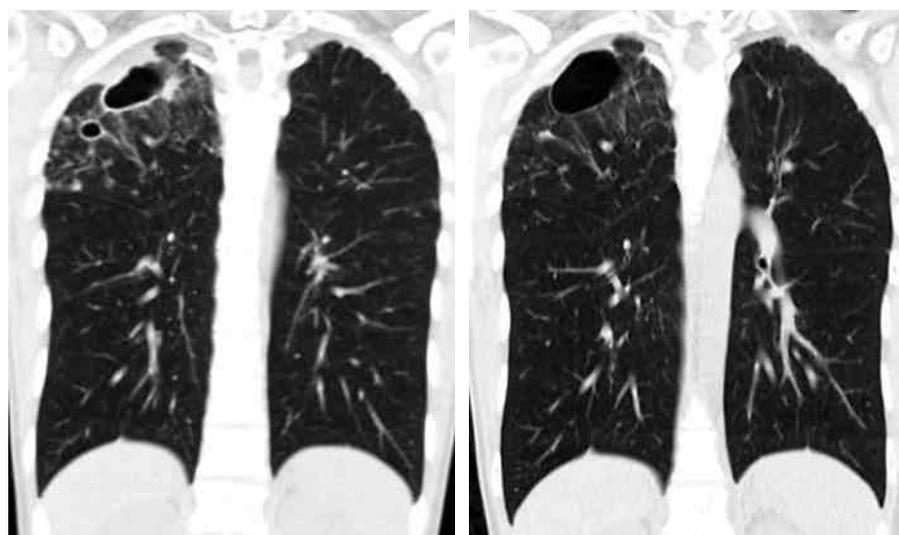


Fig. 3 症例2の初診時の胸部CT所見
右S2とS3に4cmと2cmの壁の薄い空洞とその周囲の微小散布性陰影、
左S3にも経気道性散布性粒状影を認めた。



A：初診時 B：加療終了時

Fig. 4 症例2の治療前後での胸部CT所見
胸部CT上、右S2、S3の空洞壁の肥厚とその周囲散布性微小粒状陰影は
加療によって消退改善している。

して、NTMの標準的加療であるRFP450 mg/日とEB750 mg/日に加えて、以前CAMにて胃部不快感を訴えた既往を考慮して、levofloxacin（以前以下LVFX）300 mg/日にて治療を開始した。*M.kansasii*が同定されてからは標準的療法であるINH300 mg/日、RFP450 mg/日、EB750 mg/日の3剤に変更した。その結果、加療2カ月後には抗酸菌培養陰性となり、胸部CTにて空洞壁の肥厚とその周囲散布性微小粒状陰影の消退（Fig. 4）が確認され、排菌陰性後12カ月後に加療を終了した。

III 考 察

M.kansasii は米国カンサス州由来のRunyon分類

I群（光発色菌）の非結核性抗酸菌で、土壌や水、粉塵からの検出はまれであるが水道水からも検出されることがある。また人への感染経路は他のNTM同様に不明であり、発育に2～3週間を要する遅発育菌である。

現在の*M.kansasii*症の診断には日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会による診断基準⁴⁾に基づき、菌量を問わず1年間に2回の喀痰もしくは気管支洗浄液の培養で陽性であるか、喀痰が得られず気管支洗浄液を1回摂取できた場合、培養が陽性（回数、菌量は問わず）の場合に診断される。今回の2症例はいずれもこれらの診断基準を満たしていた。

これまで*M.kansasii*症に関する報告¹⁾²⁾によれば、

Table 3 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の臨床的特徴 (20歳代女性)

| | 年齢 (歳) | 臨床 症状 | 基礎 疾患 | 既往歴 | CT 分布 | 抗酸菌 塗抹培養 QFT-2G | 薬剤感受性 | 抗菌剤 (排菌陰性後 投与期間) | 転帰 | |
|------|-----------|----------|----------|-----|-----------|-----------------------|-------|------------------------|--------------------------|----|
| | 1 | 23 | 血痰 | なし | なし | rIII* | + | 記載なし | INH+RFP+EB (12カ月) | 治癒 |
| | 2 | 20 | 咳嗽 | なし | 肺炎 | rIII* | 2+ | INH (1.0 µg/ml で耐性) | INH+RFP+EB (6カ月) | 治癒 |
| | 3 | 25 | 咳嗽 発熱 | なし | なし | rIII* | 2+ | INH (0.1 µg/ml で耐性) | INH+RFP+NR (12カ月) | 治癒 |
| | 4 | 27 | 血痰 | なし | なし | rIII* | 1+ | INH (0.1 µg/ml で耐性) | INH+RFP+NR (12カ月) | 治癒 |
| 症例 1 | 5 | 22 | なし | なし | なし | rII2* | 3+ | INH (0.2 µg/ml で耐性) | INH+RFP+EB+CAM (12カ月) | 治癒 |
| | | | | | | | | 判定保留 | | |
| 症例 2 | 6 | 24 | 咳嗽 | なし | 気管支 喘息 | rII2* | 3+ | INH (0.2 µg/ml で耐性) | INH+RFP+EB (12カ月) | 治癒 |
| | | | | | | | | | | 陰性 |

* 日本結核学会 病型分類より抜粋

a. 病巣の性状

II型(非広汎空洞型): 空洞を伴う病変があつて, その面積と肺病変の合計が一側肺に達しないもの

b. 病巣の拡り

1: 第2肋骨前端上縁を通る水平線以上の肺野の面積を越えない範囲

2: 1と3の中間

3: 一側肺野面積を越えるもの

c. 病側

γ: 右側のみに病変のあるもの

男女比はおおよそ8:2で男性に多いとされ, 年齢は20代から90代まで広く分布し, 平均年齢は50代で結核を含む他の肺抗酸菌症より若いとされている⁵⁾。また画像的にはほとんどが空洞を形成するが, 神宮らの「女性例では空洞よりも粒状影, 気管支拡張影といった気管支炎像を呈することが多い」といった指摘もなされてきた。しかし年々症例の蓄積が進むにつれて空洞形成を伴う若年女性症例の報告³⁾がなされるようになってきた。そこで我が国で今世紀に入ってから12年間に医学中央雑誌等に掲載されている患者背景が詳細に報告された20代の若年女性の肺 *kansasii* 症について検索を行ったところ, 本症例を含めて6例が確認された。その臨床的特徴を Table 3 に示す。

6例とも基礎疾患のない健常人で, 自覚症状は咳嗽が4例, 血痰が2例であった。肺炎と気管支喘息の既往が1例ずつであり, 従来の *M.kansasii* 症の若年発症型は基礎疾患がない肺に生じやすいとする報告⁶⁾と合致していた。

QFT-2G が確認できた症例は本例2例を含め6例

中3例であり2例で陰性, 1例で判定保留の結果であった。QFT-2G は結核菌と同様, *M.kansasii* でもESAT-6, CFO-10は陽性になる^{7,8)}とされている。陽性率は半数⁷⁾から全例⁸⁾と報告されており, 今回の結果と乖離していた。QFT-2G 検査は2005年から保険的適応とされているが, 肺結核やMACと比べ頻度が少ない *M.kansasii* でのQFT-2G 検査データの集積はまだ乏しい。従って今回の検査結果が乖離した原因解明のためにも更なる *M.kansasii* での検査結果の蓄積も必要と思われる。

CT 所見では6例全例で右に非広汎性の空洞を認め, さらに case 1, 2, 5, 6の4例では右肺尖に分布して壁は薄く空洞周囲に気管支拡張像と散布性の微小結節影を認めた。いずれの所見も従来の右側上葉優位で有空洞率が80%以上で結核に比べ壁が薄いと報告⁹⁾と一致していた。さらに6例中4例で肺尖に空洞が及び, その周囲には散布性微小陰影を認めており, 若年女性型では肺尖の薄壁空洞と散布性陰影を伴うとの大西らの報告³⁾を裏付ける結果となり, 先述した肺

宮らの報告²⁾とは相反する結果となった。神宮らの検討では対象とした女性肺 *kansasii* 症患者は42歳から87歳までの8人であり平均年齢が65.6歳と高齢者を対象とした報告であり、20代から30代の若年女性症例が含まれていなかった。そのため今回の我々の20代の女性に限定した検討では、20代の女性の肺 *kansasii* 症でも男性同様に上葉優位の空洞病変の形成を確認されるに至ったと思われた。

M.kansasii の薬剤感受性に関しては6例中5例で0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の低濃度のINHに耐性を示していた。しかし6例すべてINHとRFPが選択され、4例ではINH, RFP, EBの3剤が6~12カ月間選択投与されてすべて寛解を得ていた。American Thoracic Society (ATS)¹⁰⁾¹¹⁾のガイドラインによれば、*M.kansasii* の標準的抗結核化学療法はINH, RFP, EBを排菌陰性化後1年間投与するとされ、完遂できれば再発率5%は未満とされる。さらに*M.kansasii* ではRFPの薬剤感受性のみが有効とされて

おり、RFPをkey-drugとして位置付けている¹¹⁾。従って*M.kansasii* ではINHは低濃度域で耐性と判定されることが多い¹²⁾¹³⁾が、RFPに感受性があればRFPとの併用によって臨床効果に問題はないとされている¹⁰⁾¹⁴⁾。今回の6例でもRFPには耐性を認めておらず、INH, RFP, EBの3剤で良好な結果を得られていた。

一方、我々の症例1ではINHの耐性に留意してCAM400 mg/日を加えた4剤で治療を行った。肺MAC症のkey-drugであるCAMは*M.kansasii*にも有効であるとの報告¹⁵⁾を踏まえてCAMを加えたが、一般的に肺 *kansasii* 症ではCAMはRFP耐性やRFPの副作用が生じた場合の肺 *kansasii* 症に対して投与されており、INHに耐性を認めてもRFPに感受性があればCAMの上乗せは必要なく、INH, RFP, EBの標準抗結核化学療法で完治が得られると考えられた。

本論文の要旨は第127回日本内科学会信越地方会(2010年11月松本)にて発表した。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課：結核の統計 2003；財団法人結核予防会，43：2003，東京
- 2) 神宮浩之，生島壯一郎，坂本 徹，森本耕三，安藤常浩，折津 愈：*M.kansasii* 症の女性例の検討．結核 83：73-79，2008
- 3) 大西 司，楠本壮二郎，山口壮大，大木康成，佐藤将之，杉山智英，白井崇生，中嶋賢尚，山岡利光，奥田健太郎，廣瀬 敬，足立 満：健康な若年女性に発症した *Mycobacterium kansasii* の3症例．日呼吸会誌 49：427-431，2011
- 4) 日本結核学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針-2008-年．結核 83：525-526，2008
- 5) 下出久雄；非結核性抗酸菌症の臨床的研究-第16報 17年間の国立療養所東京病院における *Mycobacterium kansasii* 症の臨床経験-．日胸 11：925-932，1984
- 6) 田尾義昭，二宮 清，宮崎政之，相沢久道：当院における *Mycobacterium kansasii* 症例の臨床的検討．結核 77：23-27，2002
- 7) 鈴木克洋，吉田志緒美：*mycobacterium kansasii* 症．日本胸部臨床 68：1052-1060，2009
- 8) Kobashi Y, Mouri K, Miyashita N, Oka M: Clinical usefulness of QuantiFERON TB-2G Test for the early diagnosis of pulmonary *Mycobacterium kansasii* disease. Jpn J Infect Dis 62: 239-241, 2009
- 9) 松田英祐，岡部和倫，松岡隆久，平澤克敏，東 俊孝，杉 和朗：肺癌と鑑別を要した *Mycobacterium kansasii* の2切除例．日臨外会誌 68：208-312，2007
- 10) 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化学療法に関する見解2012年改訂．結核 87：83-86，2012
- 11) American Thoracic Society: Diagnosis and Treatment of Disease caused by *non-tuberculous mycobacteria*. Am J Respir Crit Care Med 156: S1-S25, 1997
- 12) 井上哲朗，田中栄作，加藤晃史，櫻本 稔，前田勇司馬庭厚，田口善夫：当院における *Mycobacterium kansasii* 検出例の臨床的検討．結核 79：431-435，2004
- 13) Richard SW Jr, Richard O, Jefferey G: Diagnosis and treatment of disease by *Nontuberculous Mycobacteria*. Am Rev Respir Dis 142: 940-953, 1990

- 14) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K ; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee ; American Thoracic Society ; Infectious Disease Society of America : An official ATS/ IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175 : 367-416, 2007
- 15) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr : Thrice weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease : results of a preliminary study. CID 37 : 1178-1182, 2003

(H 25. 8. 27 受稿 ; H 25. 10. 3 受理)
