

●症 例

非後天性免疫不全症候群（非 AIDS）患者に発症した 播種性 *Mycobacterium avium* 症

宇津 永遠^a 松岡 弘典^a 小山 美鳥^a 狛 泰子^a 福光 研介^a
笠井 由隆^a 梶屋 大輝^a 吉松 昭和^a 蛇沢 晶^b 鈴木雄二郎^a

要旨：症例は81歳，女性。8週間以上持続する発熱を主訴に神鋼病院呼吸器センターを紹介受診し，不明熱の精査目的で入院した。入院後の胸部CTで両側びまん性に小粒状影を認めた。気管支鏡検査で *Mycobacterium avium* を検出したが，中葉舌区症候群を認めていたため，診断には結びつかなかった。胸腔鏡下肺生検を行ったところ，病理組織で胸膜直下および静脈周囲を含め小葉内にランダムに分布する肉芽腫が形成されており，Ziehl-Neelsen染色で肉芽腫内に抗酸菌が確認され，組織培養から *M. avium* が陽性であったため，播種性 *Mycobacterium avium* 症と診断した。クラリスロマイシン，リファンピシン，エタンブトール，アミカシンの4剤治療で小粒状影の消失を認めた。本症例において human immunodeficiency virus (HIV) 感染は認めず，播種性 *M. avium* 症が非後天性免疫不全症候群（非 AIDS）患者に発症した，まれな例と考えられた。

キーワード：播種性非結核性抗酸菌症，*Mycobacterium avium*

Disseminated nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*

緒 言

非結核性抗酸菌症 [nontuberculous mycobacteriosis (NTM) 症] の主な罹患臓器は肺であり，播種型感染をきたす例はまれとされる¹⁾。また播種型感染をきたした成人症例の多くは，後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS)，血液疾患，ステロイド薬の長期使用などの基礎疾患を有しているとされる¹⁾。今回我々は，非 AIDS 症例において胸腔鏡下肺生検で播種性 *Mycobacterium avium* 症と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：81歳，女性。

主訴：発熱。

既往歴：50歳時 虫垂炎，70歳時 2型糖尿病。

生活歴・嗜好：アレルギーなし，喫煙歴・飲酒なし，

ペット飼育なし。

現病歴：2010年4月初旬より37℃台の発熱があった。4月13日に腰椎圧迫骨折のため他院に入院したが，発熱の原因が不明であったため，精査目的で5月27日神鋼病院呼吸器センター紹介入院となった。

入院時現症：身長153.7cm，体重34.5kg，体温37.0℃，血圧124/70mmHg，脈拍73回/min，SpO₂ 95%（室内気），眼瞼浮腫なし。結膜の貧血や強膜の黄染なし。咽頭発赤，咽頭痛なし。痰なし。鼻汁なし。頸部表在リンパ節は触知せず。呼吸音は清。心音も異常なし。腹部は平坦，軟で圧痛なし。腸音に異常なし。肝・脾を触知しない。両下腿に浮腫なし。

入院時検査所見：低アルブミン血症，CRP軽度上昇，耐糖能異常あり。クオンティフェロン陰性（Table 1）。入院時胸部X線写真（Fig. 1）では両側肺野びまん性に小粒状影を認めた。胸部単純CT写真（Fig. 2A）では中葉，舌区に気管支拡張を認め，胸膜直下を含め両側全肺野にびまん性小粒状影を認めた。

臨床経過：不明熱の原因検索のため各種培養提出，血液検査，胸部CT，心エコーを施行した。胸部CTで両側全肺野にびまん性小粒状影を認めたため（Fig. 2A）粟粒結核，転移性悪性腫瘍を疑った。造影胸腹部CT施行するも有意所見認めず，甲状腺癌や胃癌検索のため頸部超音波，上部消化管内視鏡検査を行うも腫瘍性病変は

連絡先：松岡 弘典

〒651-0072 兵庫県神戸市中央区脇浜町1-4-47

^a 神鋼病院呼吸器センター

^b 国立病院機構東京病院臨床検査科

(E-mail: h-matsuoka@shinkohp.or.jp)

(Received 9 Jul 2012/Accepted 29 Aug 2012)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		LDH	265 IU/L
WBC	5,300/ μ l	ChE	192 IU/L
Neut	81.5%	γ -GTP	81 IU/L
Eos	0.2%	BUN	9.1 mg/ml
Bas	0.1%	Cre	0.40 mg/dl
Lym	12.1%	Na	138 mEq/L
Mon	6.1%	K	2.6 mEq/L
RBC	4.27×10^6 / μ l	Cl	95 mEq/L
Hb	13.8 g/dl	Serology	
Plt	11.8×10^4 / μ l	CRP	2.96 mg/dl
Biochemistry		CEA	3.2 ng/ml
TP	6.0 g/dl	HIV antibody	negative
Alb	3.1 g/dl	Antinuclear antibody	negative
T-bil	1.2 mg/dl	β -D-Glucan	negative
AST	18 IU/L	QuantiFERON	negative
ALT	18 IU/L	CD4/8 ratio	2.0
ALP	8 IU/L	Urine culture	negative
		Blood culture	negative



Fig. 1 A chest radiograph on admission shows diffuse micronodular shadows in both lung fields.

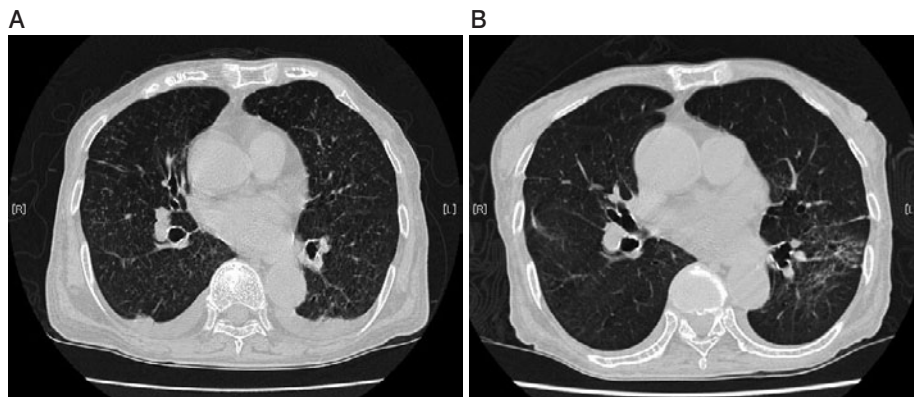


Fig. 2 (A) A chest computed tomography scan on admission shows bronchiectasis in the right middle lobe and diffuse micronodular shadows in both lung fields. Some nodules appear subpleural. Bilateral pleural effusion is also seen. (B) Micronodular shadows previously seen on chest computed tomography disappeared after treatment.

認められなかった。2度の気管支鏡検査で *Mycobacterium avium* が検出されたが、胸部CT上中葉舌区症候群を認めていたため、同部位からの菌と考えられた。第19病日に胸腔鏡下肺生検を行い、右S³、S⁸より検体を採取した。病理組織において、400~600 μ mの壊死性肉芽腫が多発しており、胸膜直下や静脈周囲を含め小葉内にランダムに分布していた。これら肉芽腫にはZiehl-Neelsen染色にて抗酸菌が確認され、血行散布性抗酸菌症と考えられた (Fig. 3A-C)。末梢細気管支が肉芽腫を含む硝子性線維化に置換された気道散布性病変も認められたが、わずか1ヶ所であり、ほとんどの末梢細気管支に病変は見当たらなかった。さらに組織培養にて *M. avium* が陽性であった。以上の所見より、播種性 *M. avium* 症と診断した。播種性 *M. avium* 症に対しクラリ

スロマイシン (clarithromycin)、リファンピシン (rifampicin)、エタンブトール (ethambutol)、アミカシン (amikacin) の4剤で治療を開始した。食思不振も続いており、中心静脈栄養にて栄養状態の改善を図るも第29病日にカテーテル感染を起こしカテーテルを抜去した。その後、出血性胃潰瘍や肝機能障害が出現したため薬剤の投与をいったん中止した。状態が落ち着いてきたため、第93病日より抗酸菌症に対する治療を再開した。第113病日の胸部CTにて粒状影の消失を認め、第127病日に転院となった。

考 察

非結核性抗酸菌は、土壌や河川など環境中に広く分布する。主な罹患臓器は肺であるが、リンパ節や皮膚に感

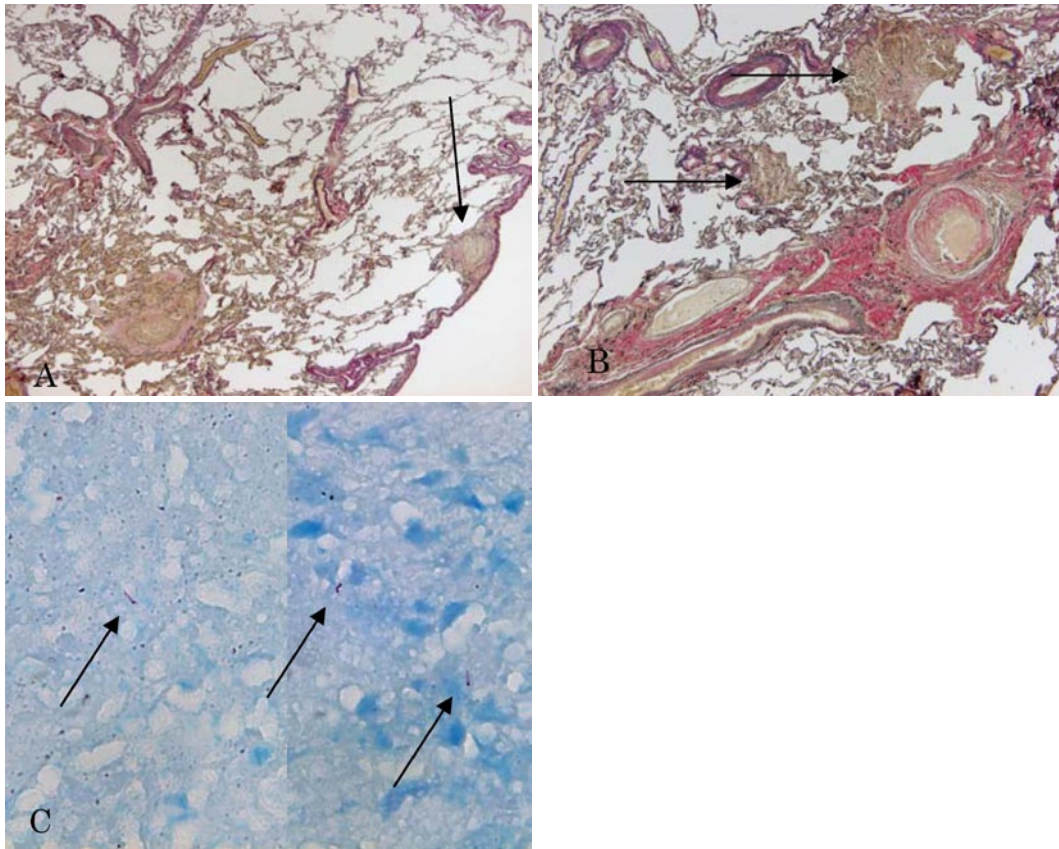


Fig. 3 Histological findings of surgically resected tissues show granulomas in subpleural (A) and perivenous (B) lesions (Elastica van Gieson stain). (C) Acid-fast bacilli are shown on a Ziehl-Neelson staining of a granuloma.

染することもある。播種型感染はまれな病型であり、時に重症化する¹⁾。そのほとんどは AIDS 患者に発症し、90%以上は *Mycobacterium avium* complex (MAC) によるとされる¹⁾。AIDS 患者以外に播種性 NTM 症が発症することはまれであるが、心移植、ステロイド投与中、白血病患者に発症した例が散見される^{2)~4)}。AIDS 患者と異なり、非 AIDS 患者には *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessu*, *Mycobacterium kansasii* など MAC 以外の菌種が関与することも多い²⁾。本症例のように、免疫異常がはっきりしない例に本疾患を発症することはまれである^{2)5)~7)}。本症例において human immunodeficiency virus (HIV) 抗原、抗体は陰性であった。CD4 陽性リンパ球数は 372/μl と低下を認めるものの、AIDS 患者における播種性 NTM 症の発症リスクは CD4 陽性 T 細胞数 <50/μl と考えられており¹⁾、本疾患発症にかかわった可能性は低いと考えられる。また、血清 Alb 3.1 g/dl, ChE 192 IU/L と低栄養状態ではあるが軽微であり、耐糖能異常があったものの HbA1c (JDS) は 4.2% とコントロールは良く、これらのみで本疾患の発症につながったとは考えにくい。これまで免疫異常が明らかでない播種性 NTM 症例において抗 IFN-γ 抗体や⁸⁾、

IFN-γ 受容体欠損が⁹⁾、播種性 NTM 症にかかわったと考えられる報告がある。本症例においてこれらの検索はできていないが、本症発症原因として興味深い。

播種性 NTM 症の診断基準に関し確立されたものはないが、血液培養や骨髄、肝生検等をもとに診断される¹⁾。本症例でも血液培養を行っているが、抗酸菌培養ボトルを用いておらず菌を検出できていない。しかしながら胸部 CT 上胸膜直下を含めランダムに全肺びまん性に小粒状影を認めたこと、胸腔鏡下肺生検で採取した検体で胸膜直下や静脈周囲にも乾酪性肉芽腫像を認めたことから、菌が血行性に散布されたものと考えられた。

今回我々は、非 AIDS 患者に発症した播種性 *M. avium* 症を経験した。今後高齢化、悪性腫瘍、免疫抑制剤使用による易感染者はますます増加すると考えられるため、本症も念頭に置く必要があると考えられた。

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) 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.
- 2) Lai, CC, Lee LN, Ding LW, et al. Emergence of disseminated infections due to nontuberculous mycobacteria in non-HIV-infected patients, including immunocompetent and immunocompromised patients in a university hospital in Taiwan. *J Infect* 2006; 53: 77-84.
 - 3) Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, et al. Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a heart transplant patient. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 443-4.
 - 4) Lorenzen J, Meyer-Olson D, Haubitz M, et al. Infection with *Mycobacterium genavense* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (Suppl 1): S39-41.
 - 5) Eneh KK, Zahir M, Mora ME, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* intracellulare infection in an "immunocompetent" host. *South Med J* 2010; 103: 693-6.
 - 6) 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 高齢者にみられた播種型 *Mycobacterium avium* 症の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 464-7.
 - 7) Myojo M, Fujiuchi S, Matsumoto H, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in an immunocompetent adult. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 498-501.
 - 8) Hoflich C, Sabat R, Rosseau S, et al. Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood* 2004; 103: 673-5.
 - 9) Rapkiewicz AV, Patel SY, Holland SM, et al. Hepatoportal venopathy due to disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a child with IFN-gamma receptor 2 deficiency. *Virchows Arch* 2007; 451: 95-100.

Abstract

A case of disseminated *Mycobacterium avium* infection in a non-AIDS patient

Towa Uzu^a, Hirofumi Matsuoka^a, Midori Koyama^a, Yasuko Koma^a, Kensuke Fukumitsu^a, Yoshitaka Kasai^a, Daiki Masuya^a, Harukazu Yoshimatsu^a, Akira Hebisawa^b and Yujiro Suzuki^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shinko Hospital

^bDepartment of Pathology and Clinical Laboratories, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

An 81-year-old woman was admitted to our hospital because of low-grade fever for 2 months. Chest computed tomography (CT) showed diffuse small nodular shadows in both lung fields. Bronchofiberscopy was performed, and *Mycobacterium avium* was cultured from a specimen. The patient underwent video-assisted thoracoscopic lung biopsy. Histological findings showed subpleural and perivascular granulomas, which indicated hematogenous dissemination of mycobacteria. *M. avium* was cultured from biopsy specimens, and the patient was diagnosed with disseminated nontuberculous mycobacteriosis. She was treated with clarithromycin, rifampicin, ethambutol, and amikacin, and the small nodular shadows on chest CT subsequently dissolved. The patient was human immunodeficiency virus (HIV)-antibody negative, and we could not identify any other immunodeficiency diseases.