

●症 例

肺癌化学療法中に発症した *Mycobacterium fortuitum* 肺感染の 1 例

田代 宏樹 高橋浩一郎 加藤 剛
小宮 一利 荒金 尚子 林 真一郎

要旨：症例は 53 歳，男性。2009 年 12 月に肺線癌 (cT4N3M1 stage IV) と診断され，化学療法を 2 コース施行した。2 コース目開始後 10 日目に発熱が出現し胸部 X 線・CT 検査で左肺尖部に空洞を伴う浸潤影を認めた。*Mycobacterium fortuitum* が同定され，clarithromycin, amikacin, levofloxacin 3 剤で治療し改善を認めた。*M. fortuitum* 肺感染症は，化学療法などの免疫抑制状態に合併し急性発症することがあるが報告例は少なく文献考察を含め報告する。

キーワード：*Mycobacterium fortuitum*，肺癌，化学療法

Mycobacterium fortuitum, Lung cancer, Chemotherapy

緒 言

非結核性抗酸菌は，Rayon 分類により I~III 群の遅発育菌と IV 群の迅速発育菌とに分類される。*Mycobacterium fortuitum* は IV 群（迅速発育菌）に属し，このほかに *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* があり，土壌や水系など自然環境に常在的に存在している¹⁾。日和見感染症を起こすことが知られており，肺や皮膚の感染症の原因となる²⁾。結核既往や空洞形成など既存構造の破壊，あるいは気管支拡張症などの慢性気道病変を有する患者に多い³⁾。

症 例

症例：53 歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

現病歴：2009 年 12 月，6ヶ月間での体重減少 (58 kg → 52 kg) と嘔声を主訴に佐賀大学医学部附属病院を受診した。胸部 X 線では左肺門部の腫大を認めた (図 1a)。胸部 CT で左肺門部に約 4 cm の腫瘤 (図 1b) と多発縦隔・対側肺門リンパ節腫大，多発肺内結節陰影を認めた。精査を行い原発性肺癌 (腺癌，cT4N3M1b, Stage IV, EGFR 遺伝子変異なし) と診断された。胸部 CT で別個に左肺尖部に索状陰影を認めた (図 1c)。治療としてカ

ルボプラチン [carboplatin (CBDCA), AUC=5] + ペメトレキセド [pemetrexed (PEM), 500 mg/m²] による化学療法を開始した。2 コース投与後 10 日目に悪寒を伴う 38℃ 台の発熱と咳嗽が出現したために，2010 年 1 月 29 日佐賀大学医学部附属病院に入院となった。

既往歴：糖尿病なし，肺炎なし，肺結核なし。

喫煙歴：20 本/日 × 33 年。

飲酒歴：ビール 350 ml/日。

身体所見：意識清明，体温 39.2℃，血圧 122/72 mmHg，脈拍 100 回/min，呼吸数 24 回/min，結膜に貧血・黄染なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音は副雑音聴取せず，心音異常なし，下肢浮腫なし。

検査所見 (表 1)：白血球は正常範囲内，肝腎機能と電解質の異常なし，赤沈亢進および CRP 高値あり，クオンティフェロン® TB-2G は陰性であった。発熱時の胸部 X 線では，左肺尖部に浸潤影が出現し (図 2)，CT では空洞病変を伴っていた (図 3a)。気管支鏡検査の内腔所見は左上葉枝に粘膜発赤を認めたが，気道狭窄はなかった。

臨床経過：肺膿瘍やアスペルギルスなどの真菌感染，抗酸菌感染などを鑑別疾患にあげ検査を行った。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹が陽性であり，*M. fortuitum* が培養同定され他の一般細菌や真菌は検出されず *M. fortuitum* 肺感染症と診断した。気管支洗浄液の結核菌-PCR および *Mycobacterium avium* complex (MAC)-PCR は陰性であった。後に誘発喀痰の抗酸菌培養陽性が判明した。*M. fortuitum* に対する各種薬剤の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) は，イソニアジド [isoniazid (INH), 32 μg/ml]，リファンピシン [re-

連絡先：高橋 浩一郎

〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1

佐賀大学医学部内科学講座血液・呼吸器・腫瘍内科

(E-mail: takahak@cc.saga-u.ac.jp)

(Received 8 Nov 2013/Accepted 6 Jan 2014)

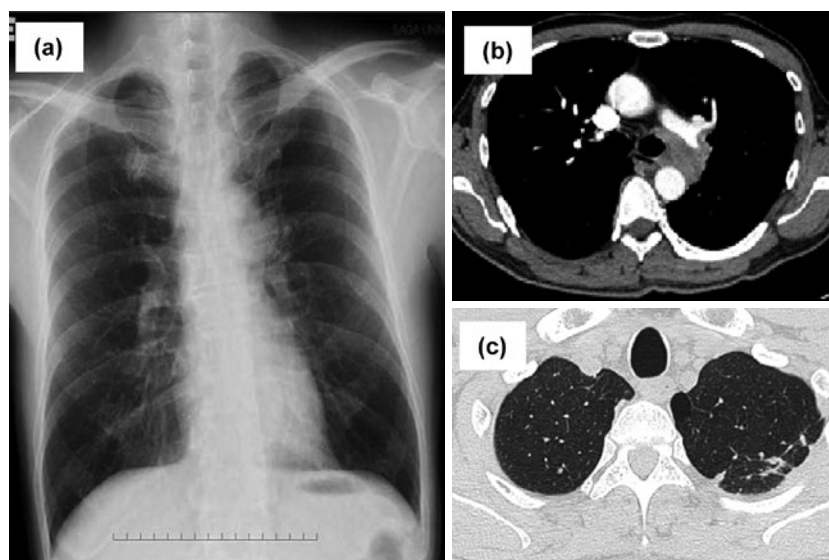


図1 肺癌診断前の画像. (a) 胸部 X 線. 左肺門部の腫大を認めた. (b) 胸部 CT 縦隔条件. 左肺門部に約 4 cm の腫瘤を認めた. (c) 胸部 CT 肺野条件. 左肺尖部に索状陰影を認めた.

表 1 検査所見 (2010/1/29)

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7,500/ μ l	TP	6.4 g/dl	CRP	6.89 mg/dl
Neutrophil	74.2%	Alb	3.7 g/dl	ESR	35 mm/h
Lymphocyte	16.3%	T-bil	0.6 mg/dl	QFT-2G	negative
Eosinophil	0.3%	AST	30 IU/L	Tumor marker	CEA
Basophil	0.4%	ALT	41 IU/L		
Monocyte	9.2%	LDH	145 IU/L	Blood gas (room air)	
RBC	392×10^4 / μ l	γ -GTP	15 IU/L	pH	7.430
Hb	11.0 g/dl	ALP	300 IU/L	PaCO ₂	42.4 Torr
Ht	33.8%	CK	233 IU/L	PaO ₂	82.2 Torr
PLT	15.2×10^4 / μ l	BUN	11.3 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27.7 mEq/L
Coagulation system		Cre	0.69 mg/dl	Urinalysis	
PT act	114.9%	Na	137 mEq/L	Protein	(-)
PT-INR	0.93	K	4.1 mEq/L	Occult blood	(-)
APTT act	106.9%	Cl	102 mEq/L	WBC	(-)
Fib	663.0 mg/dl	Ca	4.7 mEq/L		
		Glu	101 mg/dl		

fampicin (RFP), 32 μ g/ml], エタンブトール [ethambutol (EB), 128 μ g/ml], ストレプトマイシン (streptomycin, 64 μ g/ml), カナマイシン (kanamycin, 128 μ g/ml) およびクラリスロマイシン [clarithromycin (CAM), 32 μ g/ml] の MIC は高く, レボフロキサシン [levofloxacin (LVFX), 0.5 μ g/ml], アミカシン [amikacin (AMK), 8 μ g/ml] の MIC は低かった.

治療は 2 月 19 日から AMK 200 mg/日, LVFX 500 mg/日, CAM 400 mg/日の 3 剤併用で開始した. 後に薬剤感受性試験結果から CAM 耐性が判明したため AMK,

LVFX の 2 剤で治療継続した. 抗菌薬治療を 3 ヶ月行った時点で, 胸部 CT での左上葉陰影はほぼ消失し, 喀痰中抗酸菌も陰性化した. 抗菌薬を継続しながら, 5 月より肺癌に対する抗癌薬治療 (CBDCA + PEM) を再開した. 抗癌薬治療開始後も, 左肺尖部陰影の増悪・再燃は認めなかった (図 3b). *M. fortuitum* 感染症のコントロールはできていたが, 肺癌進行のために 2010 年 9 月に死亡した.

考 察

M. fortuitum は土壌, 水, 埃など自然環境中に存在し¹⁾, 皮膚・軟部組織・骨・関節などの感染症のまれな起因菌となる²⁾. 一般的に迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacterium : RGM) のなかでは *M. abscessus* が 80% と最も多く *M. fortuitum* はこれに次いで 2 番目に多い. 我



図2 発熱時の胸部 X 線所見. 左肺尖部に浸潤影が認められた.

が国の報告では, *M. fortuitum* 肺感染症は RGM の 11.8% (85 例中 10 例) で検出された⁴⁾. 発症頻度は, *M. fortuitum* 肺感染症は喫煙者⁵⁾と胃食道逆流症⁶⁾がある患者に多いと報告されている. *M. fortuitum* 肺感染症の臨床像は, *M. abscessus* と類似し, 基礎疾患として慢性肺疾患の合併が多く, 海外の報告では陳旧性肺結核 (54%), 肺癌 (15%), 特発性肺線維症 (15%) と非結核性抗酸菌症 (15%) などが報告されている⁷⁾. 悪性腫瘍の患者に合併した RGM 肺感染症 37 例の報告では, 24 例の *M. abscessus* と 13 例の *M. fortuitum* が含まれており, これらの基礎疾患は肺癌以外の固形癌 17 例, 白血病 11 例, 悪性リンパ腫 5 例と肺癌 4 例であった⁸⁾. さらに 37 例中 19 例が, RGM 肺感染症を発症する前の 30 日以内に抗癌薬投与を受けていた. これらの報告によれば, RGM 肺感染症発症には担癌状態であることのみならず化学療法施行中であることも関与しており, 本症例はこの特徴に合致する.

M. fortuitum 肺感染症の画像所見は網状・結節状陰影が最も多く (81%), 浸潤影 (19%) と空洞性陰影 (15%) も認められ, こられが混在している場合もあり, 上葉に優位である¹⁾.

M. fortuitum は通常マクロライド系, ニューキノロン系, テトラサイクリン系およびアミノグリコシド系への薬剤感受性があるが, INH, RFP, EB などの一般的な抗結核薬には耐性である⁹⁾. 抗菌薬は 2 剤以上の併用が必要であり, 治療期間は菌陰性後 12 ヶ月以上が推奨される¹⁾.

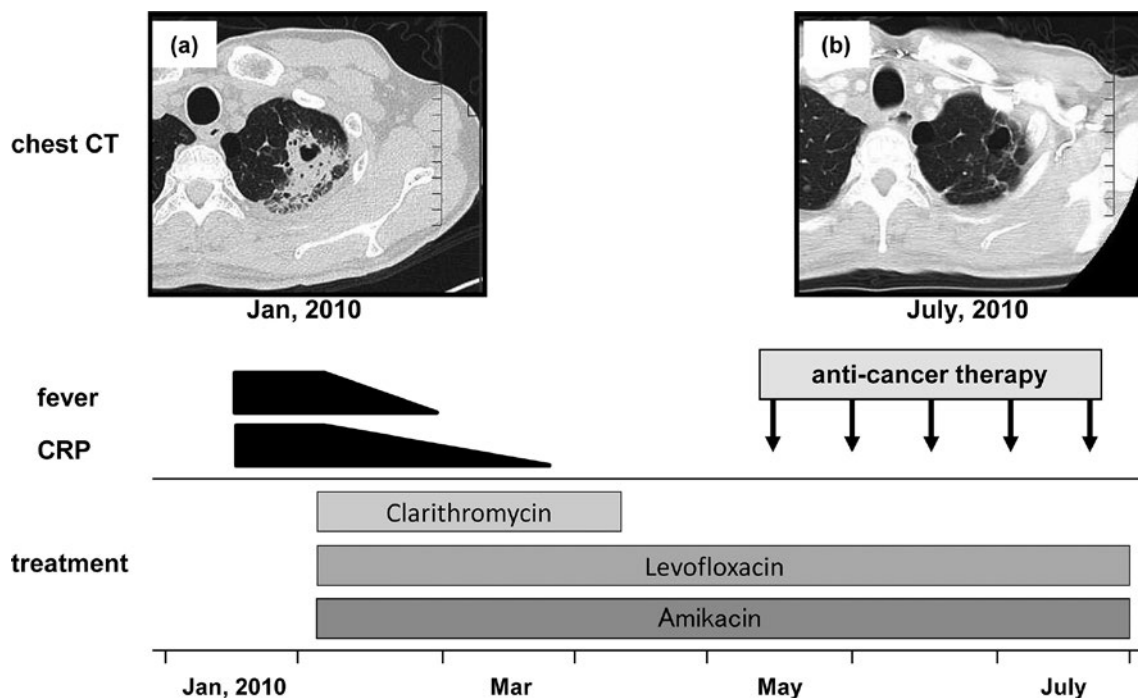


図3 臨床経過. CAM, LVFX, AMK による治療開始後, 解熱し CRP は低下した. (a) 発熱時の胸部 CT. 左肺尖部に空洞を伴う浸潤影が認められた. (b) 治療後の胸部 CT. 左肺尖部の浸潤影は消失し, 線状網状影が認められた.

本症例ではLVFXとAMKへの薬剤感受性が良好であったが、CAM耐性であった。*M. fortuitum*は、1990年代には分離菌のほとんどがCAMに対して良好な薬剤感受性を有していたが、2000年代になり徐々にその感受性が低下してきている。2007年には、*M. fortuitum*の14例中9例(64.3%)がCAMに対して耐性であった³⁾。この耐性化にはCAM使用量の増加が関連していると考えられる。一方、CAMを投与する際の投与量も問題である。*M. fortuitum*感染症におけるCAMの投与量について明記している文献はない。本症例では最初から耐性であったが、感受性があった場合の耐性予防の観点からは他の迅速発育菌に準じて800~1,000 mg/日の高用量を投与すべきであったと反省している¹⁾。本症例においては、*M. fortuitum*肺感染症に対しLVFX、AMK治療が奏効し、その後肺癌に対する化学療法を再開可能であった。

肺癌に対する化学療法を施行中の肺感染症として、*M. fortuitum*も原因になりうる。*M. fortuitum*は比較的化学療法が有効であるが、薬剤感受性を考慮して治療薬を選択することが重要である。今後の症例蓄積と治療のさらなる検討が必要である。

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, 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) Winthrop KL, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 2002; 346: 1366-71.

3) 萩原恵理, 他. *Mycobacterium fortuitum*による肺感染症の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2008; 46: 788-92.

4) 倉島篤行. 比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療. *結核* 2011; 86: 923-32.

5) Yano Y, et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: a retrospective study of 44 cases in Japan. *Respiration* 2013; 85: 305-11.

6) Griffith DE, et al. Clinical feature of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-8.

7) Park S, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med* 2008; 102: 437-42.

8) Brown BA, et al. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 180-4.

9) Swenson JM, et al. Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 807-11.

Abstract

A case of pulmonary infection with *Mycobacterium fortuitum* during chemotherapy for lung cancer

Hiroki Tashiro, Koichiro Takahashi, Go Kato, Kazutoshi Komiya,
Naoko Sueoka-Aragane and Shinichiro Hayashi

Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Saga University

A 53-year-old man receiving chemotherapy for lung cancer was admitted to Saga University Hospital for evaluation of fever and pulmonary infiltration on chest radiograph. He was diagnosed as acute pulmonary mycobacteriosis caused by *M. fortuitum*. Combination therapy using amikacin and levofloxacin for 6 months led to improvement of radiological and bacteriological findings. There have been some reports of pulmonary *M. fortuitum* infection during cancer chemotherapy using cytotoxic agents. Our experience with the present case extends this knowledge and suggests that attention should be paid to possible acute mycobacterium infection during chemotherapy.