

## ●症 例

多剤併用の治療が奏効した肺 *Mycobacterium fortuitum* 症の1例

和田 広<sup>a</sup> 坂下 拓人<sup>a</sup> 井上 修平<sup>b</sup>  
尾崎 良智<sup>b</sup> 大内 政嗣<sup>b</sup> 上田 桂子<sup>b</sup>

要約：症例は47歳，女性。2014年4月より肺非結核性抗酸菌症としてリファンピシン，エタンブトール，クラリスロマイシン（CAM）などの治療を受けていたが，病変の進行を認め2016年5月に気管支鏡を施行し，*Mycobacterium fortuitum*と菌種を同定した。薬剤感受性検査結果も踏まえて，イミペネム/シラスタチン，アミカシン，ミノサイクリン，レボフロキサシン，CAMの5剤で2ヶ月間治療を行い，画像所見の改善，排菌停止を得た。中断，中止を要する副作用はなかった。*M. fortuitum*による肺非結核性抗酸菌症に対して，薬剤感受性を加味した多剤併用治療が有効であった。

キーワード：*Mycobacterium fortuitum*，非結核性抗酸菌症

*Mycobacterium fortuitum*, Non-tuberculous mycobacteriosis

## 緒 言

*Mycobacterium fortuitum* は，*Mycobacterium abscessus*，*Mycobacterium chelonae*，*Mycobacterium goodii*とともにRunyon分類4群で迅速発育型に分類される抗酸菌である。*M. fortuitum* は，皮膚，骨，軟部組織などが重要な感染組織であり，肺の感染症はまれとされている<sup>1)</sup>。米国胸部学会（American Thoracic Society：ATS）/米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）のStatementによると，*M. fortuitum* はマクロライド，ニューキノロン，テトラサイクリンなどの内服抗菌薬の併用により反応するといわれている<sup>1)</sup>。一方，今回両肺の多発する進行性の病変でクラリスロマイシン（clarithromycin：CAM），レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）などによる治療に抵抗して増悪を認めた肺*M. fortuitum*症に対して，イミペネム（imipenem：IPM）/シラスタチン（cilastatin：CS），アミカシン（amikacin：AMK），ミノサイクリン（minocycline：MINO），CAM，LVFXの併用による治療で軽快した1例について報告する。

## 症 例

患者：47歳，女性。

現病歴：2013年7月より咳嗽があり，近医で咳喘息と診断されブデソニド/ホルモテロール配合剤（budesonide/formoterol）で加療されるも軽快せず，同年12月発熱，右上肺野と左下肺野に浸潤影を認めた。その際の喀痰でGaffky 4号が検出されたが，polymerase chain reactionでは結核菌，*Mycobacterium avium*，*Mycobacterium intracellulare*の3菌種は陰性であった。培養検査で抗酸菌培養陽性が確認できたものの，外注先での菌種の同定は不可能で，その後も含めて塗抹検査が計4回陽性となったが，培養は未施行であった。

2014年4月11日微熱と咳症状の悪化，胸部X線上左肺の陰影の増強を認め，菌種は未同定だったものの結核菌や*M. avium*，*M. intracellulare*以外の抗酸菌が複数回塗抹で検出されていた。このため，日本結核病学会の診断基準は満たさないが非結核性抗酸菌症に準じた治療が望ましいと判断され，CAM 800 mg+リファンピシン（rifampicin：RFP）450 mg+エタンブトール（ethambutol：EB）750 mgで治療を開始された。EBは，視力障害出現のため2015年8月に中止され，代わりにLVFX 500 mg内服を追加し，CAM+RFP+LVFXに変更となった。2015年9月に当院に紹介となり，喀痰検査では塗抹でGaffky 4号が検出されるも，前処理のアルカリ処理による影響から最終的に培養で抗酸菌は検出されなかった。2015年9月から2016年3月までは，カナマイシン（kanamycin：KM）750 mg筋注2回/週の投与も併用して

連絡先：和田 広

〒529-8505 滋賀県東近江市五智町 255

<sup>a</sup> 独立行政法人国立病院機構東近江総合医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科

(E-mail: hwada@belle.shiga-med.ac.jp)

(Received 28 Feb 2017/Accepted 6 Jun 2017)

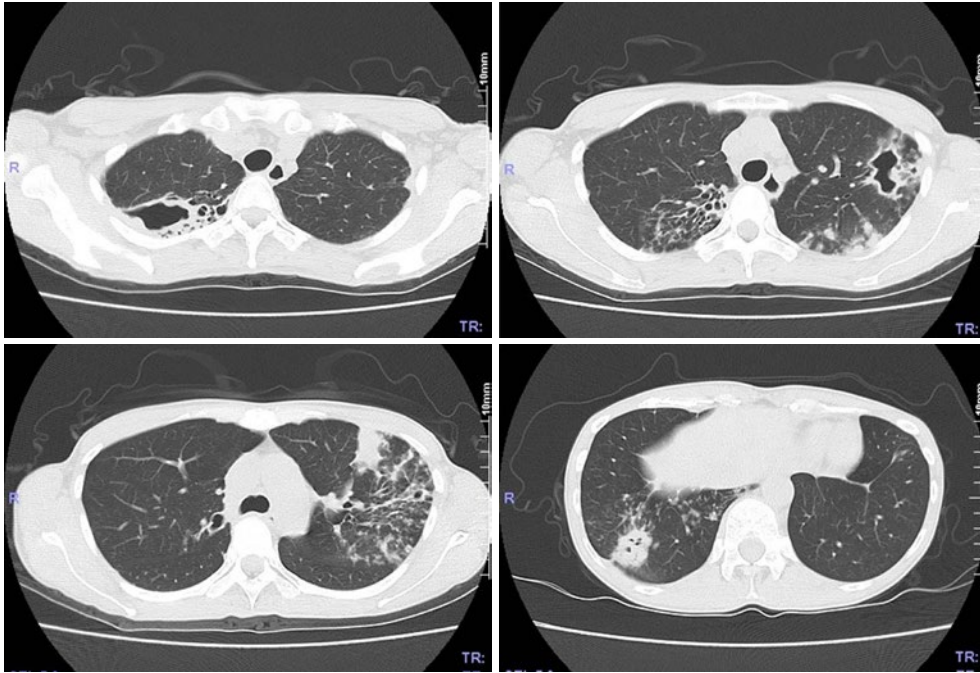


図1 入院時胸部単純CT。右肺上葉に空洞性病変と粒状影，左上葉に空洞性病変と粒状影，右下葉に結節影と粒状影を認める。

CAM+RFP+LVFX+KMで治療し，2016年4月からはCAM+RFP+LVFXとなった。

しかし，2016年5月に右下肺野に新たな陰影の出現があり，気管支鏡検査を施行したところ，右上葉B<sup>2</sup>，右下葉B<sup>9</sup>，左上葉B<sup>3</sup>の洗浄液でいずれもGaffky 4号相当が検出され，2%小川培地による培養で *M. fortuitum* と同定されたため，2016年8月に治療目的で入院となった。

既往歴：40～45歳，子宮腺筋症で治療。

生活歴：飲酒・喫煙歴なし，ペット飼育歴なし，サプリメントの摂取なし。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：看護師。

身体所見：身長164.2cm，体重40.8kg，BMI15.17kg/m<sup>2</sup>，血圧113/64mmHg，脈拍75回/min，体温36.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)96%（室内気），眼瞼結膜に貧血，黄疸なし。全身皮膚に皮疹なし。頸部，腋窩，鼠径リンパ節に腫大なし。呼吸音：ラ音なし，心音：心雑音なし，腹部：平坦・軟，腸蠕動正常，下腿浮腫なし。

心電図：洞調律，心拍数70回/min，右軸偏移あり。

入院時胸部X線：右上肺野から肺尖部に浸潤影，空洞，粒状影を認め，右下肺野に粒状影，左上肺野に空洞を伴う浸潤影，粒状影あり。

入院時胸部単純CT（図1）：右上葉に長径4cmの空洞性病変，気管支拡張を認め，右下葉に粒状影，腫瘤影，

左上葉に空洞および粒状影を認めた。

検査所見：白血球7,000/μlと上昇なく，肝機能，腎機能に異常はなかった。CRP1.15mg/dlと軽度上昇を認め，赤沈が1時間値26mm，2時間値62mmと亢進していた。T-SPOT，抗MAC抗体はいずれも陰性であり，HIV抗体は陰性であった。

入院時の喀痰：塗抹Gaffky 4号，2週培養で抗酸菌陽性。

薬剤感受性検査結果（表1）：Beckman CoulterのマイクロロスカンPosシリーズのPC3.1Jを用いて施行。感受性については推定だが，EB，RFP，SM，KMなどの抗結核薬に耐性，AMK，IPM/CS，メロペネム（meropenem：MEPM），シプロフロキサシン（ciprofloxacin：CPFX），LVFX，MINOに感受性，CAMは最小発育阻止濃度（MIC）8μg/mlとやや高めであったが，感受性と考えた。

臨床経過：投与していたCAMとLVFXが感受性と思われるなかで，左上葉の病変が粒状影の増悪，空洞の増大などで明らかに悪化しており，空洞性病変があり菌量も多いことから，治療の強化が必要と考えた。また，入院1ヶ月前から時々夕方にかけて37℃台後半から38℃台の発熱をきたすようになり，入院時にも夕方以降に発熱をきたしており，病勢が強いことを示唆していた。よって，感受性のある薬剤を多剤併用で十分量投与する方針とした。当院の倫理委員会で承認を得たうえで，2016年

8月から点滴でIPM/CS 2g (1g×2回), AMK 400mg (1回投与), 内服でMINO 200mg (朝夕2回に分けて), LVFX 500mg (1回投与), CAM 800mg (朝夕2回に分けて)の5剤で治療を開始した。治療開始後は発熱がみられなくなり, CRP, 赤沈は速やかに正常化し, 治療は有効であると考えた。1ヶ月の時点での単純CTでも改善傾向を示したが, 排菌が続いていたため効果不十分と考え2ヶ月間継続することとした。2ヶ月後の終了時点での胸部単純CTでは(図2), 右肺尖部の空洞性病変の壁が

薄くなり, 左上葉の空洞が縮小, 粒状影が軽快傾向を示しており, 治療は有効であった。喀痰検査では, 治療開始後に1ヶ月ほど抗酸菌塗抹陽性は続いたが, 培養は2週間には陰性になり, 2ヶ月間の入院中に7回培養陰性が継続した。よって, 治療は有効であると判断し, 5剤での治療は2ヶ月間で終了とした。副作用としては, IPM/CS投与時に嘔気がみられた。また, 菌交代現象による黒毛舌を認め, 治療終了直前にGOT 100IU/L, GPT 84IU/Lと肝機能障害を認めたが, 治療終了後に改善を認め, 中止, 中断を要するような副作用は認めなかった。

2ヶ月間の5剤併用治療を終了した後は, 菌は陰性化していたため, CAM, LVFX, MINOの3剤で継続投与を行っていくこととし, 治療を継続中である。

表1 分離された *Mycobacterium fortuitum* の薬剤感受性検査結果

抗菌薬	MIC (μg/ml)	推定感受性
AMK	<4	感受性
CAM	8	感受性
CPFX	<0.5	感受性
LVFX	<0.5	感受性
IPM/CS	<1	感受性
MEPM	<1	感受性
MINO	<2	感受性
EB	16	耐性
RFP	>32	耐性
KM	16	耐性
SM	32	耐性
TH	>16	耐性
RBT	8	耐性

SM : streptomycin (ストレプトマイシン), TH : ethionamide (エチオナミド), RBT : rifabutin (リファブチン)。

## 考 察

今回, 有効であるとされているCAM, LVFX投与中に増悪していた *M. fortuitum* による肺非結核性抗酸菌症に対して, 薬剤感受性検査を加味したうえでのIPM/CS, AMK, MINO, CAM, LVFXによる5剤の治療が有効であった, 初めての症例を報告した。

*M. fortuitum* は, 自然界の土壌や水などに存在する。他の迅速発育菌と同様に, 皮膚, 軟部組織や骨感染症などの起原菌になるが, 肺感染症を起こすこともある。肺の画像所見としては, 粒状影や空洞性病変などを認め, 他の迅速発育型と類似しているが, *M. abscessus* と比較して線維空洞型が多いと報告されている<sup>2)</sup>。

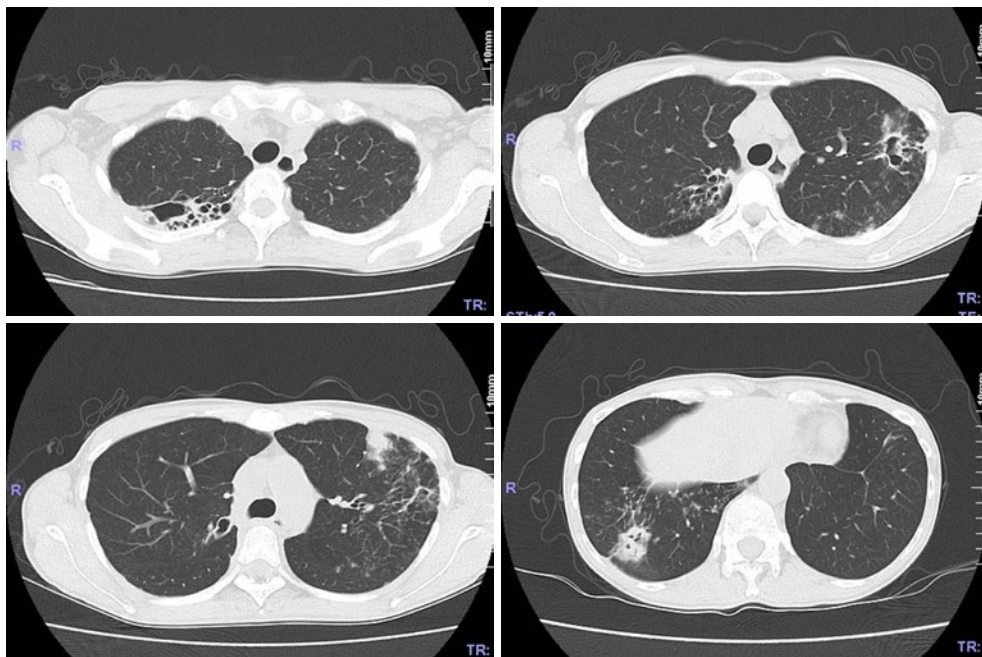


図2 治療終了時の胸部単純CT。右上葉の空洞性病変はやや縮小, 左上葉の空洞性病変はやや縮小, 粒状影は軽快しているが, 右下葉の結節影は変化なし。



治療については、ATS/IDSA の Statement によると、抗結核薬には自然耐性を示すが、AMK, CFPX, IPM に 100% 感受性であり、CAM, ドキシサイクリン (doxycycline : DOXY) にも感受性であることが多く、2 剤以上の併用治療により治療反応性は良好とされている<sup>1)</sup>。

肺の *M. fortuitum* に対する治療で今までに有効性が報告されている文献としては、感染性肺嚢胞に対して MEPM が有効であったとの報告<sup>3)</sup>、CFPX, DOXY の併用治療で軽快したとの報告<sup>4)</sup>、IPM, LVFX, MINO の多剤併用治療が有効であったとの報告などがある<sup>5)</sup>。また、薬剤感受性検査に基づいた治療が有効であるという報告もある<sup>5)6)</sup>。*M. fortuitum* による膿胸に対して、胸腔ドレナージ後に IPM/CS, AMK, CAM で 3 週間治療を行い、その後の CAM, スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 合剤での継続治療によって軽快したという症例報告もあるが<sup>5)</sup>、我々が検索した範囲内では、今回のような 5 剤併用での治療の報告はなく、初めての報告である。

薬剤感受性検査にて感受性と思われた CAM, LVFX 投与にもかかわらず増悪しており、これは病勢が強かったためと考えた。薬剤感受性検査、および各薬剤の投与量については、確立されていないのが現状である。本症例では、感受性があると思われた CAM, LVFX の 2 剤で増悪しており、若年で耐えうると判断したため、感受性検査および今までの報告例も参考にし、5 剤併用での治療を行い有効であった。病勢が強いときには、感受性のある薬剤を十分量かつ多剤併用で治療を行っていく必要がある。

薬剤感受性検査を加味して行った、今回の多剤併用治療が有効であったことは非常に有益であった。

ATS/IDSA の Statement によると、治療期間は、感受性のある 2 種類以上の薬剤での治療による菌陰性化から 12 ヶ月間の治療を推奨している。ただ、今回のような入院を要する治療を行い菌陰性化した後の維持治療としては、確立したものはないのが現状である。本症例では、維持治療として今までの CAM, LVFX だけでは不十分と考え、内服薬で継続投与できるものとして、感受性のある MINO を追加した 3 剤での維持治療とした。このことは妥当であったと考えるが、他の多くの症例における維持治療についても今後の報告が待たれる。維持治療に移行してからも菌の陰性化が続いており、菌の陰性化は

持続すると思われるが、空洞性病変の縮小が乏しいため、今後陰影が残存し、再排菌をきたす可能性について危惧している。副作用については、広域に高用量の抗菌薬を投与することになるため、今回のような菌交代現象が起こる可能性がある。今回は、もともと免疫力に問題のない患者であり、口腔内の菌交代現象にとどまり大きな合併症はなかった。しかし、免疫力の低下している患者の場合には、多剤併用の抗菌薬治療を行うことで、弱毒菌が新たな病態を起こす危険性も考慮しておく必要がある。

感受性のある CAM, LVFX の 2 剤が投与されていた際に増悪した症例に対して、IPM/CS, AMK, MINO, LVFX, CAM の 5 剤で治療を行い、奏効した症例を報告した。有効とされている抗菌薬治療にもかかわらず、悪化していく肺 *M. fortuitum* 症に対しては、感受性検査結果を加味したうえで十分な投与量での多剤併用治療が有用であると考えられる。

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) Yano Y, et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria; a retrospective study of 44 cases in Japan. *Respiration* 2013; 85: 305-11.
- 3) 沖本二郎, 他. 感染性肺嚢胞を呈し、メロペネムが有効であった *Mycobacterium fortuitum* 肺感染症の 1 例. *日呼吸誌* 2012; 1: 404-7.
- 4) 田坂定智, 他. 若年女性に発症しシプロフロキサシンなどによる治療が奏効した *Mycobacterium fortuitum* 肺感染症の 1 例. *結核* 1995; 70: 31-5.
- 5) 久森重夫, 他. 多剤併用化学療法により治癒した肺 *Mycobacterium fortuitum* 症の 1 例. *感染症誌* 2003; 77: 451-5.
- 6) Matsumoto T, et al. *Mycobacterium fortuitum* thoracic empyema: A case report and review of the literature. *J Infect Chemother* 2015; 21: 747-50.

## Abstract

**A case of *Mycobacterium fortuitum* effectively treated with multidrug therapy**

Hiroshi Wada<sup>a</sup>, Takuto Sakashita<sup>a</sup>, Shuhei Inoue<sup>b</sup>,  
Yoshitomo Ozaki<sup>b</sup>, Masatsugu Ohuchi<sup>b</sup> and Keiko Ueda<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi-ohmi General Medical Center

<sup>b</sup>Department of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashi-ohmi General Medical Center

A 47-year-old woman had undergone standard antibiotic therapy for a nontuberculous mycobacterial infection since 2014. We performed a bronchoscopic examination because of the deterioration of her lung lesions. *Mycobacterium fortuitum* was isolated and identified in bronchial lavage fluid. We subsequently administered a multidrug chemotherapy, which included imipenem/cilastatin, amikacin, minocycline, levofloxacin, and clarithromycin, for 2 months based on the results of drug susceptibility test results. This chemotherapy was effective. The patient exhibited no side effects to require either a temporary or final cessation of treatment. This case report demonstrates that multidrug therapy based on the results of drug susceptibility testing is effective for nontuberculous mycobacterial infection caused by *M. fortuitum*.