

## 症 例

## 約 12 年間経過観察し複種類 (3 種類) の感染をみた 非結核性抗酸菌症の 1 例

児玉 裕三    植木 純    高橋 英気    蓮沼 紀一  
檀原 高    熊坂 利夫\*    植草 利公\*\*    福地義之助

**要旨：**症例は 79 歳女性。55 歳頃から咳，痰，血痰を自覚し，67 歳時症状の増悪と呼吸困難が加わり当院に入院した。胸部 X 線上下両側肺野に索状，粒状影が散在し，喀痰培養で *Mycobacterium avium complex* が 200～500 コロニー検出され非結核性抗酸菌症と診断した。その後右上葉に空洞性陰影が出現し排菌量も増加したため，69 歳時から抗結核薬投与を開始した。治療後空洞影は消失したが，その後は症状の寛解・増悪を反復し喀痰中に *M. fortuitum* や *M. chelonae* も検出された。画像変化に比し肺機能は比較的保たれており，日常生活は年齢相応に保たれていた。79 歳時進行胃癌が発見され，平成 9 年 5 月死亡。剖検では肉眼的に上葉を中心に多数の嚢胞性気管支拡張性変化，誘導気管支壁の肥厚，顕微鏡所見では気管支壁の一部に肉芽腫を認めたが，全体として本症に特徴的とされる病理所見は乏しかった。本症例での 3 種類の非結核性抗酸菌感染を認め 12 年間にわたる画像，肺機能を中心とした臨床経過と病理所見との対比は本症の臨床的対応をとるうえで貴重な症例と考え報告した。

**キーワード：**非結核性抗酸菌症，嚢胞状気管支拡張症，*Mycobacterium fortuitum*，*Mycobacterium chelonae*，*Nontuberculous mycobacterial infection*，*Cystic bronchiectasis*，*Mycobacterium fortuitum*，*Mycobacterium chelonae*

### 緒 言

1985 年以降アメリカでは結核菌分離の頻度が増加しているが，全抗酸菌のうち結核菌の占める割合は僅か 26% にすぎず，現在では *mycobacterium avium complex* (MAC) の検出が大幅に増加している<sup>1)</sup>。この現象は我が国でも同様で，検診で肺異常陰影のため要精検となり喀痰培養で抗酸菌が検出される症例中，非結核性抗酸菌の占める割合が 1990 年以後増加している。原因は不明であるが，疾患自体の認識の向上，臨床診断技術や培養同定技術の向上に負うところが大きいと思われる<sup>1)</sup>。一般的に非結核性抗酸菌症 (*nontuberculous mycobacterial infection*，以下 NTM) は基礎疾患がない肺に発症する一次感染型と肺結核症，塵肺や気管支拡張症など既存の肺疾患に続発する二次感染型に分類される。従来は後者が多いと考えられていたが，最近では全身基礎疾患のない中高年女性に好発する MAC 症をはじめとする一次感染型

が増加し注目されている<sup>2,3)</sup>。今回我々は明らかな基礎疾患がなく，約 12 年間の経過を観察し，剖検を得た NTM の一例を経験したので，画像所見と呼吸機能の推移，及び病理学的変化を対比して報告する。

### 症 例

症例：78 歳，女性。

主訴：腹痛。

家族歴：父親 心疾患，兄 胃癌。

既往歴：7 歳時 中耳炎。

嗜好：タバコ (-)，アルコール (-)。

現病歴 (Fig. 1)：55 歳頃から咳嗽，喀痰，時に血痰出現し，他院で投薬を受け症状は軽快していた。1985 年 9 月 67 歳時から再度症状が増悪し，労作性呼吸困難 (H-J II 度) も加わり当院を受診した。胸部レントゲン上，両側に索状，小粒状影が散在 (Fig. 2a)，喀痰培養で MAC 200～500 コロニー検出され，NTM と診断された。同年 11 月既存の肺疾患の有無の検索と確定診断のため第一回目の入院。経気管支肺生検で呼吸細気管支領域に類上皮細胞性肉芽腫は認めなかったがラウ氏型巨細胞を認め，気管支造影では左上葉に気管支拡張所見を認めた。去痰剤のみで症状は安定していたが，持続的な排菌を認め，その後 1986 年 9 月より陰影の悪化と症状増悪

〒113 0033 東京都文京区本郷 2 1 1

順天堂大学呼吸器内科

\* 同 第 1 病理学

〒211 0021 神奈川県川崎市中原区木月住吉町 2035

\*\* 関東労災病院病理科

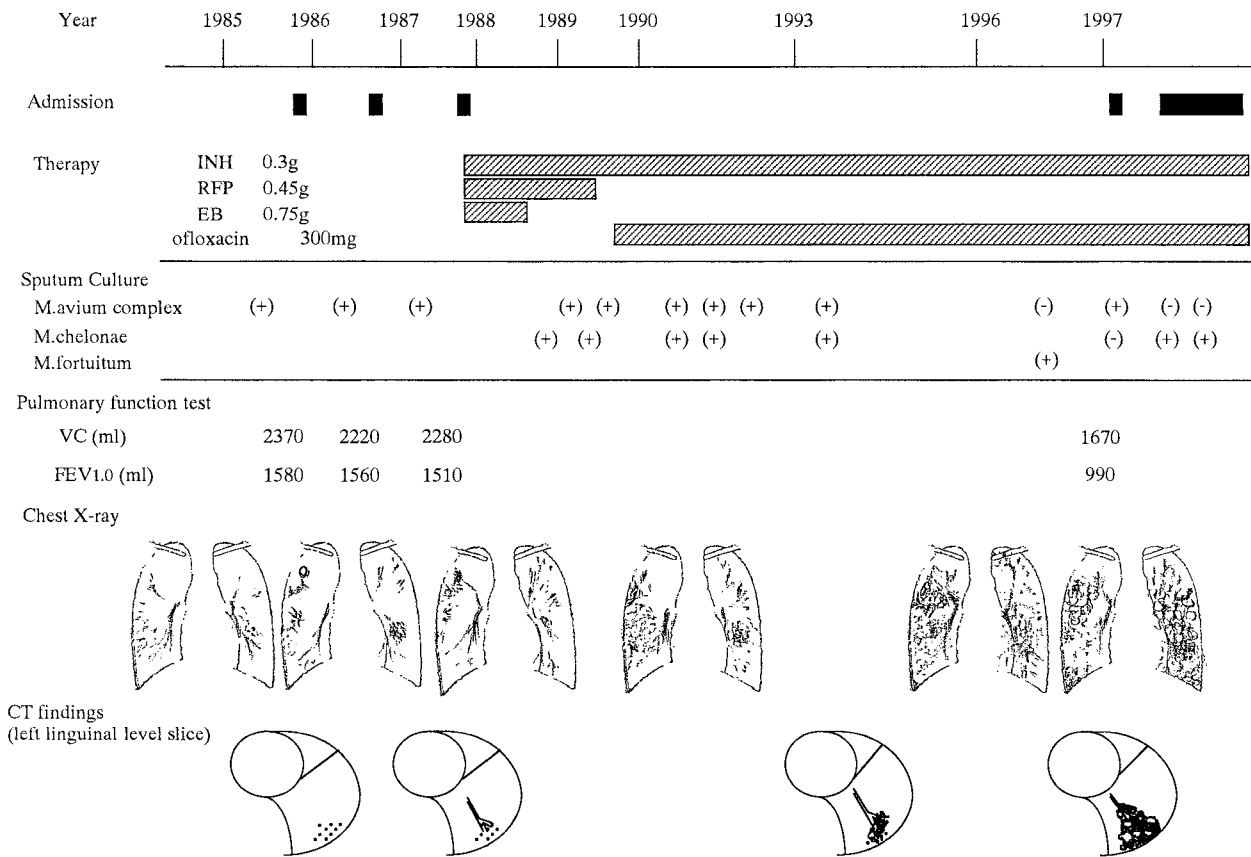


Fig. 1 Summary of clinical course. Therapeutic intervention, results of sputum culture, pulmonary function test, and schema of chest X-ray films and CT findings are also presented.

のため抗結核薬の適応評価のため第二回目の入院となった。しかし入院後の喀痰培養では有意な菌排出を認めず、対症療法のみで症状が安定したために退院となった。その後1987年9月頃より全身倦怠感が出現し、11月胸部レントゲン上右上葉(S<sup>2</sup>領域)に空洞性変化出現(Fig. 2b)、排菌量も増加したため病状評価、加療目的に第三回目の入院となった。入院後isoniazide(INH), rifampicin(RFP), ethambutol(EB)の投与を開始した。その後空洞の消退をみ、約一年後よりINH, RFP二剤、さらに一年後INH単剤とし、のちofloxacin(OFLX)を併用した。経過中持続する排菌と症状の増悪寛解を繰り返した。画像上も網状・粒状影の拡大、気管支拡張性変化の進行をみた(Fig. 3, 4)。1996年6月頃より心窩部不快感出現し、翌年1月胃内視鏡で進行胃癌が認められ、第4回目の入院となったが、高齢と低肺機能を伴う肺合併症のため手術は断念し対症療法の方針とした。その後徐々に症状悪化したため、1997年3月入院となる。

入院時現症：身長152.5 cm、体重42 kg、血圧120/82 mmHg、体温36.7、脈拍84/min、意識清明、眼瞼結膜；軽度貧血、眼球結膜；黄染なし、胸部所見；両肺で湿性ラ音聴取、心雑音なし、腹部所見；心窩部に手拳大

の腫瘤触知、左側腹部・下腹部に圧痛あり。表在リンパ節；触知せず、下肢浮腫なし。

入院時検査所見(Table 1): CRP 1.5 mg/ml、赤沈は40 mm/hrと炎症反応は軽度亢進していた。ツベルクリン反応は、初診時陽性(26 mm × 22 mm)であった。

入院後経過：持続する喀痰、咳嗽に対しては引き続きINH, OFLXの投与を行い、適宜ネブライザーによる排痰コントロールを行った。胃癌による病状の進行により癌性腹水の出現、幽門狭窄症状のため食止め、高カロリー輸液で対処した。低栄養状態による胸水と喀痰喀出が困難となり5月15日永眠された。

剖検所見：胃癌の原発巣は8 × 4 cm大で幽門を狭窄し、小腸と大腸が一塊となる腹膜播種と両側の胸膜への播種を認めた。肺の肉眼所見は両側肺、主として上葉を中心に径10 mm大までの嚢胞状気管支拡張性変化を多数認め、交通する誘導気管支壁は肥厚していた(Fig. 5a)。顕微鏡所見では気管支壁へのリンパ球を主体とした細胞浸潤とランゲハンス型巨細胞が認められ、一部には不完全ながら肉芽腫性病変もみつかった(Fig. 5b)。抗酸菌染色では組織内の菌の存在は証明できなかった。

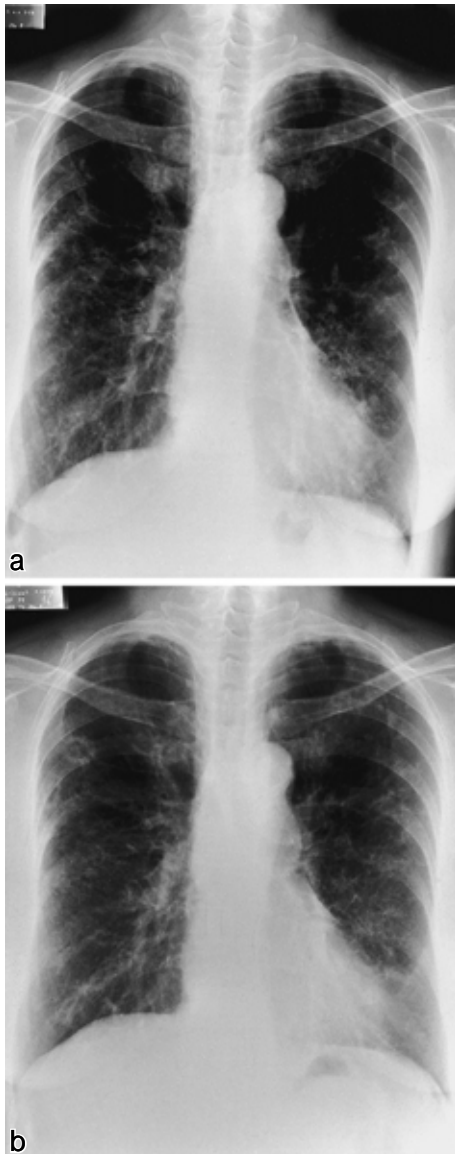


Fig. 2 Chest X-ray films from the patient, (a) showing diffuse linear and reticulonodular shadows in both lungs, especially in the middle and lower lung fields (September 1985) and (b) a cavitory lesion in the right upper lobe (November 1987)

## 考 察

近年 NTM は増加傾向を示し、特に本例のような基礎疾患を持たない中高年の女性に好発する一次感染型の増加が注目される<sup>2,3)</sup>。多くの場合慢性に経過し根本治療が難しいため、高齢化社会を迎えつつある今日、重要な問題となることが予測される<sup>4)-6)</sup>。しかし、本症の10年以上の長期にわたる観察の報告は少なく、本例での12年間にわたる画像、肺機能を中心とした臨床経過と病理所見との対応は臨床上重要ないくつかの問題を提起している。

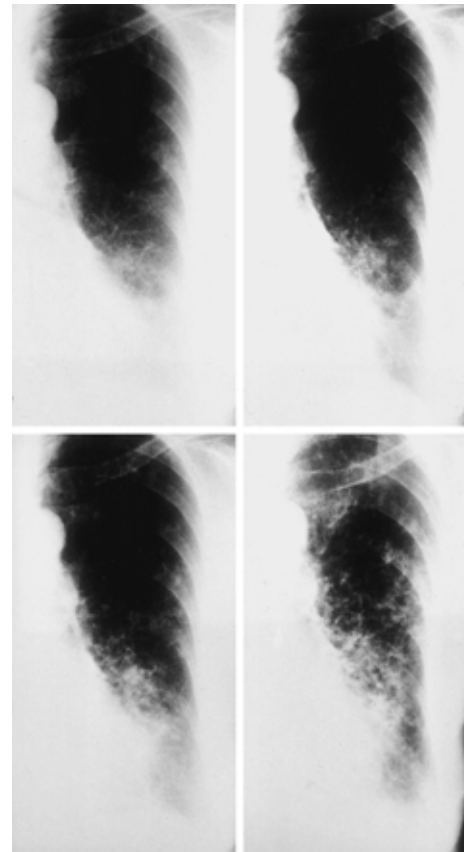


Fig. 3 Serial changes in chest roentgenograms. Cystic bronchiectasis progressed during the clinical course: October 1988 (left upper panel) October 1990 (right upper panel), February 1993 (left lower panel) and March 1997 (right lower panel)

第一に画像と肺機能の対比である。本症例での画像所見の経過をみると、胸部レントゲン上は網状・粒状影からはじまり徐々に嚢胞性気管支拡張変化の進行がみられ、これに対応する胸部CTでは、当初胸膜直下に小粒状影が散在し、徐々に誘導気管支壁の肥厚、最終的に嚢胞性気管支拡張へと進行している。これらの変化は既に報告されている画像の変化と概ね一致していることから<sup>7)-12)</sup>、本症例でも典型的変化を辿ったとみてよいであろう。一方、Fig. 6に本症例の肺機能の変化を同年齢の女性の老化による経年的な変化と対応させて示す。本症例の肺機能の低下は、健常者の加齢による閉塞性、拘束性変化に比べて強いが、肺気腫や間質性肺炎など他の慢性呼吸器疾患ほどの低下ではなく、それ自体で日常生活が障害されるほどではなかった。本症の肺機能の低下の要因としては、気管支拡張性変化に伴う肺の破壊性病変や、末梢気道における分泌物の影響、種々の程度で混在している抗酸菌による病変の拡がりなどが考えられるが、混合感染など何らかの他の病態がない限り、高度の呼吸機能低下を起こさないことが多いと考えられる。す

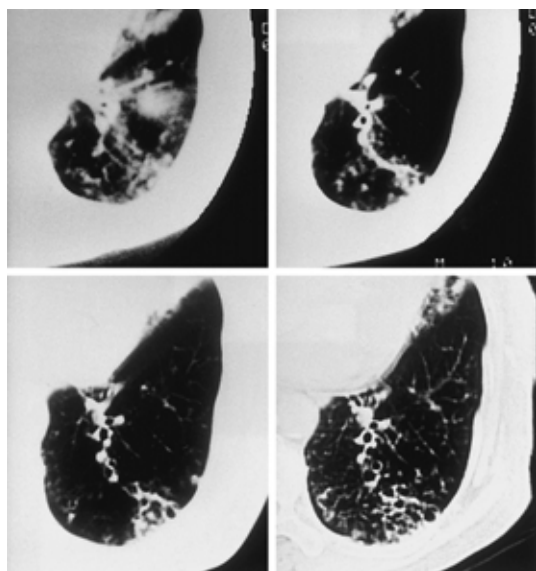


Fig. 4 Serial changes in CT findings. At the time of diagnosis (September 1985) centrilobular opacities were present in the subpleural region (left upper panel) Thickening of bronchovascular bundles developed in November 1987 (right upper panel) Cystic bronchiectatic changes appeared in the subpleural region in March 1993 (left lower panel) Bronchiectasis spread to the central region in January 1997 (right lower panel)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology					
WBC	$8.5 \times 10^3/\text{mm}^3$	RBC	$381 \times 10^4/\text{mm}^3$	Hb	11.8g/dl
Plt	$26.5 \times 10^4/\text{mm}^3$				
Blood biochemistry					
TP	6.8g/dl	Alb	3.4g/dl	GOT	18IU/l
GPT	6IU/l	LDH	304U/l	ALP	200IU/l
ChE	601IU/l	TG	55mg/dl	T-Chol	144mg/dl
BUN	16mg/dl	Cr	0.55mg/dl	Glu	103mg/dl
Alb	57.6%	1-gI	2.0%	2-gI	6.2%
3-gI	7.9%	4-gI	26.3%		
Serology ESR 40mm/hr CRP 1.5mg/dl					
Tumor markers CEA 1.9ng/ml CA19-9 99.0U/ml					
Blood gas analysis (room air) pH 7.470 PaO <sub>2</sub> 67.3mmHg					
PaCO <sub>2</sub> 36.2mmHg					
Feces occult blood (+)					

なわち画像所見の変化が強い割合には肺機能の低下は著しくなく、二次感染、咯血などの合併症を起こさない限り比較的良好に保たれる場合もあることが示された。

第二に病変進行の原因と治療のあり方の問題である。本例では約10年にわたり抗結核剤及びニューキノロン系薬が投与されていたにもかかわらず、途中から *M. chelonae* や *M. fortuitum* も検出されついに菌の陰性化は得

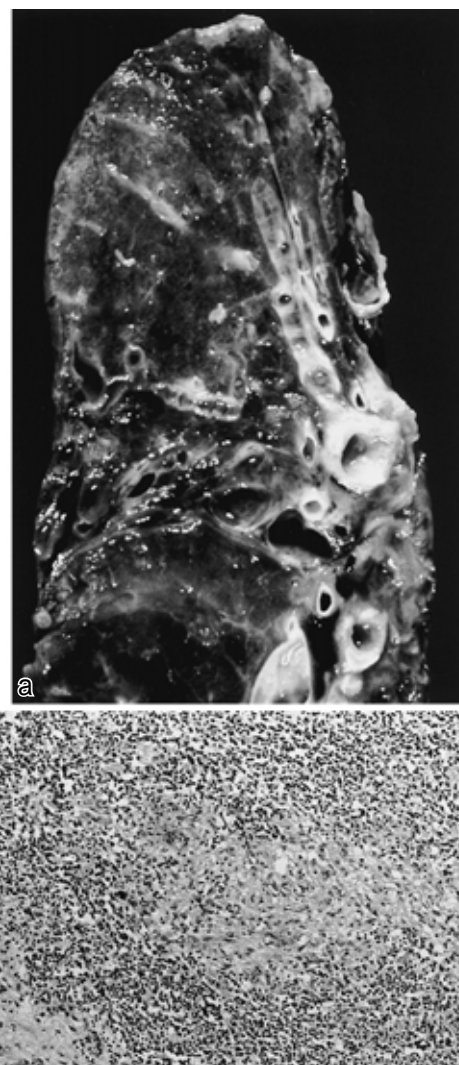


Fig. 5 (a) Pathologic specimen of postmortem examination demonstrating cystic bronchiectasis accompanied by wall thickening of the draining bronchi in the right upper lobe. (b) Microscopic examination disclosed granulomatous changes accompanied by infiltration of lymphocytes and Langhans' giant cells (HE,  $\times 100$ )

られなかった。一般的に、本例で検出された非結核性抗酸菌は、いずれも感受性検査では抗結核剤をはじめ種々の抗菌剤でも抵抗を示し難治性の感染症である。しかしMACについては個々に感受性の低い薬剤でも3剤以上を併用投与することによって、治療効果を得られることがあり、現在のところ抗結核剤の多剤併用を試みる方針がとられている。臨床的に有効と判断された場合には、副作用に注意しつつ治療は1年以上継続されるが、治療の中断により増悪したり、また有効性が認められない症例でも治療を中止することで悪化することもある。また最近米国ではクラリスロマイシンの使用も認可され

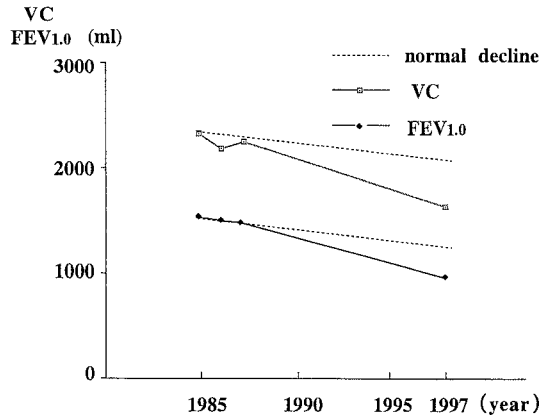


Fig. 6 Serial changes in vital capacity (VC, □) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1.0, ●) during the patient's clinical course. Age- and sex-matched physiological declines in each parameter are traced by dotted lines.

た<sup>5)</sup>。また OFLX については臨床の有効性は確立されていないが、多剤併用の一薬剤として使用され、短期的には菌陰性化がみとめられている<sup>1)</sup>。M. chelonae は比較的稀ではあるが、主として一次感染型の NTM に検出され、M. fortuitum は逆に二次感染型の NTM に多く検出されるというが<sup>13)14)</sup>、アミカシンやイミペナム、クラリスロマイシン等が有効であることも多く<sup>1)</sup>、特に前者では OFLX が有効であると報告されており<sup>13)</sup>、考慮すべき薬剤であると思われる。しかしいずれにおいても長期的な治療方針は確立しておらず、現況として治療は未だなお困難である。さらに本例において剖検肺での検索では組織内での抗酸菌の証明は得られず、本症に特徴的とされる肉芽腫性変化もごく一部に限られていた。田中らの報告でも病理学的に肉芽腫を証明出来るのは約 50% である<sup>15)</sup>。これらの所見から非結核性抗酸菌自体が直接的に気管支拡張性病変に関与する<sup>8)</sup>か否か不明である。非結核性抗酸菌によって惹起されるであろう免疫学的反応と、しばしば本症にみられる緑膿菌などの弱毒菌感染<sup>1)</sup>が気管支拡張などの病理学的変化や機能的変化に関わっている可能性についても考慮すべきであろう。従って抗酸菌自体が病変の進行に関わっているか不明であり、菌の陰性化をはかるための長期間にわたって行われる抗結核薬や、ニューキノロン系薬の多剤併用療法による菌交代や副作用を考慮すると、これらの功罪について検討し直す必要がある。肺に既存の結核病変や塵肺などの基礎疾患があり NTM の合併が明らかに病変の進行や呼吸機能障害、咯血などの合併症につながることを考える場合は別にして、本例のように基礎疾患のない症例では画像や肺機能の経過をしばらく観察してから臨床的対応を考えるべきであろう。

## 文 献

- 1) Richard J, Wallace, Jeffrey Glassroth, David E. Griffith, et al: Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S 1 S 25.
- 2) David S, Prince Donald D. Peterson, Robert M. Steiner, et al: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989; 321: 863 868.
- 3) 新妻一直, 斉藤美和子: 当院における肺非定型抗酸菌症 11 例の検討日胸 1997; 56: 573 577.
- 4) 友田恒一, 米田尚弘, 塚口勝彦, 他: 一次感染型および二次感染型非定型抗酸菌症の病態について結核 1993; 68: 559 564.
- 5) 網谷良一, 田中栄作, 久世文幸: 非定型抗酸菌症, 感染, 炎症. 免疫 1995; 125: 2 13.
- 6) 田沢節子, 丸茂健治, 中村良子: 市中病院における抗酸菌の分離状況: 微生物検査室からの報告. 結核 1997; 72: 435 442.
- 7) 田中栄作, 網谷良一, 久世文幸: *M. avium* complex 症の臨床 (2) 二次感染型" を中心として (一次感染, 型ならびに二次感染型の画像からみた進展様式). 結核 1993; 68: 57 61.
- 8) Elizabeth H, Moore: Atypical Mycobacterial Infection in the Lung: CT Appearance. Radiology 1993; 187: 777 782.
- 9) 原田泰子, 原田 進, 北原義也, 他: *Mycobacterium avium* complex 症の臨床研究 原発性肺感染症における画像診断を中心とした検討. 医療 1996; 50: 607 615.
- 10) 高倉俊二, 田中栄作, 李 雲柱, 他: 基礎疾患のない中年女性に発症し, 30 年以上にわたる画像所見の変化を観察しえた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 2 症例. 結核 1997; 72: 15 20.
- 11) 川本 仁: 基礎疾患のない *Mycobacterium avium* complex 症の画像的特徴と発症, 進展様式. 日本呼吸器学会雑誌 1998; 36: 928 933.
- 12) 北原義也, 原田泰子, 原田 進, 他: 一次感染型 *Mycobacterium avium* complex 症の CT 上の分布とその特徴. 結核 1997; 72: 173 180.
- 13) 東村道雄, 喜多舎予彦, 下出久雄, 他: *Mycobacterium fortuitum* および *Mycobacterium chelonae* による肺感染症 *M. fortuitum* 症 9 例および *M. chelonae* 症 4 例の追加報告. 結核 1985; 60: 429 434.
- 14) 川島 崇, 来生 哲, 荒川正昭: *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* による肺感染症の 2 症例. 感染症学雑誌 1994; 68: 416 420.
- 15) 田中栄作, 谷口万紀子, 弓場吉哲, 他: CT 所見で疑い, 経気管支肺生検と気管支洗浄で診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の初期例. 日胸疾会誌 1994; 32: 68 71.

## Abstract

## Nontuberculous Mycobacterial Infection Followed for 12 Years

Yuzo Kodama, Jun Ueki, Hideki Takahashi, Kiichi Hasunuma, Takashi Dambara,  
Toshio Kumasaka<sup>\*</sup>, Toshimasa Uekusa<sup>\*\*</sup> and Yoshinosuke Fukuchi

Department of Respiratory Medicine, Juntendo University, School of Medicine

<sup>\*</sup>First Department of Pathology, Juntendo University, School of Medicine,  
2-1-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

<sup>\*\*</sup>Department of Pathology, Labour Welfare Corporation Kanto Rosai Hospital,  
2035 Kituki-sumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa

A 67-year-old woman presented in September 1985 with productive cough, bloody sputum, and dyspnea on exertion. Productive cough and bloody sputum had developed when the patient was 55 years old. Sputum culture and radiologic findings yielded a diagnosis of nontuberculous mycobacteriosis ( NTM ). Antituberculous therapy with INH, RFP, and EB was initiated in November 1987 because of the development of a cavity in the right upper lobe, and led to resolution of the lesion and clinical symptoms. Despite progression of bronchiectatic changes in both lungs and a relapse of her clinical symptoms during the following 10 years, the patient retained enough pulmonary function to be able to maintain an active daily life until she died of advanced gastric cancer at the age of 79. Autopsy revealed cystic bronchiectasis accompanied by bronchial wall thickening in both lungs, with some granuloma and acid-fast-bacteria observed in lung tissue. In this report, we concluded that patients with NTM usually experience a gradual progression of symptoms and radiographic changes during their clinical course, and that their pulmonary function may be conserved well enough to maintain an active daily life.