

症 例

薬剤感受性検査結果と臨床経過に乖離を認めた

Mycobacterium abscessus 肺感染症の 2 例

西澤 依小¹⁾ 藤村 政樹²⁾ 田上 敦朗¹⁾ 阿保 未来¹⁾
 本城 千裕¹⁾ 安井 正英²⁾ 中尾 眞二²⁾

要旨：[症例 1] 66 歳，男性．咳嗽と右肺の空洞影を認め，喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であったため紹介となった．抗酸菌同定検査の後，rifampicin (RFP)，ethambutol (EB)，clarithromycin (CAM) による治療によって改善した．[症例 2] 74 歳，男性．多発性骨髄腫の化学療法中に肺空洞病変を認め，喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であったため紹介となった．Isoniazid (INH)，RFP，EB，および pyradinamide (PZA) による治療にて画像所見は改善したが，抗酸菌同定検査結果に基づき EB，clarithromycin (CAM) および ciprofloxacin (CPFX) による治療に変更してさらに改善した．両症例とも *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) が同定され，薬剤感受性検査は全ての抗結核薬に耐性で，一般抗菌薬にも高い MIC を有していた．以上より，*M. abscessus* 肺感染症の治療においては MIC 測定を含めた感受性検査結果と臨床経過との間に乖離が認められ，薬剤感受性は必ずしも臨床効果を予測し得ないと考えられた．

キーワード：*Mycobacterium abscessus*，非結核性抗酸菌症，治療，薬剤感受性試験

Mycobacterium abscessus，Non-tuberculous mycobacteria，Treatment，Drug susceptibility testing

はじめに

肺結核患者が減少傾向にあるなか，肺非結核性抗酸菌症は増加傾向にあり，なかでも *Mycobacterium avium* complex (MAC) や *M. kansasii* に関しては症例の蓄積により臨床像は解明されつつある．しかし，迅速発育菌，なかでも *M. abscessus* に関してはまとまった報告が少なく，また有効な治療法を確立する上でも症例の集積を重ねた上での検討が必要とされている．今回，*M. abscessus* 肺感染症の 2 例を経験し，治療反応性であったが，抗菌薬に対する感受性検査結果と臨床経過に乖離を認めたため，若干の考察を加えて報告する．

症 例

症例 1：66 歳，男性．

主訴：咳嗽．

既往歴：61 歳，肺非結核性抗酸菌症．

職業歴：建築業．

生活歴：喫煙歴なし，粉塵暴露歴なし．

現病歴：1994 年より肺非結核性抗酸菌症 (*M. intracel-*

ulare および *M. scrofulaceum* の同時感染) として治療が開始されたが，1998 年以降は未受診となっていた．1999 年 3 月より湿性咳嗽を認めたため，4 月に近医を受診したところ，胸部 CT にて空洞陰影を指摘されたため，精査加療目的に当院へ紹介となった．

入院時現症：身長 152 cm，体重 40 kg，体温 36.6℃，血圧 130/76 mmHg．心音，呼吸音異常なし．皮膚および神経学的所見に異常を認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では，軽度の貧血を認める以外は特記すべき異常なし．喀痰の抗酸菌塗抹検査は陽性で，培養検査でも後に迅速発育菌を認め，DNA-DNA hybridization (DDH) 法による同定検査では *M. abscessus* と判明した．

画像所見 (Fig. 1)：右 S6 に空洞影，左 S5，S6 を中心に一部気管支拡張を伴う粒状影を認めた．

臨床経過 (Fig. 2)：1994 年より 1996 年まで *M. intracellulare* および *M. scrofulaceum* 感染症に対して経過表に示す治療を受けていた．今回は入院時と同様の喀痰検査所見を 2 回認め，2003 年結核病学会基準の臨床，画像，細菌学的基準¹⁾を充たしたことから *M. abscessus* 肺感染症と診断し，rifampicin (RFP)，ethambutol (EB)，clarithromycin (CAM) にて治療を開始した．経過中，視力障害の疑いから EB は中止したが，自覚症状および排菌はほぼ消失し，画像所見も一部改善した．

〒920 1183 石川県金沢市若松町セ 103 1

¹⁾ 国立病院機構金沢若松病院呼吸器科

²⁾ 金沢大学医学部細胞移植学呼吸器内科

(受付日平成 16 年 9 月 6 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

	Case 1	Case 2		Case 1	Case 2
WBC	7,300	<u>2,700</u>	GOT (IU/l)	23	9
Neu (%)	70	<u>76</u>	GPT (IU/l)	21	10
Eos (%)	4	1	ALP (IU/l)	196	120
Lym (%)	20	<u>17</u>	γ-GTP (IU/l)	17	10
RBC (/μl)	417 × 10 ⁴	<u>164 × 10⁴</u>	LDH (IU/l)	343	120
Hb (g/dl)	<u>12.6</u>	<u>5.8</u>	Na (mEq/l)	137	134
Ht (%)	<u>37</u>	<u>17.7</u>	K (mEq/l)	4.3	4.1
Plt (/μl)	37.8 × 10 ⁴	<u>7.9 × 10⁴</u>	Cl (mEq/l)	102	102
CRP (mg/dl)	< 0.3	<u>6.6</u>	ESR (mm/h)	11	<u>161</u>
IgG (mg/dl)	1,670	<u>4,156</u>	PPD test (mm)	4 × 3	0 × 0
TP (g/dl)	7.2	<u>8.1</u>	Sputum		
Alb (%)	58.3	<u>30.3</u>	Bacteria	normal flora	normal flora
α ² -glob (%)	9.8	10.1	AFB Smear	± (GFK 1)	± (GFK 1)
γ-glob (%)	19.8	<u>48.6</u>	Culture	+	++
BUN (mg/dl)	17	18.9	DDH	<i>M. abscessus</i>	<i>M. abscessus</i>
Cr (mg/dl)	0.72	0.98			

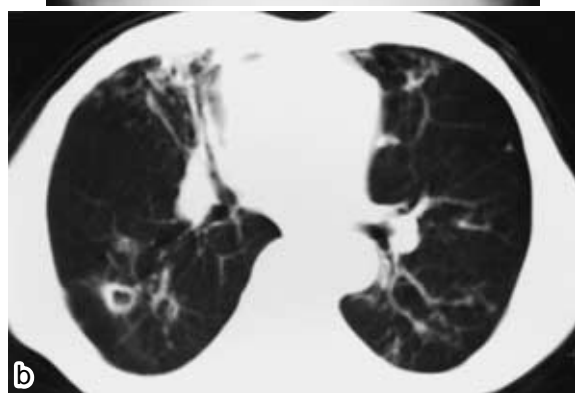


Fig. 1 a) Chest radiograph and b) CT scan on admission of case 1 showing a small nodular shadow with bronchiectasis in the right middle lobe, lingular segment and the left lower lobe, and a small cavity in the right lower lobe.

症例 2 : 74 歳 , 男性 .

主訴 : 発熱 , 咳嗽 .

既往歴 : 70 歳 , 多発性骨髄腫 .

職業歴 : 旋盤工 .

生活歴 : 喫煙歴あり (20 本 / 日 × 50 年) , 粉塵 (鉄粉) 暴露歴あり .

現病歴 : 1999 年より多発性骨髄腫 (IgG-κ , DS IIIA) の診断のもと前医に外来通院のうえ melphalan , prednisolone による加療中であった . 2003 年 11 月より発熱 , 咳嗽および胸部レントゲン写真にて空洞影を認め , 喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であったため , 精査加療目的に当院へ紹介となった .

入院時現症 : 身長 161 cm , 体重 61 kg , 体温 37.4 , 血圧 112/60 mmHg . 心音 , 呼吸音異常なし . 皮膚および神経学的所見に異常を認めなかった .

入院時検査所見 (Table 1) : 汎血球減少と CRP の高値 , IgG の増加を主とする総蛋白および γ globulin 分画の増加 , 赤沈の促進を認めた . 喀痰検査では抗酸菌塗抹陽性であった .

画像所見 (Fig. 3) : 右上葉に周囲に斑状影を伴う空洞影を認めた .

臨床経過 (Fig. 4) : 骨髄腫に対する MP 療法は継続しつつ , 肺抗酸菌感染症に対して , 入院当初の原因菌が同定されていない期間は肺結核に準じて isoniazid (INH) , RFP , EB , pyrazinamide (PZA) の 4 剤で治療を開始した . しかし皮疹を認めたため一旦休薬し , 皮疹が改善した後 , INH , EB , PZA に加え levofloxacin (LVFX) を追加投与した . 既にこの時点で自覚症状 , 画像所見および排菌は改善していた . しかし , 抗酸菌培養にて迅速発育菌が検出され , DDH 法で *M. abscessus* と同定され ,

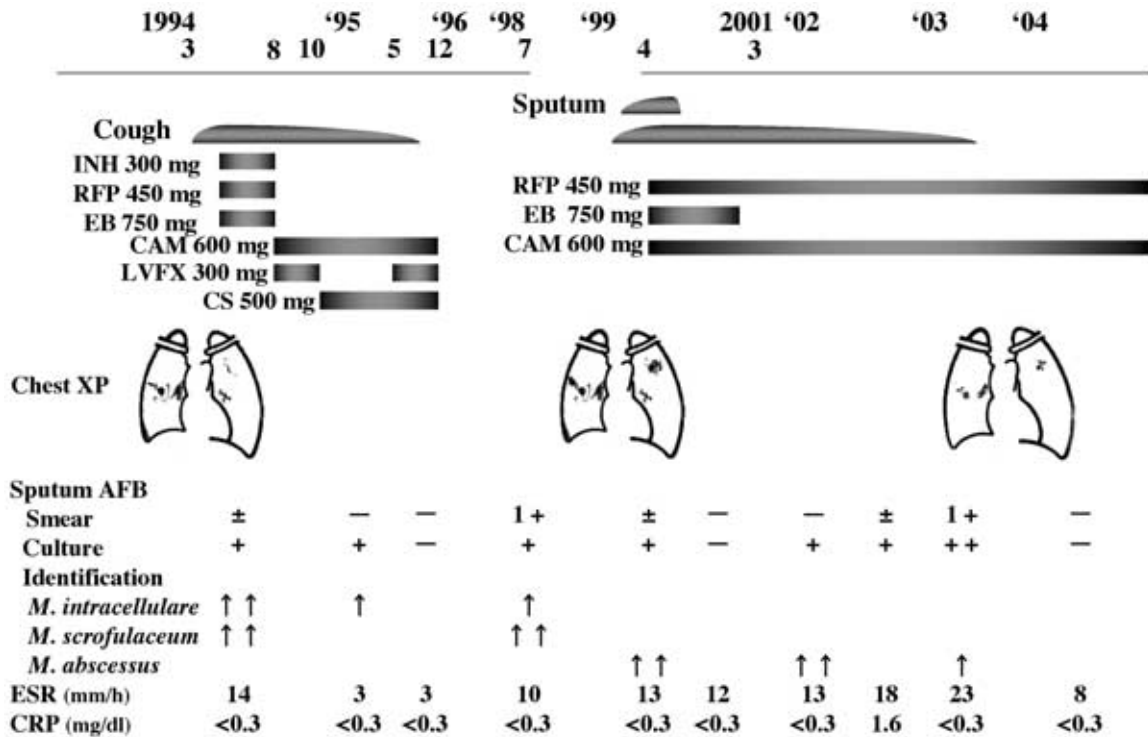


Fig. 2 Clinical course of case 1

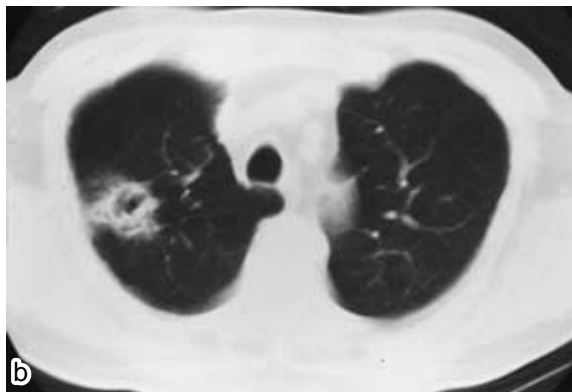


Fig. 3 a) Chest radiograph and b) CT scan on admission of case 2 showing infiltrative shadows with cavity formation in the right upper lobe.

症例 1 と同様に結核病学会基準¹⁾を充たしたため、多発性骨髄腫の治療経過中に発症した *M. abscessus* 肺感染症と診断し、CAM を追加した。後述の minimum inhibitory concentration (MIC) 測定結果を参考に LVFX から ciprofloxacin (CPFX) に変更して治療継続中であるが、喀痰、画像所見ともにさらに改善し、現在も再燃を認めていない。

考 察

M. abscessus は土壌や水道水に常在する迅速発育型の非結核性抗酸菌で、皮膚軟部組織や骨感染の起炎菌としては知られているが、肺への感染は比較的稀とされている。しかしながら、Griffithらは、肺 *M. abscessus* 症の直接死亡率は 20% であり、また菌種が確定できた迅速発育菌感染症死亡例 19 例のうち 1 例を除いてすべて *M. abscessus* であったと報告²⁾しており、抗酸菌感染症のなかでは最も予後が悪いとされていることから、その治療法の選択は重要な検討課題である。

著者が検索し得た限り、本邦における *M. abscessus* による呼吸器感染については文献的に 29 例報告されている。これらによると、本邦では 50 歳以上の男性に多く、過去に肺抗酸菌感染の既往を有していた症例が約 6 割に認められた。自験例においても症例 1 は肺抗酸菌感染の既往を有しており、また症例 2 は多発性骨髄腫に対するステロイド薬を含めた化学療法中に発症した日和見感染

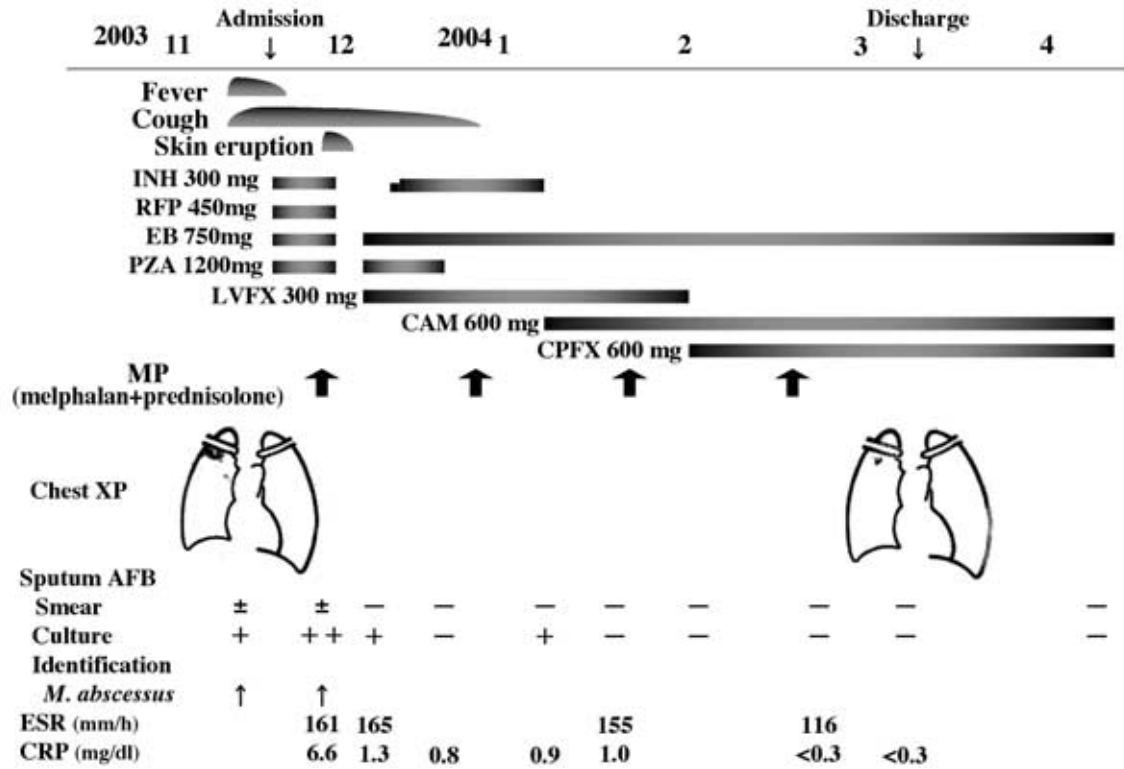


Fig. 4 Clinical course of case 2

Table 2 Drug sensitivity test

	Case		MIC (μg/ml)	
	Case 1	Case 2	Case 1	Case 2
INH (0.2)	R	R	IPM	> 100
INH (1.0)	R	R	MEPM	ND
RFP (40)	R	R	PAPM	ND
EB (2.5)	R	R	CPFX	50
KM (20)	R	R	MINO	> 100
TH (20)	R	R	CAZ	ND
EVM (20)	R	R	LVFX	50
PAS (0.5)	R	R	CAM	100
CS (30)	R	R	AMK	25
PZA(1,000)	R	R		

と考えられた .

米国胸部疾患学会 (ATS) のガイドラインでは、一般の非結核性抗酸菌の臨床検査において、結核菌に用いる感受性検査をそのまま使用することは *M. kansasii* に対する RFP 感受性検査以外には有用でないことを指摘している³⁾ . しかし、PH 7.4 の液体培地を使用しての MAC 菌に対する CAM 感受性検査の MIC 測定は臨床的に有用であることや、迅速発育菌においては臨床的に有意な分離株とみなされる菌すべてに薬剤感受性試験を行うべきであると記載されている³⁾ . 迅速発育菌の中でも *M. abscessus* の臨床分離株は、in vitro において

CAM , amikacin (AMK) , cefoxitin (CFX) , imipenem (IPM) に感受性を示し、とくに肺感染症に対しては低用量の AMK と高用量の CFX の併用療法を 2~4 週間実施することによって改善が期待できると記している³⁾ . また、本邦における *M. abscessus* 臨床分離株 8 株に対する感受性を検討した伊藤らの報告では、*M. abscessus* 肺感染症の治療薬選択に当っては flomoxef (FMOX) , IPM , panipenem (PAPM) および meropenem (MEPM) を考慮すべきと記している⁴⁾ .

本邦における *M. abscessus* 肺感染症の報告のなかでも、近年になり抗結核薬以外の抗菌薬に対するディスク

法もしくは MIC 測定による薬剤感受性検査の結果を参考に治療を行った4編5症例が報告されている^{5)~8)}。これらは症例により試験がなされた薬剤の種類は異なり、また同一薬剤でも菌株によって感受性結果が異なっていたが、いずれもその結果は臨床経過に反映されていた。

自験例においても各菌株に対する薬剤感受性について検討した (Table 2)。両症例ともすべての抗結核薬に耐性で、Middlebrook 培地を用いて寒天平板希釈法によって測定した各種抗菌薬に対する MIC は、症例1では治療に使用した CAM を含めて高値を示し、症例2においても CAM, CFPX および AMK が比較的低い MIC を有していたが、臨床的に有効性を期待できる結果ではなかった。そこで今回の2症例に対する治療薬の選択は、MIC の結果よりも患者自身の治療中の quality of life (QOL), コンプライアンス, 治療コストを念頭に、これまでのガイドラインや研究によって推奨されている静脈注射用の抗菌薬よりも内服抗菌薬を優先した。実際には、症例1では RFP, EB および CAM による治療によって改善し、症例2においては、抗結核薬のみもしくは LVFX を追加した時点ですでに画像、排菌とも改善傾向にあった。すなわちこの2症例では、従来の報告とは異なり薬剤感受性と臨床経過との間に乖離が認められ、in vitro において感受性が乏しい薬剤でも、必ずしも臨床効果が期待できないとは限らないと考えられた。

一般に非結核性抗酸菌は、抗結核薬をはじめ多くの抗菌薬に耐性を示すことが多いが、in vivo の治療効果と in vitro の感受性検査結果に乖離が認められることが多い。この理由としては、非結核性抗酸菌の多くが、化学療法の結果としての獲得耐性を示す多剤耐性結核菌などとは異なりもともと自然耐性を示す常在菌であることや、感受性検査のシステム (例えば寒天培地による検査は放射性標識を利用した液体培地の検査よりも MIC が高く出る傾向にあるとされている⁹⁾¹⁰⁾) と検査を受ける抗酸菌や薬剤の性質に影響を受けていることが推察される。従って、実際の臨床現場では、薬剤感受性検査は一部の菌種を除き行わず、経験的治療を行うのが一般的である。特に肺 MAC 感染症に関しては本邦でも多くの症例の集積の結果、具体的な治療に関する見解が発表されるに至り¹¹⁾一般臨床に浸透している。その反面、*M. abscessus* 肺感染症の治療法に関しては未だ手探りの状況である。今後は薬剤感受性試験が臨床経過に反映された症例のみならず、臨床効果との乖離を認めた症例の集積も重ね、さらに治療コンプライアンスも考慮した効率のよい治療戦略を検討する必要があるのではないかと考え報告し

た。

[本報告の要旨は、第64回日本結核病学会合同北陸地方会にて報告した。]

謝辞：MIC 測定に御尽力いただきました三菱化学ピーシーエル (石川) に深謝致します。

引用文献

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 2003年。結核 2003;78:569-572.
- 2) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr: Clinical features of disease caused by rapidly growing mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1993;147:1271-1278.
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:s1-s25.
- 4) 伊藤邦彦, 橋本健一, 尾形英雄: Cephem 薬および Carbapenem 薬の臨床分離株 *M. abscessus* に対する感受性。結核 2003;78:587-590.
- 5) 猶木克彦, 大角光彦, 高杉知明, 他: *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* による肺感染症2例。日胸疾会誌 1996;34:1264-1270.
- 6) 財前行宏: クラリスロマイシンが有効であった、非定型抗酸菌症 迅速発育菌 *Mycobacterium chelonae abscessus* の症例。日胸 2001;11:1025-1029.
- 7) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al: Successful treatment with faropenem and clarythromycin of *mycobacterium abscessus* infection. J Infect Chemother 2002;8:252-255.
- 8) 田川暁大, 池原邦彦, 西山晴美, 他: *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の1例。日呼吸会誌 2003;41:546-550.
- 9) Steadham JE, Stall SK, Simmank JL: Use of the BACTEC system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex. Diagn Microbiol Infect Dis 1985;3:33-40.
- 10) Heifets L: MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium avium* strains to seven antituberculosis drugs. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1131-1136.
- 11) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解 1998年。結核 1998;73:599-605.

Abstract

Two cases of pulmonary infection by *Mycobacterium abscessus* in which drug susceptibility testing results conflicted with clinical courses

Yoriko Nishizawa¹⁾, Masaki Fujimura²⁾, Atsurou Tagami¹⁾, Miki Abo¹⁾,
Chihiro Honjyo¹⁾, Masahide Yasui²⁾ and Shinji Nakao²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Kanazawa Wakamatsu Hospital

²⁾Department of Respiratory and Hematology Medicine, Cellular Transplantation Biology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

We encountered two cases of pulmonary infection by *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) [Case 1] A 66-year-old man who had been treated for non-tuberculous mycobacterium in the past was admitted because of productive cough. His chest X-ray film showed cavitation and direct microscopy of sputum revealed positive acid-fast bacilli (AFB) He was given rifampicin (RFP) ethambutol (EB) and clarithromycin (CAM) and then his symptoms and radiographic findings improved. [Case 2] A 74-year-old man with multiple myeloma as an underlying disease was admitted because of a cavitation found on chest radiography and a positive result for AFB in his sputum. Standard antituberculous drug therapy with isoniazid (INH) RFP, EB, and pyradinamide (PZA) was initiated and then the chest radiographic findings improved. As *M. abscessus* was isolated two weeks after the induction of therapy, the therapeutic regimen was changed to another combination therapy consisting of EB, clarithromycin (CAM) and ciprofloxacin (CPMX), and then his symptoms and radiographic findings were further improved. In both cases, the bacilli found in their sputum were identified as *M. abscessus* by DNA hybridization. They were completely resistant to all anti-tuberculosis agents and many antibiotics with a high value of MIC. However, their symptoms, radiographic abnormalities and the results of sputum examination improved following chemotherapy. The results obtained by MIC measurement were inconsistent with the clinical outcomes. The measurement of the MIC value of antibiotics do not necessarily predict its therapeutic effect.