

## ●症 例

## Clarithromycin, amikacin, imipenem/cilastatin による化学療法が有効と 考えられた *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の 1 例

鹿間 裕介<sup>1)</sup> 神尾 義人<sup>1)</sup> 栗生 和幸<sup>1)</sup>  
 澁谷 泰弘<sup>1)</sup> 木村 聡<sup>2)</sup> 中島 宏昭<sup>1)</sup>

要旨：症例は基礎疾患のない 42 歳の女性で、咳嗽、血痰、発熱を主訴に来院した。病初期、繰り返す発熱、咳嗽は clarithromycin の投与により消長再燃を繰り返していた。しかし転医に際し、抗菌薬を cefcapene pivoxil (Flomox<sup>®</sup>) に変更したのをきっかけに症状が増強した。胸部画像上、左上葉に空洞性病変が認められ、喀痰検査にて抗酸菌が検出されたため抗結核薬が投与されたが改善が得られなかった。喀痰培養の検体にて *Mycobacterium abscessus* が同定され、clarithromycin, amikacin, imipenem/cilastatin の併用療法に変更したところすみやかに症状、画像上の改善が認められた。また喀痰検査でも 2 週間後には塗沫陰性となり、培養検査では 3 カ月の検体で陰性となった。薬剤感受性試験では通常の抗結核薬はすべて耐性であった。一方、clarithromycin には高い感受性が、また amikacin には中等度の感受性が認められ両剤の有効性が示唆された。1 カ月間の併用療法後、clarithromycin 600mg/日の投与を 10 カ月間おこない、治療中止 8 カ月後の現在も再燃は認められていない。

キーワード：非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium abscessus*, 薬剤感受性, 血清アミロイド A 蛋白  
 Nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium abscessus*, Drug susceptibility,  
 Serum amyloid A protein

## 緒 言

非結核性抗酸菌は自然界に広く分布し、土壌、湖、河川、海などの自然水、塵埃などから検出され 70 菌種以上が知られ、このうちヒトに病原性が報告されているのは 15 菌種ほどである<sup>1)</sup>。このような環境因子からみてヒトが非結核性抗酸菌に感染する機会はむしろ結核菌の場合よりも多く、年間発症率も近年増加傾向にある。

*Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) は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原菌として知られ、肺に感染することは比較的まれとされている<sup>2)</sup>。今回我々は健康女性に発症した *M. abscessus* による肺感染症の 1 例を経験した。抗結核薬は無効であり、clarithromycin (CAM), amikacin (AMK), imipenem/cilastatin (IPM/CS) の併用療法により軽快した症例を報告する。

## 症 例

42 歳、女性。

主訴：咳嗽、血痰、発熱。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：肺炎(37 歳時)、アトピー性皮膚炎、花粉症。

職業歴：主婦。

生活歴：喫煙なし。ご主人が重喫煙者。アルコール機会飲酒。

現病歴：2003 年 8 月頃より 37℃ 台の発熱、咳嗽、喀痰が時折あり、近医より CAM を処方され軽快、再燃を繰り返していた。2004 年 4 月 18 日より 38℃ の発熱、胸痛、血痰が認められるようになりそれまでとは異なる医院を受診した。抗菌薬を Flomox<sup>®</sup> に変更されたが症状の改善が得られず、また胸部レントゲン上異常影が認められたため 5 月 8 日当科紹介となった。初診時の胸部レントゲンでは両上肺野ならびに左下肺野に浸潤影が認められ左上葉には空洞を伴っていた。喀痰検査で抗酸菌塗沫陽性(1+)であったため 5 月 10 日肺結核の疑いで結核指定病院へ紹介、転院となった。転院後、rifampicin (RFP) 450mg/日, isoniazid (INH) 400mg/日, ethambutol (EB) 750mg/日, pyrazinamide (PZA) 1.5

〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1

<sup>1)</sup>昭和大学横浜市北部病院呼吸器センター

<sup>2)</sup>同 臨床検査科

(受付日平成 17 年 11 月 11 日)

Table 1 Laboratory Findings

Hematology		Serology	
WBC	10,440/ $\mu$ l	CRP	6.16 mg/dl
Neut.	89.0%	HBsAgEIA	(-)
Lyn.	5.0%	HCVab (2 <sup>nd</sup> )	(-)
Mon.	4.5%	HTLV-1	(-)
Eos.	0.5%		
Bas.	0.5%	Tumor marker	
RBC	$347 \times 10^4$ / $\mu$ l	CEA	< 0.4 ng/ml
Hb	10.9 g/dl	ProGRP	22.1 pg/ml
Ht	34.6%	CYFRA	2.1 ng/ml
Plate	$19.4 \times 10^4$ / $\mu$ l		
Blood chemistry		Coagulation	
TP	6.6 g/dl	PT (INR)	0.97
BUN	10.3 mg/dl	APTT	28.2 sec
Cr	0.6 mg/dl	Fibrinogen	708 mg/dl
BS	88 mg/dl	ESR	119 mm/hr
T-Bil	0.2 mg/dl	PPD	0 $\times$ 0/15 $\times$ 15 mm
AST	51 IU/l		
ALT	51 IU/l		
$\gamma$ -GTP	30 IU/l		
LDH	238 IU/l		
ALP	231 IU/l		
Na	140 mEq/l		
K	3.9 mEq/l		
Cl	106 mEq/l		



Fig. 1 Chest X-ray on the first visit revealed bilateral upper lobe and left lower lobe infiltration. Cavity formation was seen in the left upper lobe.

g/日による抗結核療法を施行されたが発熱、血痰などの症状は持続し、またレントゲン上の改善も得られず1カ月間経過した。入院中、喀痰検査にて抗酸菌塗沫陽性(3+)が4回認められ、培養検査にても繰り返し陽性で

あった。MTDならびにMAC-PCRは陰性でありDDH法(DNA hybridization法)にて*M. abscessus*と判明し、本症例を*M. abscessus*症と診断した。6月17日よりINHよりCAMに変更となり非結核性抗酸菌症として当院へ再度転院となった。なおCAMへ変更した後より自覚症状の改善が認められた。

初診時現症：身長162.1cm、体重40Kg、体温36.3℃、脈拍82/分整、呼吸回数18回/分、血圧92/58、経皮的動脈血酸素飽和度97%、眼瞼結膜、眼球結膜に貧血、黄疸なし。頸部リンパ節腫大なし。胸部聴診にて左側胸部に湿性ラ音を聴取する。心雑音なし。腹部所見異常なし。下肢の浮腫なし。皮膚所見なし。

初診時検査所見(Table 1)：白血球数：10,440/ $\mu$ l、CRP：6.16mg/dl、血沈119mm/hrと炎症所見の上昇が認められた。HTLV-1は陰性であり、ツベルクリン反応(PPD)は15mm発赤のみで弱陽性であった。

初診時胸部レントゲン所見(Fig. 1)：左上葉に空洞を有する浸潤影が認められる。また右上葉ならびに左下葉にも浸潤影が認められるが明らかな石灰化像は認められない。

初診時CT所見(Fig. 2)：両上肺野に浸潤影が認められ、左上葉には比較的壁の厚い空洞が合併していた(Fig. 2A)。右中葉、左S4の肺野末梢に結節影が認められ、

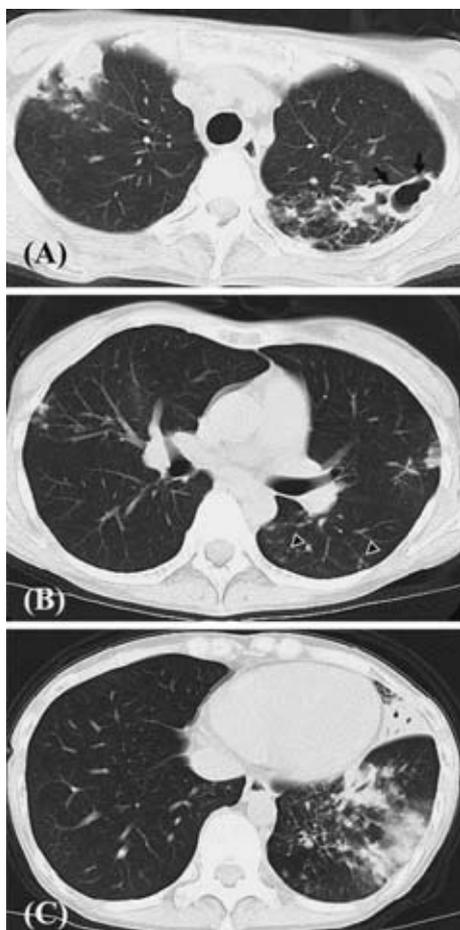


Fig. 2 Chest computed tomography on the first visit. (A) Air space consolidations in the right upper lobe and infiltration shadows with a cavity lesion in the left upper lobe were demonstrated. (B) Nodular lesions were shown in the middle lobe and lingular. Also, peribronchial small nodules were seen in left S<sup>6</sup>. (C) Air space consolidation with air bronchogram was shown in the left lingular and lower lobe.

左S6には気管支にそって小粒状影が認められ tree-in-bud pattern を呈していた (Fig. 2B). 左S5ならびに左下葉には air bronchogram を伴う浸潤影が認められた (Fig. 2C). なお右下葉には病変は認められず、縦隔リンパ節の有意な腫大も認められなかった。

臨床経過 (Fig. 3) : 7月20日より当科入院となり、これまでの報告例を参考にCAM 400mg/日, AMK 200mg/日, IPM/CS 1.0g/日の併用療法を開始した。全身状態は良好であり本人の希望もあり7月29日以降は外来にて点滴治療継続となった。抗生物質の投与後症状はすみやかに軽快し、2カ月後の胸部レントゲンでは空洞の縮小、浸潤影の改善が認められた。その後も陰影は改善し、治療終了時には左上下葉に線状、索状影を残すのみとなった (Fig. 4)。また喀痰検査でも2週間後には塗

沫陰性となり、培養検査では1週間目の検体ですでに陰性となっていた。薬剤感受性試験 (Table 2, BML 検査室委託) において、一濃度比率法では通常の抗結核薬にはすべて耐性であった。一方、寒天平板希釈法を用いた抗生物質の感受性試験ではCAMについては高い感受性が、またAMKについては中等度の感受性が認められたもののIPM/CSには耐性であった。1カ月の併用療法の後、CAM600mg/日の投与を10カ月間継続した。当初後療法としてlevofloxacin (LVFX), CAMによる併用投与を考えていたが感受性試験にてLVFXが耐性であったためCAM単独の投与とした。経過中、発熱・咳嗽は認められず、当初認められた血痰も次第に消失した。喀痰抗酸菌塗沫検査では治療開始後2週間目には陰性となりその後も陽性となることはなかった。培養検査では1週目に陰性となった後10週目に一回のみ陽性、以降は一度も菌は生えていない。一方、自宅における環境菌の検索を行ったところ、浴室の排水口からの検体で抗酸菌が塗沫陽性となり浴室内で*M. abscessus*に暴露された可能性が示唆された (Table 3)。治療終了時の胸部レントゲン、CTでは陰影の著明な改善が認められ (Fig. 5)、治療中止後8カ月に至っても肺病変の再燃は認められていない。また炎症の推移をみる目的で血清アミロイドA蛋白 (SAA)、血沈 (ESR)、c-reactive protein (CRP) を経時的に測定したところSAAならびにESRがその臨床経過をよく反映していた。

## 考 察

抗酸菌迅速発育菌群 (RGM: rapidly growing mycobacteria) はRunyou分類IV群に属し、培養7日以内にコロニーを形成する菌群に分類されている<sup>3)</sup>。この中で*M. abscessus*は以前*M. chelonae*の亜群に属していたが生化学的分析の結果や薬剤感受性も異なり<sup>4)</sup>、1992年独立した菌種として分類された<sup>5)</sup>。RGMのうち呼吸器感染をおこすものは*M. abscessus*と*M. fortuitum*であり、*M. chelonae*などその他のRGMが肺病変をおこすことはきわめてまれである<sup>4)</sup>。米国の統計では肺非結核性抗酸菌症の原因菌の第一位は*M. avium complex* (MAC)であり、*M. kansasii*がこれにつづく<sup>6)</sup>。*M. abscessus*は第三位であり、RGMによる呼吸器感染症の約80%を占めるとされている<sup>7)</sup>。一方本邦ではこれまでに30例の報告があるにすぎず抗酸菌による肺病変としては比較的まれな感染症と考えられている<sup>8)</sup>。RGMによる肺病変は60歳以上の非喫煙者の白人女性に多く<sup>7)9)</sup>、その約40%が基礎疾患を有するとされている。その内訳としては他の肺抗酸菌症を既往に有する例や、嚢胞性線維症、アカラシア、反復する嘔吐症、リポイド肺炎、肺移植などがある<sup>4)</sup>。本症例も非喫煙者の女性であったが明らか

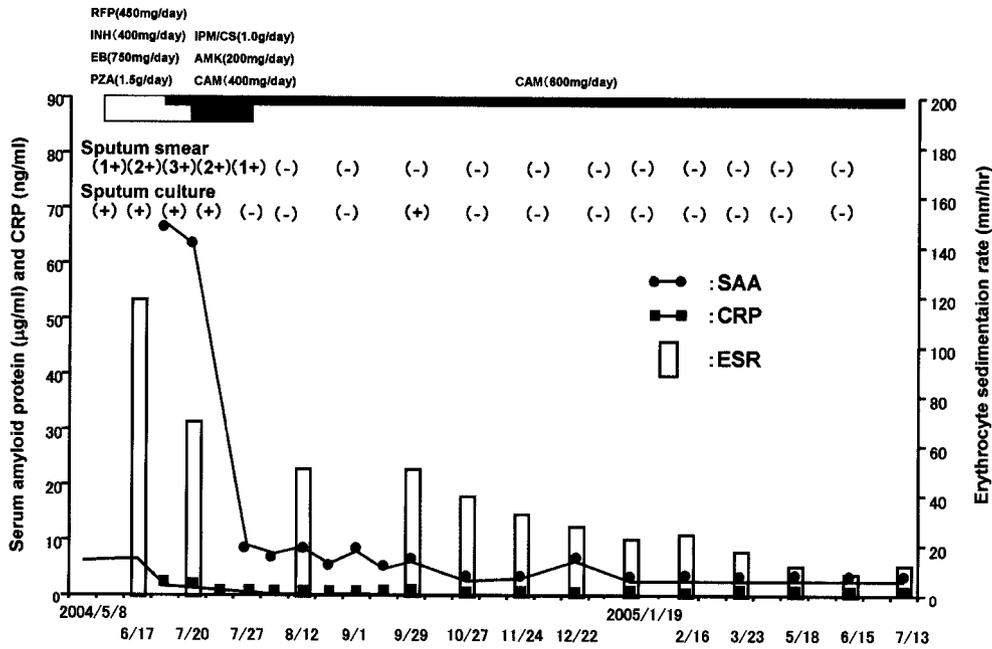


Fig. 3 Clinical course

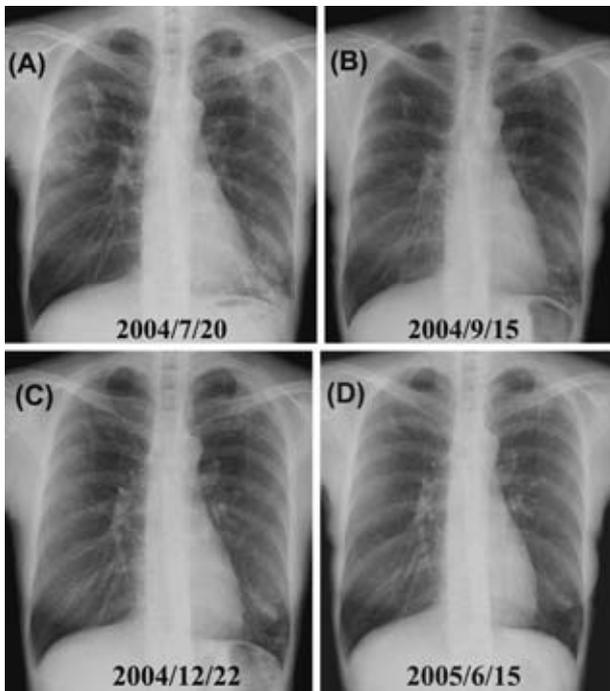


Fig. 4 Series of chest x-rays during the treatment.

な基礎疾患は有していなかった。

Griffith らの報告によると *M. abscessus* による肺病変のレントゲン上の特徴は斑状、網状、粒状影が両側性 (77%), 上葉優位 (88%) に認められるとし、空洞性病変は 16% に認められたとしている<sup>7)</sup>。また Daehee らの CT 画像の解析によると気管支周囲の小粒状影 (tree-in-

Table 2 In vitro susceptibility to drugs

			MIC (mg/ml)	
INH	(0.2)	R	AMK	25
INH	(1.0)	R	CAM	1.56
RFP	(40)	R	IPM	> 100
EB	(2.5)	R	LVFX	100
SM	(10)	R		
PAS	(0.5)	R		
KM	(20)	R		
CS	(30)	R		
EVM	(20)	R		
TH	(20)	R		

Table 3 Detection of *M. abscessus* from the environments

1	Ventilation fan of bath	(-)	6	Kitchen sink	(-)
2	Drain of bath	(+)	7	Drain of rest room	(-)
3	Ventilation fan of washbasin	(-)	8	Ventilation fan of rest room	(-)
4	Drain of washbasin	(-)	9	Filter of air conditioner	(-)
5	Drain of washing machine	(-)	10	Flower pot	(-)

bud pattern) や気管支拡張像が 90% に認められたとし MAC の肺病変が中葉・舌区に多いのと比較して本疾患では全肺野に分布すると報告している<sup>10)</sup>。なお同報告では空洞性病変の合併が 42% に認められたとしているが、

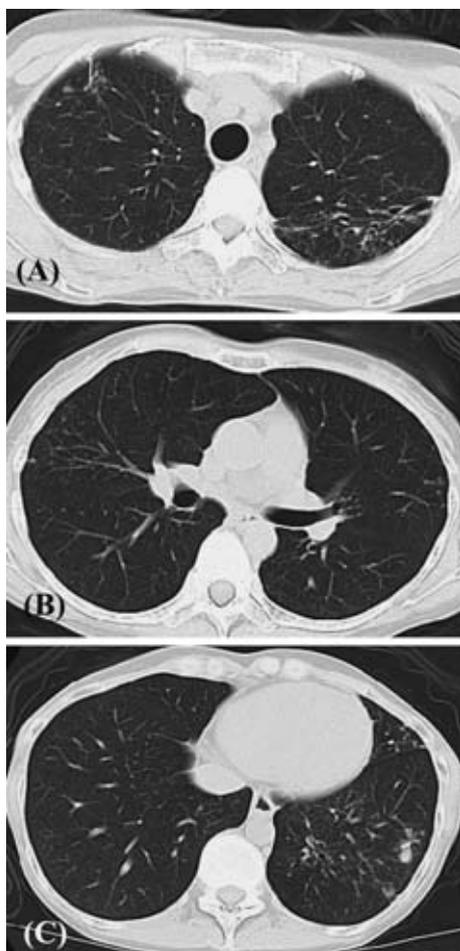


Fig. 5 Chest computed tomography after the end of the treatment. (A) Scar lesion and dilated bronchus remained in both lungs. (B) Small nodules were seen in the middle lobe and lingular segment. (C) Pulmonary infiltration in the lingular and lower lobe improved but small nodules remained.

著者も指摘しているように既往症としての肺結核の影響や他の抗酸菌の合併による肺病変の関与も考えられ検討には十分な注意を要すると思われる。

*M. abscessus* の治療について米国胸部疾患学会 (ATS) の指針では CAM, AMK, cefoxitin (CFX), IPM/CS に対する感受性が高く、低用量の AMK と高用量の CFX 併用療法を 2~4 週間行うことが推奨されている<sup>9)</sup>。本邦では CFX は需要減少のため平成 12 年末日をもって発売中止となっており CAM, AMK, IPM/CS の併用療法の報告が多い<sup>11)</sup>。一般に非結核性抗酸菌については標準的的感受性検査が確立していないばかりでなく、その結果が臨床効果と相関しないという問題がある<sup>9)</sup>。RGM についても第 1 選択の抗結核薬には感受性がないとされているが<sup>9)</sup>、RFP, EB, CAM の投与で改善した症例も報告されており、薬剤感受性検査の結果と臨床効果に乖

離が認められることがあることも報告されている<sup>8)</sup>。*M. abscessus* の minimum inhibitory concentration (MIC) の測定には標準といえる方法がまだないのが現状であるが発育支持能の観点から broth microdilution method を推奨する意見が多い<sup>12)</sup>。臨床分離株 *M. abscessus* に対する cephem/carbapenem の感受性の検討では cefcapene は CFX とほぼ同等の MIC を示し、IPM, PAPM, MEPM の 3 剤はほぼ同様の MIC 値を示した<sup>11)</sup>。一方菌株によって薬剤感受性が異なることも知られており、本菌による感染症における薬剤の選択には MIC の測定が効果の推測に有用であるとする報告もある<sup>13)</sup>。本症例では抗結核薬に対してはすべて耐性であり、CAM に対しては高い感受性がまた AMK には中等度の感受性が認められ、両剤の本症例に対する有効性が示唆された。一方、IPM/CS, LVFX に対する感受性は低い結果であったがこれらの薬剤の感受性検査の結果と実際の臨床効果の間にどれだけ相関があるかについてはさらに検討が必要と考えられる。1 カ月間 CAM, AMK, IPM/CS の投与を行い、その後 CAM 単剤 600mg/日の投与を 10 カ月間行い経過は良好であった。*M. fortuitum* による肺感染症に対し ATS は感受性のある複数の経口抗菌薬を 6~12 カ月投与することを推奨しており<sup>9)</sup> *M. abscessus* にも同様の治療期間が必要との意見がある<sup>14)</sup>。本邦でも初期治療に続いて CAM, LVFX<sup>15)</sup> や CAM, MINO<sup>16)</sup>、CAM 単剤<sup>17)</sup> による後療法の報告があるがその併用薬剤の種類と投与期間については十分な根拠がないのが現状である。

非結核性抗酸菌は水、塵、土壌など自然環境に広く生育することが知られている<sup>6)</sup>。本症例における環境からの菌の検出では浴室の排水口からの検体で塗抹陽性であったものの培養では陰性であり菌の同定はできなかった。その理由として、1) 混在する物質が菌の発育に影響した、2) 前処置の NaOH が培養に影響した、などの可能性が考えられる。浴室における *M. abscessus* の感染があった可能性は否めないものの、反対に患者からの環境汚染の可能性もあり、また他の非結核性抗酸菌が偶発的に検出された可能性もあり、本症の感染経路を知る上にはさらに長期的な経過観察が必要と考えられる。

治療経過の炎症の指標として CRP, ESR, SAA を経時的に測定したが SAA ならびに ESR がその臨床症状をよく反映していた。SAA は肝で産生される分子量 12,000 の蛋白であり、結核や慢性関節リウマチなど慢性炎症疾患に合併する続発性アミロイドーシスにおける沈着物質であるアミロイド A (AA) 蛋白の前駆物質である。CRP と同様に IL-1 や IL-6 といった炎症性サイトカインで誘導されるが CRP の上昇に比べて SAA のそれが著しく高いことが報告されている<sup>19)</sup>。SAA は CRP の変動に乏しい SLE などのリウマチ性疾患や結核、ウイ

ルス感染などの活動性に有力な指標となり得ることが知られており<sup>20)</sup>本症においても臨床経過の把握に有用であった。

## 結 語

今回我々は *M. abscessus* による肺感染症の 1 例を経験した。通常の抗結核薬の投与では改善が得られず、CAM, AMK, IPM/CS の投与によりすみやかな改善が認められた。薬剤感受性試験では CAM, AMK に感受性が認められ本症例に対する両剤の有効性が示唆された。

## 引用文献

- 1) 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対する見解—1998年. 結核 1998; 73: 599—605.
- 2) 富岡治明, 齋藤 肇, 江崎孝行, 他. 結核. 泉 孝英, 網谷良一編. 医学書院, 東京, 1998; 273—293.
- 3) Shinnick TM, Good RC. Mycobacterial taxonomy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 884—901.
- 4) Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002; 23: 623—632.
- 5) Kusunoki S, Ezaki T. Proposal of mycobacterium peregrinum sp nov, nom rev, and elevation mycobacterium chelonae subsp abscessus to species status: Mycobacterium abscessus comb nov. Int J Syst Bacteriol 1992; 42: 240—245.
- 6) Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 177—215.
- 7) Griffith DE, Girard WN, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1271—1278.
- 8) 西澤依小, 藤村政樹, 田上敦朗, 他. 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. 日呼吸会誌 2005; 43: 241—246.
- 9) Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: s1—s25.
- 10) Han D, Lee KS, Koh WJ, et al. Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by mycobacterium abscessus. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 513—517.
- 11) 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.
- 12) Swenson JM, Thornsberry C, Silcox VA, et al. Rapidly growing mycobacteria: testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth micro-dilution. Antimicro Agents Chemother 1982; 22: 186—192.
- 13) Wallace RJ Jr, O'Brien R, Glassroth J, et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 940—953.
- 14) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al. Successful treatment with faropenem and clarithromycin of pulmonary mycobacterium abscessus infection. J Infect Chemother 2002; 8: 252—255.
- 15) 竹村佳純, 岩崎吉伸, 駒谷伸代, 他. 糖尿病を基礎疾患に持つ Mycobacterium abscessus による非定型抗酸菌症の 1 例. 日呼吸会誌 2002; 40: 61—65.
- 16) 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.
- 17) 笠井昭吾, 徳田 均, 吉川充浩, 他. 大量排菌が持続し, 気管内潰瘍が唯一の病巣であった Mycobacterium abscessus 感染症の 1 例. 日呼吸会誌 2004; 42: 919—923.
- 18) Maurer IM. Hospital Hygiene. 3rd ed, Edward Arnold, London, 1985; 19—34.
- 19) 山田俊幸. 血清アミロイド A (SAA) 蛋白. 臨床病理 1990; 38: 249—254.
- 20) 佐々木毅, 塚本さなえ. 膠原病検査の進歩と病態解明: 赤沈, C 反応性蛋白, 血清アミロイド A. 日内会誌 1998; 87: 2390—2395.

## Abstract

**A case of *Mycobacterium abscessus* pulmonary infection ; effectiveness of clarithromycin, amikacin and imipenem/cilastatin**

Yusuke Shikama<sup>1)</sup>, Yoshito Kamio<sup>1)</sup>, Kazuyuki Kuriu<sup>1)</sup>, Yasuhiro Shibuya<sup>1)</sup>,  
Satoshi Kimura<sup>2)</sup> and Hiroaki Nakajima<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Respiratory Disease Center

<sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital

A 42-year-old woman presented with persistent cough, bloody sputum and fever. Her chest X-ray film showed an infiltrative shadow with cavitation in the upper lobe of the left lung. Acid-fast-bacilli were shown by sputum smear staining. The anti-tuberculosis drugs isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide were prescribed, but her symptoms and chest X-ray findings did not improve. Findings of MTD and MAC-PCR were negative but *Mycobacterium abscessus* was confirmed by sputum culture with the DNA hybridization method. Combination therapy with clarithromycin, amikacin and imipenem/cilastatin for one month improved her symptoms and chest X-ray shadow, and clarithromycin monotherapy was carried out for another ten months. Drug susceptibility tests revealed this mycobacterium was sensitive to clarithromycin and amikacin. To determine the environmental factors related to this infection, several samples were examined. Acid-fast-bacilli were present in a smear from the bath room drain. However, to confirm the infectious routes, longer observation is needed. Moreover, serum amyloid protein A and ESR were useful markers to estimate the clinical course.