

## ●症 例

膿胸を伴った *Mycobacterium abscessus* による肺感染症の1例

渡橋 剛<sup>a</sup> 矢寺 和博<sup>b</sup> 松尾 正樹<sup>c</sup> 伊藤 浩<sup>d</sup> 矢口 大三<sup>d</sup>  
 宮崎 晋一<sup>c</sup> 松下 明弘<sup>c</sup> 町田 和彦<sup>c</sup> 菅谷 将一<sup>c</sup> 迎 寛<sup>b</sup>

要旨：症例は68歳女性。2000年9月に上気道症状を主訴として中部ろうさい病院呼吸器内科を初診した。2005年に *Mycobacterium abscessus* による肺感染症として2005年3月からクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM), リファンピシン (rifampicin : RFP), エタンブトール (ethambutol : EB) により治療開始し, 2007年3月に喀痰抗酸菌培養陰性を確認したため, 治療を中止した。2007年8月初旬より38°C台の発熱および労作時の呼吸困難を認めため, 同科を再度受診。胸部X線写真および胸部CTにて右上葉に虚脱および空洞を伴う浸潤影, 右気胸および胸水貯留を認め, 右胸腔ドレナージを施行した。胸腔ドレインからの排液は膿性で抗酸菌塗抹陽性であり, 培養で *M. abscessus* が同定されたため, 同菌による膿胸と診断した。アミカシン (amikacin : AMK), イミペネム・シラスタチン合剤 (imipenem/cilastatin : IPM/CS), CAMによる治療を開始したところ, 徐々に胸水の性状は改善し排液量も減少, 塗抹菌数も減少した。炎症所見や画像所見なども徐々に改善が得られたが, 胸水の抗酸菌培養が陰性化するまで約6ヶ月間の入院治療を必要とした。外来での継続治療を行うにあたりIPM/CS, AMKをファロペネム (faropenem : FAPM), レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) へと変更し, これらにCAMを加えた3剤による内服抗菌薬治療とした。2009年6月に一度喀痰培養陽性となったが, 2009年12月以降は喀痰抗酸菌培養は陰性化しており2011年9月現在治療継続しているが, 経過良好である。

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

Nontuberculous Mycobacteria, Empyema thoracis, *Mycobacterium abscessus*

## 緒 言

非結核性抗酸菌症は治療困難な症例が多い感染症であり, その中でも非結核性抗酸菌による膿胸は, 少数の報告例を散見するのみである。非結核性抗酸菌症の中の *Mycobacterium abscessus* は, Runyon分類では第IV菌群(迅速発育性抗酸菌)に分類される菌である。抗酸菌迅速発育群は弱毒菌であるが, *M. abscessus* は迅速発育群の中で最も呼吸器感染症をきたしやすいとされている。今回, 我々は *M. abscessus* による膿胸を合併した肺感染症を経

験したが, これまで *M. abscessus* による膿胸を合併した肺感染症の治療例の報告は, 我々が検索した限りではなかった。また本症例では胸腔ドレナージに加え, クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM), アミカシン (amikacin : AMK), イミペネム・シラスタチン合剤 (imipenem/cilastatin : IPM/CS) の3剤による併用療法が奏効したので, 若干の文献的考察を加えここに報告する。

## 症 例

症例：68歳, 女性。

主訴：発熱・呼吸困難。

生活歴：喫煙歴なし, アルコール：機会飲酒。

既往歴：64歳：肝硬変 (Child-Pugh class A)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年9月に咳嗽, 喀痰を主訴に中部ろうさい病院を受診し, 喀痰抗酸菌塗抹検査で+ (Gaffky 2号)の抗酸菌塗抹陽性を指摘され, 結核菌の証明はなされなかったものの臨床的に肺結核と診断され, イソニアジド (isoniazid : INH) 300 mg/日, リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg/日, エタンブトール (ethambutol :

連絡先：渡橋 剛

〒808-0024 福岡県北九州市若松区浜町 1-17-1

<sup>a</sup>産業医科大学若松病院呼吸器内科

<sup>b</sup>産業医科大学医学部呼吸器内科学

<sup>c</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院呼吸器内科

<sup>d</sup>市立四日市病院呼吸器内科

<sup>e</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院呼吸器外科

(E-mail: whhrc587@yahoo.co.jp)

(Received 7 Jun 2011/Accepted 25 Nov 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Tuberculin skin test	
WBC	37,600/ $\mu$ l	TP	8.3 g/dl	QFT TB-2G*	9 $\times$ 8 mm negative
Seg	16%	Alb	2.1 g/dl	Sputum	
Stab	72%	T-Bil	1.2 mg/dl	Cytology	Class I
Eos	0%	AST	52 U/L	Bacterial	normal flora
Baso	0%	ALT	32 U/L	Acid-fast bacilli	
Mono	1%	ALP	453 U/L	Smear	+
Lym	11%	LDH	208 U/L	Culture	+++
RBC	350 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Glu	118 mg/dl	DDH**	<i>M. abscessus</i>
Hb	10.7 g/dl	Na	139 mmol/L	Drug sensitivity test	MIC ( $\mu$ g/ml)
Hct	33.0%	K	4.0 mmol/L	AMK	S $\leq$ 16
MCV	94.3 fl	Cl	106 mmol/L	LVFX	R $\geq$ 8
MCHC	32.4 g/dl	BUN	17.4 mg/dl	CAM	R $\geq$ 8
Plt	35.4/ $\mu$ l	Cre	0.7 mg/dl	IPM	R $\geq$ 16
ESR	110 mm/h	Serology			
		CRP	13.2 mg/dl		

\*QuantIFERON®-TB 2G. \*\*Deoxyribonucleic acid-deoxyribonucleic acid hybridization.

Table 2 Result of examinations of pleural effusion

WBC	16,700/ $\mu$ l	pH	7.413	Tbc* PCR	negative
Seg	5%	TP	4.3 g/dl	Cytology	Class I
Stab	86%	Alb	1.4 g/dl	Bacterial	negative
Eos	0%	Glu	19 mg/dl	Acid-fast bacilli	
Baso	0%	LDH	4,477 IU/L	Smear	++
Mono	0%	AMY	44 IU/L	Culture	+++
Lym	6%	ADA	101 IU/L	DDH**	<i>M. abscessus</i>
Others	3%				

\**Mycobacterium tuberculosis*. \*\*Deoxyribonucleic acid-deoxyribonucleic acid hybridization.

EB) 750 mg/日による治療が9ヶ月間行われた後、同病院呼吸器内科外来で経過観察されていた。2004年9月に胸部X線写真の増悪を認め、喀痰検査および気管支鏡検査による抗酸菌培養で *Mycobacterium abscessus* が同定され、CAM 400 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日の投与が開始された。しかし2005年8月に喀痰での排菌陰性が確認されたため、同治療は中止された。2005年10月より発熱・胸部X線写真の増悪を認めたため、再びCAM 400 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日の3剤による内服治療が再開された。2007年3月に再度喀痰検査での抗酸菌培養陰性が確認され同治療は中止された。2007年8月初旬より38℃台の発熱・労作時の呼吸困難を認め、同年8月5日中部ろうさい病院外来を受診し精査治療目的で入院となった。

入院時現症：身長149 cm、体重43 kg、血圧111/73 mmHg、脈拍112回/min、整、体温39.4℃、呼吸数28回/min、SpO<sub>2</sub> 91% (O<sub>2</sub> 3L/min) と発熱および低酸素血症を認めた。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めず。胸部の聴診では心音に異常なく、右肺野の呼吸

音の減弱を認めた。腹部や皮膚や四肢に異常を認めず、神経学的異常所見も認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：核の左方移動を伴った著明な白血球数の増加を認め、総蛋白およびアルブミン値の低下、軽度の肝機能異常を認めた。さらに、CRP (13.2 mg/dl) の上昇および赤血球沈降速度の著明な亢進を認めた。喀痰抗酸菌塗抹検査では+ (Gaffky 2号) であり、結核菌および *Mycobacterium avium intracellulare* complex に対する polymerase chain reaction (PCR) 検査はいずれも陰性であったが、喀痰の抗酸菌培養で *M. abscessus* が分離同定された。右胸水検査 (Table 2) では、外観は黄色膿性で混濁し、好中球優位の滲出性胸水であり、glucose (19 mg/dl) の著明な低下とアデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase : ADA) 高値 (101 IU/L) を認めた。また、右胸水の一般細菌塗抹、培養および嫌気培養は陰性であり、胸水から *M. abscessus* が分離されたため、*M. abscessus* による膿胸と診断した。

入院時胸部X線写真：右上葉の虚脱を伴う右気胸および縦隔の左方への偏位と少量の右胸水を認めた (Fig. 1)。



Fig. 1 Chest X-ray film on current admission, showing right pneumothorax, with mediastinal shift to the left; collapse of the right upper lobe; small amount of pleural effusion; and infiltration in the left middle and lower lung fields.

胸部CT：右肺の虚脱を中心とした右気胸と右上葉に空洞を伴う consolidation および少量の右胸水を認めた (Fig. 2)。

入院後経過：入院後、右胸腔ドレーンを挿入したところ、膿性の排液を認めた。以前の喀痰および気管支鏡検査で *M. abscessus* が検出されていたことから、入院時より *M. abscessus* による肺感染症および膿胸と診断し、AMK 400 mg/日、IPM/CS 1 g/日、CAM 600 mg/日による治療を開始した。同時に外科的治療も検討したが全身状態不良であり選択しなかった。治療開始後、徐々に胸水の性状および排液量は減少傾向を示し、抗酸菌塗抹菌数の減少、炎症所見、画像所見の改善を認めたが、胸水の抗酸菌培養が陰性化するまで AMK, IPM/CS, CAM による3剤の抗菌薬を約6ヶ月間投与した。第193病日に退院し、外来通院により治療継続とした。退院後外来での継続治療を行うにあたり IPM/CS, AMK をファロペネム (faropenem: FRPM), レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) へと変更し、FRPM, LVFX, CAM の3剤による内服抗菌薬治療として治療を継続した。2009年6月に一度喀痰抗酸菌培養が陽性となったが、2009年12月以降は喀痰抗酸菌培養は持続的に陰性であり、2011年9月現在、再発なく経過良好である。

## 考 察

今回、我々は *M. abscessus* による膿胸に対し、胸腔ド

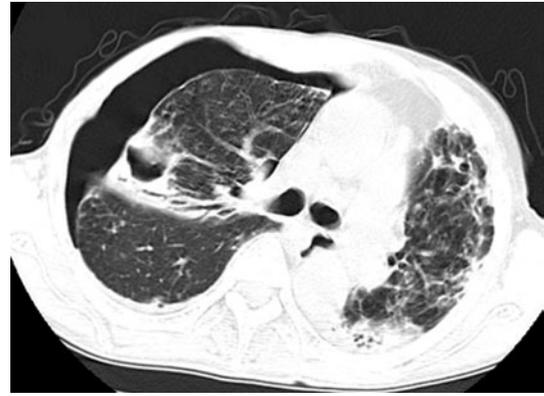


Fig. 2 Chest computed tomography on admission, showing right pneumothorax with a small amount of pleural effusion and consolidation with cavity formation, bronchioectasis and small nodular opacities in the right lung.

レーンジ、AMK、IPM/CS、CAM の3剤による抗菌薬治療を行い、良好な治療効果が得られた1例を経験した。我が国における *M. abscessus* による膿胸を伴った肺感染症の症例や治療奏効例の報告はこれまでになく、貴重な症例と考えられた。

抗酸菌迅速発育群 (rapidly growing mycobacteria) は Runyon 分類第IV菌群に属し、培養7日以内にコロニーを形成する抗酸菌群に分類されている<sup>1)</sup>。 *M. abscessus* は土壌や水道水などに増殖する環境寄生菌であり、外傷や化膿性皮膚病変、骨感染症の起炎菌として知られている。以前は *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) の亜群に属していたが、生化学的性状や薬剤感受性は *M. chelonae* とは異なり、1992年独立した菌種として分類された<sup>2)3)</sup>。抗酸菌迅速発育群は弱毒菌であるが、*M. abscessus* は迅速発育群のなかで最も呼吸器感染症をきたしやすいとされている。我が国では、猶木らが *M. abscessus* による呼吸器感染症17例について検討を行い<sup>4)</sup>、男女差はなく、平均年齢は56.6歳、画像所見としては硬化傾向のない比較的短期間で形成病巣と思われる「一次感染型」と、硬化壁を伴う空洞または硬化巣中に空洞性病変を示す「二次感染型」の割合がほぼ同じであったと報告しているが、症例数が少ないことと、1957~1995年の約40年間の解析であったため、治療効果や予後についての議論が困難であったと述べている。本症例は2004年以降2度の抗菌薬治療後に再増悪しており再々発症例であると考えられた。Jarandら<sup>5)</sup>は、69例の長期経過観察が可能であった American Thoracic Society (ATS) の診断基準に合致する *M. abscessus* による呼吸器感染症例の検討を行い、48%の症例は治療後に喀痰抗酸菌培養が陰性化して再発はみられなかったが、29%の症例では抗菌薬治

療を行っているにもかかわらず喀痰抗酸菌培養陽性が持続していたことを報告している。本症例では2005年および2007年における治療中止の際に施行された喀痰抗酸菌検査は各々1回のみで判定されており、実際には菌が消失せず、治癒に至っていなかった可能性も考えられた。

また、非結核性抗酸菌症による胸膜炎や膿胸の報告については少ない<sup>6)</sup>が、その理由について神宮ら<sup>7)</sup>は、非結核性抗酸菌は結核菌と異なり、塵埃、土壌、水などの環境常在菌であるため、減感作が自然に成り立ち、アレルギー機序による胸膜炎が起こりにくいと考えられることや、非結核性抗酸菌症の画像所見として広範な炎症を示唆する浸潤影を呈する症例が肺病変から直接胸膜炎を呈することが少ないことを考察している。また、*M. abscessus*による胸膜炎や膿胸の発症機序については不明な点が多いが、Kotani<sup>8)</sup>らは、肺病変が直接胸膜に波及して胸膜炎を発症する機序と、ブラの破裂などで気胸を併発し、肺野病変から抗酸菌が胸腔内に波及して胸膜炎を発症するとする2つの機序を考察している。本症例では胸膜直下に空洞性病変を認めており、気胸を併発した後に胸水の増加が認められたことを考察すると、気胸の原因となった胸膜の瘻孔を通して肺野病変から胸腔内に*M. abscessus*が広がったことにより膿胸を発症した機序が考えられた。我が国における*M. abscessus*による膿胸の報告については我々の検索した限りではなく、海外においてはFairhurst<sup>9)</sup>らが報告した肺移植術後に発症した1例のみであり、きわめてまれであると考えられた。また、本症例における胸水は好中球優位であったが、非結核性抗酸菌症による胸膜炎では胸水はリンパ球優位であることが報告されており<sup>10)</sup>、混合感染の可能性が考えられたが、繰り返し施行された胸水の培養検査でも*M. abscessus*以外の起因菌は同定されなかった。

ATSは2007年に*M. abscessus*感染症に対する治療薬としてCAM, azithromycin, AMK, cefoxitin (CFX), IPM/CSを挙げ、linezolid, telithromycinも有効な治療薬となる可能性についても言及している。具体的な薬剤の組み合わせとしては、低用量のAMKと高用量のCFXを併用し、臨床的に改善が確認されるまで2週間から4ヶ月間の投与を行うことを初期治療として勧めている<sup>11)</sup>。治療効果の指標としては、1年間の喀痰抗酸菌培養陰性としているが、その間の初期治療に続く維持療法についての一定の見解はない。我が国ではCFXは2001年から販売中止となっており、*M. abscessus*感染症に対する治療薬としてCFXの代用薬としてのcephem系抗菌薬について一定の見解はない。伊藤ら<sup>12)</sup>は、Mycobacterium Growth Indicator Tube法を用いたbroth microdilution methodによるminimal inhibitory concentration (MIC)測定値を用いて*M. abscessus*臨床分離株

に対する薬剤感受性を検討し、cephem系薬についてはセフトジジム (ceftazidime : CAZ), CFX, フロモキシエフ (flomoxef : FMOX) について、carbapenem系薬についてはIPM/CS, パニペネム (panipenem : PAPM), メロペネム (meropenem : MEPM) について比較を報告している。この報告によると、FMOXはCFXと同等のMICを示し、IPM/CS, PAPM, MEPMについては同様のMIC値を示したことから、CFXの代替薬としてFMOXの、またIPM/CSの代替薬としてPAPM, MEPMの有効性が期待されると考えられる。一方では、現時点では非結核性抗酸菌症についての確立した標準的薬剤感受性試験はないため、*in vitro*では抗結核薬をはじめとした多くの抗菌薬に耐性を示すことが多く、*in vitro*の感受性検査結果と*in vivo*の臨床的な治療効果の間に乖離を認めることがしばしば経験され、感受性結果を参考にしつつ臨床経過に即して治療薬の選択や組み合わせ、治療期間を症例ごとに検討しているのが現状と考えられる。国内における*M. abscessus*呼吸器感染症の治療例としては、初期治療薬の組み合わせとしてCAM, AMK, IPM/CSの併用例の報告<sup>13)</sup>が多いが、CAM, RFP, EBを投与し軽快した報告<sup>14)15)</sup>や、初期治療としてIPM/CS, AMK, LVFXを投与した後にCAM, LVFXを投与した報告<sup>16)</sup>、INH, RFPを投与した後にCAM, RFP, EBを投与した報告<sup>17)</sup>、INH, RFP, ethionamide, minocyclin, CAM, LVFXを3ヶ月間投与した後にCAM, LVFXを投与した報告<sup>17)</sup>、CAM, FAPMを併用し軽快した症例などの報告<sup>18)</sup>がある。本症例では前述の伊藤らの報告からIPM/CSの代替としてFAPMの有効性が示唆されていることと、実際にCAMとLVFX, CAMとFAPMなどの併用の有効性が報告されていることを考慮し、IPM/CS, AMK, CAMの3剤による治療に継続してCAM, LVFX, FAPMの3剤による外来での内服治療とした。現在まで治療継続しているが、2009年6月一度喀痰培養陽性となった後、2009年12月以降の抗酸菌培養は陰性化を継続しており、2011年9月現在まで再発なく経過良好である。

我々は、AMK, IPM/CS, CAMの併用による初期治療およびFAPM, LVFX, CAMの3剤の内服継続治療により治療効果が得られた*M. abscessus*による膿胸の1例を経験した。*M. abscessus*による呼吸器感染症の治療については、治療薬の組み合わせや治療期間について一定の見解は存在せず、さらなる症例の蓄積が望まれると考えられた。

本論文の要旨は第94回日本呼吸器学会東海地方会(2008年11月, 岐阜)で発表した。

## 引用文献

- 1) Shinnick TM, Good RC. Mycobacterium taxonomy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 884-901.
- 2) Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002; 23: 623-32.
- 3) Kusunoki S, Ezaki T. Proposal of Mycobacterium preregrinum sp. nov., nom. Rev., and elevation Mycobacterium chelonae subsp abscessus (Kubica et al.) to species status: Mycobacterium abscessus comb. nov. Int J Syst Bacteriol 1992; 42: 240-5.
- 4) 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: 1264-70.
- 5) Jarand J, Levin A, Zhang L, et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 565-71.
- 6) Kakugawa T, Mukae H, Kajiki S, et al. Mycobacterium avium pleuritis in a non-immunocompromised patient. Intern Med 2008; 47: 1727-31.
- 7) 神宮浩之, 豊田恵美子, 小林信之, 他. 胸水貯留を認めた肺 Mycobacterium kansasii 症の1例. 結核 2004; 79: 397-400.
- 8) Kotani K, Hirose Y, Endo S, et al. Surgical treatment of atypical Mycobacterium intracellulare infection with chronic empyema. J Thoracic Cardiovascular Surgery 2005; 130: 907-8.
- 9) Fairhurst RM, Kuback BM, Shpiner RB, et al. Mycobacterium abscessus Empyema in a Lung Transplant Recipient. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 391-4.
- 10) Gribetz AR, Damsker B, Marchevsky A, et al. Nontuberculous mycobacteria in pleural fluid. Assessment of clinical significance. Chest 1985; 87: 495-8.
- 11) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterium Disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
- 12) 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: 587-90.
- 13) 鹿間祐介, 神尾義人, 栗生和幸, 他. Clarithromycin, amikacin, imipenem/cilastatin による化学療法が有効と考えられた *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の一例. 日呼吸会誌 2006; 44: 800-86.
- 14) 西澤依小, 藤村政樹, 田上敦朗, 他. 薬剤感受性検査結果と臨牀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: 241-26.
- 15) 松澤邦明, 塚口勝彦, 岡村英生, 他. 原発性アミラーゼ血症に合併した *Mycobacterium abscessus* による非結核性抗酸菌症の1症例. 日呼吸会誌 2004; 42: 519-22.
- 16) 竹村佳純, 岩崎吉伸, 駒谷暢代, 他. 糖尿病を基礎疾患に持つ *Mycobacterium Abscessus* による非定形抗酸菌症の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 61-5.
- 17) 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: 1264-170.
- 18) Tanaka E, Kimoto T, Tuyuguchi K, et al. Successful treatment with faropenem and clarithromycin of pulmonary mycobacterium abscessus infection. J Infect Chemother 2002; 8: 252-25.

## Abstract

**A case of successfully treated pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection associated with empyema thoracis**

Takeshi Orihashi<sup>a</sup>, Kazuhiro Yatera<sup>b</sup>, Masaki Matsuo<sup>a</sup>, Hiroshi Itoh<sup>a</sup>,  
Taizo Yaguchi<sup>a</sup>, Shinichi Miyazaki<sup>c</sup>, Akihiro Matsushita<sup>a</sup>, Kazuhiko Machida<sup>a</sup>,  
Shouichi Sugaya<sup>a</sup> and Hiroshi Mukae<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Wakamatsu Hospital of University of  
Occupational and Environmental Health, Japan

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

<sup>c</sup> Chubu Rosai Hospital

<sup>d</sup> Yokkaichi Municipal Hospital

A 68-year-old woman with liver cirrhosis was admitted to our hospital with high-grade fever and dyspnea on exertion in August 2007. Chest computed tomography showed right pneumothorax and consolidation with cavitation in the right upper lobe. After the chest tube insertion, yellowish purulent pleural effusion was obtained. Laboratory findings of right pleural effusion showed a high level of adenosine deaminase (101 IU/L) and a low glucose level (19.0 mg/dl) with positive smear with positive smear results of acid-fast bacilli. *Mycobacterium abscessus* was then confirmed by cultivation of both sputum and right pleural effusion. Her clinical symptoms and radiological findings were improved by the combination therapy with clarithromycin, amikacin, and imipenem/cilastatin for 6 months followed by combined oral treatment with clarithromycin, panipenem, and levofloxacin. To our knowledge, this is the first reported case in Japan of successfully treated empyema thoracis caused by *Mycobacterium abscessus*.