

## ●症 例

## 重症超硬合金肺の加療による免疫不全に発症した播種性非結核性抗酸菌症の1例

須加原一昭 岡本真一郎 廣佐古 進  
 一安 秀範 藤井 一彦 興枙 博次

要旨：症例は44歳，男性。20歳時に超硬合金肺を発症，35歳からプレドニゾロンの再投与，41歳時に免疫抑制剤の追加投与を受け，ステロイド糖尿病も合併していた。今回，多発性皮下結節が出現し，生検にて抗酸菌を認めPCRにて *Mycobacterium intracellulare* と同定。血液，喀痰，尿の抗酸菌培養でも同菌が検出され，免疫不全に伴う播種性非結核性抗酸菌症と診断した。リファンピシン，クラリスロマイシン，プレドニゾロン，タクロリムスの複雑な薬物相互作用による薬物動態の変化に対し頻繁な用量調整を行い，改善が得られた。

キーワード：播種性，非結核性抗酸菌症，免疫不全，タクロリムス，薬物動態

Disseminated, Nontuberculous mycobacteriosis, Immunodeficiency, Tacrolimus, Pharmacodynamics

## 緒 言

播種性非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis: NTM 症) 症はまれな日和見感染症であり，発症者の多くは CD4 陽性リンパ球が高度に減少した後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者とされるが，ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 非感染者においても血液疾患や臓器移植後の患者などでの発症が報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々は，重症超硬合金肺に対するステロイド，免疫抑制剤の長期投与中に合併した *Mycobacterium intracellulare* による播種性 NTM 症 (播種性 *M. intracellulare* 症) を経験したので報告する。

## 症 例

患者：44歳，男性。

主訴：皮疹，呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：冶金・金属加工業 (18～35歳)，事務職 (35歳～)。

粉塵抗原曝露歴：コバルト，炭化タングステン。

喫煙歴：20本/日 (20～35歳)。

現病歴：20歳時に超硬合金肺と診断，プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 内服にて症状改善を認めたが4年後に中止した。35歳時に症状再燃を認め PSL 40 mg/日 で内服治療を再開，40歳時に糖尿病悪化しインスリン治療導入された。肺病変進行のため41歳時に免疫抑制剤としてタクロリムス (tacrolimus: TAC) 2 mg/日追加，43歳時には PSL 50 mg/日へ増量し在宅酸素療法導入となった。今回44歳時，両側前腕および前胸部に多発皮下結節が出現し，肺陰影と呼吸困難の増強のため入院となった。

入院時身体所見：身長175.8 cm，体重95.8 kg，body mass index (BMI) 31.0 kg/m<sup>2</sup>，体温37.0℃，血圧119/74 mmHg，脈拍110/min・整，呼吸数22/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 92% (酸素5 L/min)，呼吸音は両側背部で軽度の fine crackles を聴取した。右前胸部に小結節の集簇を触知，腹部に色素沈着あり，両前腕に2～3 cm 径の発赤，結節あり，四肢浮腫なし，ばち指なし。

画像所見：入院時胸部 X 線写真 (図1) では容積減少を認め，びまん性すりガラス陰影と左中下肺野優位に浸潤影を認めた。胸部単純 CT (図2) では超硬合金肺によるびまん性すりガラス影，網状影に加え，右下葉背側や左下葉底部に新たな浸潤影を認めた。

入院時検査所見：末梢白血球数4,700/μl，好中球分画88.9%と上昇しリンパ球分画は2.1%と低下していた。CD4 陽性リンパ球数は12/μlと著減していたが，HIVは陰性であった。C反応性蛋白 (CRP) 4.09 mg/dl，血沈1

連絡先：興枙 博次

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 24 Dec 2015/Accepted 11 Apr 2016)

時間値 88 mm と亢進し軽度の貧血を認めた。KL-6 は 1,082 U/ml と上昇していた。IgG は 332 mg/dl と低下、血清アスペルギルス抗原は 2.2 と上昇、TAC 血中濃度は 9.4 ng/ml と至適範囲であった。皮膚生検組織にて好中球、組織球の浸潤性炎症像と多数の抗酸菌 (図 3) が認められた。

入院後経過：皮膚組織のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) にて *M. intracellulare* が同定され、皮膚病変は同菌感染



図 1 入院時胸部 X 線写真。両側肺のびまん性すりガラス陰影、網状陰影と容積減少を背景に、左下肺野に air bronchogram を伴う浸潤影を認める。

によるものと判明した。喀痰の抗酸菌塗抹検査 (蛍光染色：集菌法) にて 3+、培養 (小川培地) にて 50~100 コロニーの排菌を認めた。さらに尿、血液の培養でも同菌が陽性となり播種性 *M. intracellulare* 症の確定に至った。

入院翌日よりクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 800 mg/日、リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg/日およびエタンブトール (ethambutol : EB) 750 mg/日の 3 剤併用療法を開始した。これらの抗 *M. intracellulare* 薬開始 4 日目には TAC 血中トラフ濃度 4.4 ng/ml と至適濃度からの低下が確認され、以降 TAC の薬物血中濃度モニタリング (TDM) にて用量調整し 7 mg/日にて至適濃度となった。TAC 血中濃度低下と同時期に倦怠感、呼吸困難の増強および低血糖発作も頻発した。RFP による PSL の作用減弱と考え、PSL 増量を試みたところ上記症状の改善を認め、維持量を 2 倍の 100 mg/日に増量して自覚症状の安定を得た。薬剤感受性試験の結果、同定された *M. intracellulare* は CAM, RFP, EB に感受性であった。治療後の培養検査陰性化は血液で 6 週間後、喀痰および尿で 12 週間後に得られた。皮下結節の消滅および呼吸状態の安定化も得られたため入院 95 日目に自宅退院とした。入院 4 ヶ月後の胸部単純 CT (図 2) では肺浸潤影も改善していた。

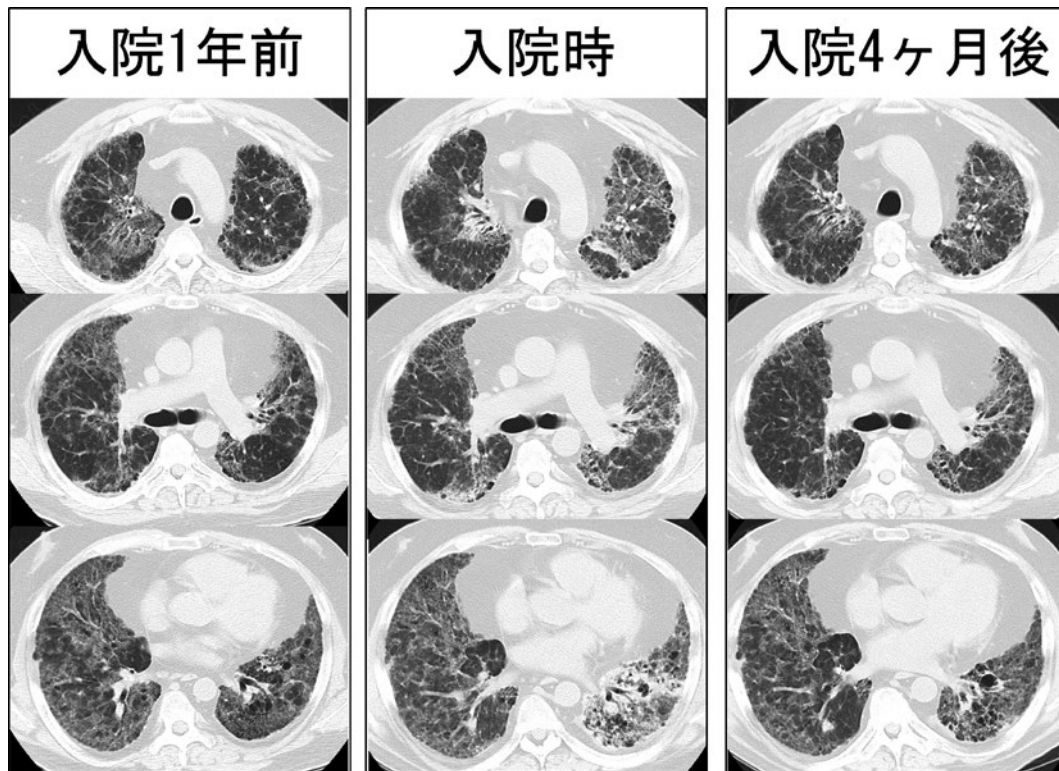


図 2 胸部単純 CT (肺野条件)。入院 1 年前：超硬合金肺による両側びまん性肺野濃度上昇および網状陰影を認める。入院時：右下葉背側や左下葉底部に新たな浸潤影の出現を認める。入院 4 ヶ月後：入院時に認めた浸潤影は改善している。



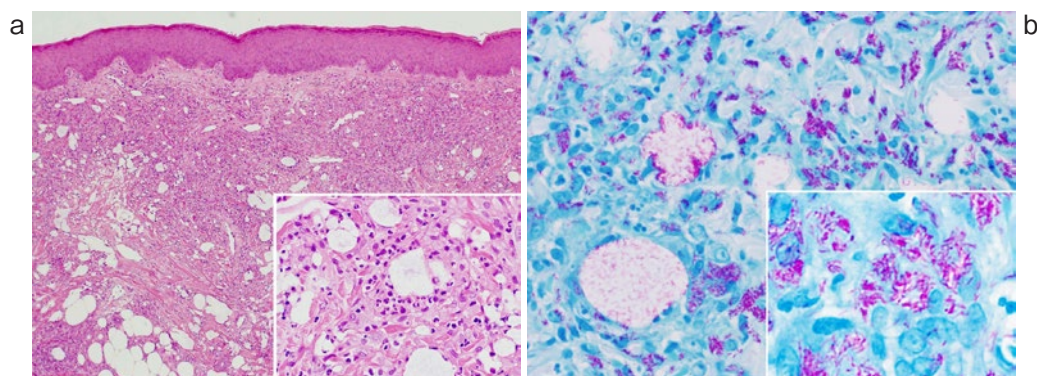


図3 皮膚病変の組織所見。(a) Hematoxylin-eosin (HE) 染色。真皮～皮下脂肪織の深さに多数の好中球や組織球系細胞の集簇，小血管の増生を伴う肉芽組織の形成，脂肪壊死，線維化を認める。肉芽腫の形成は認めない。(b) Ziehl-Neelsen 染色。病変部位に一致して多数の抗酸菌を認める。

## 考 察

本症例は，重症超硬合金肺の治療のため長期間のステロイド，免疫抑制剤の服用，糖尿病合併の患者に発症した播種性 NTM 症である。

超硬合金肺は，炭化タンゲステンとコバルトの合金である超硬合金の製造・加工で生じる粉塵の吸入による職業性肺疾患であり<sup>2)</sup>，本症例では 35 歳時に気管支肺胞洗浄液の元素分析を含む解析を行い，その詳細を報告した<sup>3)</sup>。

播種性 NTM 症は全身の諸臓器に NTM が播種したまれな病型であり，確定診断には血液，骨髓，または肝臓など無菌部位からの抗酸菌培養陽性や多発性の皮膚病変の存在が重要な所見となる<sup>4)</sup>。本症例では多発性皮膚病変からの *M. intracellulare* 検出を契機に，血液，喀痰，尿でも同一菌種が同定されたことから確定診断に至った。

従来，播種性 NTM 症は主に AIDS 発症者の疾患とされていたが，近年では血液悪性疾患，先天的免疫異常，免疫抑制療法中の患者など HIV 非感染者での発症報告もみられる<sup>4)~6)</sup>。AIDS 患者では CD4 陽性リンパ球数 50/ $\mu$ l 以下が発症リスクとされ，原因菌はほとんどが *Mycobacterium avium* complex (MAC) とされる<sup>1)</sup>。一方，HIV 非感染者の播種性 NTM 症では *Mycobacterium chelonae*，*Mycobacterium kansasii*，*Mycobacterium abscessus* など MAC 以外の菌種によるものもみられ<sup>1)4)</sup>，リスク因子として抗 INF- $\gamma$  中和自己抗体なども報告されている<sup>7)</sup>。本症例では，末梢血 CD4 陽性リンパ球数が 12/ $\mu$ l と著減し，長期ステロイド投与と免疫抑制剤の併用による高度の細胞性免疫不全が播種性 NTM 症発症の主因と考えた。

感染経路は AIDS 患者では 90% 以上が経腸感染であるのに対し<sup>8)</sup>，非 AIDS 症例の播種性 MAC 症では，肺と骨

髓の有病率が高い<sup>9)</sup>。本症例では播種性 NTM 症診断時に新たな肺浸潤影の出現と喀痰の *M. intracellulare* 塗抹培養陽性を認めており，肺病変が先行し血行性に播種性病変をきたした可能性が高いと考えられた。

本症例では播種性 *M. intracellulare* 症と超硬合金肺の治療薬における薬物相互作用も重要な問題であった。PSL，TAC の代謝はいずれもチトクローム p450 3A4 (CYP3A4) に依存している<sup>10)11)</sup>。CYP3A4 に関して RFP は酵素誘導による血中濃度低下作用<sup>10)</sup>，CAM は酵素阻害による血中濃度上昇作用<sup>11)</sup>を有する。また，CAM の代謝も CYP3A4 依存性であり，RFP と CAM の併用では RFP の CYP3A4 酵素誘導の影響により CAM の血中濃度が低下する<sup>12)</sup>。実際，本症例においては治療開始前と比較し PSL は 2 倍，TAC は 3.5 倍の投与量を要し，作用減弱による徴候は治療開始数日と比較的短期間で出現した。PSL は RFP 併用により有効量が半減するとされ<sup>13)14)</sup>，TAC についての報告が少ないが RFP，CAM 併用治療で血中濃度低下を呈したとする報告がある<sup>15)</sup>。これらの知見もあわせると，臨床的には RFP による CYP3A4 酵素誘導作用の影響をより強く受けることが示唆される。したがって CYP3A4 依存性代謝のステロイド剤，免疫抑制剤投与中の患者に RFP，CAM を含む NTM 症治療を実施する場合には TDM の活用に加え，患者の全身状態や血糖値等を注意深く観察し，用量調整に工夫をしない。

本症例の播種性 *M. intracellulare* 症に対する治療期間は 2 年以上の長期にわたることを予想していたが，転院先で尿路感染からの敗血症性ショックで死亡となった。この間，*M. intracellulare* 症の再発はなかったが，免疫不全が一般細菌による敗血症を誘導したと予測された。

今回我々は，重症超硬合金肺の治療のため長期間にわたり多量のステロイド，免疫抑制剤を服用している患者

に発症した播種性 NTM 症の 1 例を経験した。高度の免疫不全患者においては播種性 NTM 症も鑑別に重要な疾患と考えられた。また、NTM 症治療薬、特に RFP の使用においてはステロイド、免疫抑制剤の用量調整を必要とすることから、全身状態の観察による病態の把握や TDM の活用を含めた薬物動態の推測が重要と考えられた。

本稿の要旨は第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (2015 年 10 月, 奈良) において発表した。

著者の COI 開示 (conflicts of interest): 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) Bech AO, et al. Hard metal disease. *Br J Ind Med* 1962; 19: 239-52.
- 3) 坂本 理, 他. 慢性過敏性肺炎の病態を呈した超硬合金肺の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 535-41.
- 4) Chou CH, et al. Clinical features and outcomes of disseminated infections caused by non-tuberculous mycobacteria in a university hospital in Taiwan, 2004-2008. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 8-14.
- 5) 香川友祐, 他. 骨髄異形成症候群患者に合併した *Mycobacterium intracellulare* による播種性非結核性抗酸菌症. *結核* 2015; 90: 425-30.
- 6) Altare F, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 413-7.
- 7) Tanaka Y, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with autoantibody to interferon- $\gamma$ . *Intern Med* 2007; 46: 1005-9.
- 8) Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 3): S461-5.
- 9) 日比谷健司, 他. *Mycobacterium avium* complex 感染症の病態と進展機序. *結核* 2007; 82: 903-18.
- 10) Zhang ZY, et al. Biotransformation and in vitro assessment of metabolism-associated drug-drug interaction for CRx-102, a novel combination drug candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 200-9.
- 11) Christians U, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-51.
- 12) 滝 久司, 他. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療に用いる rifampicin と clarithromycin が示す薬物相互作用の検討. *結核* 2007; 82: 641-6.
- 13) McAllister WA, et al. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J* 1983; 286: 923-5.
- 14) 篠田千恵, 他. リファンピシン投与がステロイド抵抗性を招いたと考えられた肺結核合併多発性筋炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 955-60.
- 15) Bhaloo S, et al. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report. *Transplant Proc* 2003; 35: 2449-51.

## Abstract

**A case of disseminated nontuberculous mycobacteriosis in immunodeficiency due to treatment of severe hard metal lung**

Kazuaki Sugahara, Shinichiro Okamoto, Susumu Hirosako,  
Hidenori Ichiyasu, Kazuhiko Fujii and Hirotsugu Kohroggi  
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

A 44-year-old man with a 24-year history of hard metal lung developed multiple subcutaneous nodules. He was initially treated with prednisolone for 4 years. Then at the age of 35 he was administered prednisolone 40 mg/day for relapse of the disease, followed by immunosuppressant tacrolimus and insulin for steroid-induced diabetes. At the age of 43, he was administered long-term oxygen therapy and prednisolone was increased to 50 mg/day. A biopsy of the subcutaneous nodule revealed infiltration of neutrophils and histiocytes and numerous acid-fast bacilli that were identified as *Mycobacterium intracellulare* by PCR, but neither Langhans giant cells nor epithelioid granulomas were found. A positive culture of *M. intracellulare* from sputa, blood, and urine confirmed the diagnosis of disseminated nontuberculous mycobacteriosis. His peripheral CD4 lymphocyte count was 12/ $\mu$ l. Shortly after administration of rifampicin, ethambutol, and clarithromycin, corticosteroid withdrawal syndrome and a decrease in tacrolimus concentration were observed. We increased the dose of prednisolone and tacrolimus to 2-fold and 3.5-fold, respectively. These pharmacological events probably resulted from CYP3A4 induction by rifampicin, in spite of the inhibition CYP3A4 by clarithromycin. Furthermore, rifampicin may decrease the blood concentration of clarithromycin. Finally, the disappearance of subcutaneous nodules and the clearance of *M. intracellulare* from sputa, blood, and urine cultures were obtained within 3 months.