

●症 例

肺癌腫瘍内部に *Mycobacterium abscessus* が感染した1剖検例

関谷 宗之^a 一色 琢磨^a 佐野 剛^a
 定本 聡太^b 澁谷 和俊^b 本間 栄^c

要旨：症例は68歳男性。原発性肺癌の診断で化学療法を施行中に左気胸と *Mycobacterium abscessus* complexによる胸膜炎を認めた。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 (imipenem/cilastatin : IPM/CS) による治療で一時的に改善を認めたが、その後同菌による肺感染の再増悪を認め死亡した。剖検所見で、腫瘍内部と胸腔内肺外結節部に肉芽腫性病変の形成と抗酸菌の存在を確認した。腫瘍内部に同菌が感染し、気胸を契機に胸腔内に穿破した症例は稀であると考え、考察を加えて報告する。

キーワード：非結核性抗酸菌症 (NTM症), *Mycobacterium abscessus* complex, 肺癌, 胸膜炎
 Nontuberculous mycobacteriosis, Lung cancer, Pleuritis

緒 言

Mycobacterium abscessus complexは *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii*の3亜種からなり、Runyon分類でIV群菌・迅速発育菌群に分類される¹⁾。主に皮膚や軟部組織病変の原因菌として知られているが、近年は肺感染症の報告が増加している。肺感染症として成立すると菌の根絶は困難とされ、非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) のなかでは最も難治である²⁾。 *M. abscessus* 肺感染症は、基礎疾患として肺結核や他のNTM症、気管支拡張などの慢性肺疾患が多いとされているが、稀なものとしては反復する嘔吐を伴う胃食道疾患やリポイド肺炎、嚢胞性線維症などがある³⁾。肺癌化学療法中にNTM症が発症した報告が散見されるが⁴⁾⁵⁾、悪性腫瘍にNTM症が合併する原因としては、担瘤状態による細胞性免疫の低下や抗癌剤による免疫能の低下などが考えられている⁶⁾。今回、肺癌化学療法中に *M. abscessus* complexが腫瘍内部に感染後、気胸によって胸腔内に穿破し胸膜炎を発症したと考えられる1例を経験したので剖検所見を含め報告する。

症 例

患者：68歳、男性。

主訴：発熱、労作時呼吸困難。

現病歴：20XX-1年11月に乾性咳嗽を主訴に当院を受診した。胸部CTで左下葉S⁶にニボー像と壁肥厚を伴う空洞性腫瘤を指摘され (Fig. 1A)、気管支鏡検査で原発性肺癌 (扁平上皮癌, cT2bN2M0, stage IIIA) と診断された。外科的治療が検討されたが、間質性肺炎 [usual interstitial pneumonia (UIP) pattern] の合併を認め手術のリスクが高いこと、肺癌の胸膜浸潤の可能性も否定できないことから根治的な切除は困難であると判断され、化学療法を施行する方針とされた。カルボプラチン (carboplatin) + アルブミン懸濁型パクリタキセル (nanoparticle albumin-bound-paclitaxel) による化学療法が20XX年1月より開始され、2コース投与後の胸部CTでは空洞壁は菲薄化し、腫瘤径も縮小した (Fig. 1B)。しかし、4コース投与後24日目から発熱と咳嗽を認め、労作時呼吸困難を伴うようになったため、精査加療目的に20XX年5月に入院となった。

既往歴：57歳；大腸癌手術, 67歳；両下肢閉塞性動脈硬化症。

喫煙歴：20本/日×40年間 (27~67歳)。

入院時身体所見：身長167.5cm, 体重55.8kg, 体温38.4℃, 脈拍100回/分・整, 呼吸数18回/分, 血圧150/76mmHg, SpO₂ 96% (室内気)。眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節腫大なし。胸部聴診上, 呼吸音は左で減弱, 両側背下部でfine crackles聴取, 心音は異常な

連絡先：関谷 宗之

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

^a 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

^b 同 病理診断科

^c 東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座
 (E-mail: muneyuki.sekiya@med.toho-u.ac.jp)

(Received 14 May 2020/Accepted 20 Aug 2020)

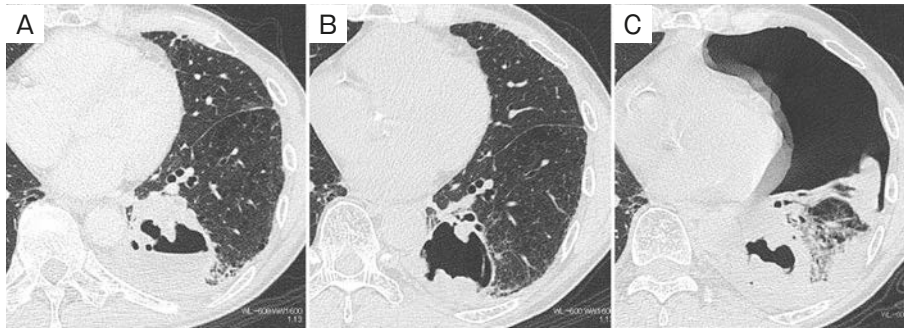


Fig. 1 Computed tomography (CT) images of the left lung. (A) A mass with a cavity in the left lung upon diagnosis of lung cancer. (B) After two cycles of chemotherapy, thickening of the wall of the cancer had improved. (C) The left lung exhibited pneumothorax on admission; thickening of the wall of the mass had worsened.

Table 1 Laboratory findings on admission

Biochemistry		Hematology		Pleural effusion	
Na	131 mmol/L	WBC	6,000 / μ L	TP	4.4 g/dL
K	3.4 mmol/L	Lymph	18%	Alb	2.0 g/dL
Cl	94 mmol/L	Mono	7%	LDH	2,205 U/L
TP	7.6 g/dL	Neut	75%	Glu	46 mg/dL
Alb	3.2 g/dL	RBC	2.09×10^6 / μ L	WBC	1,200 / μ L
T-bil	0.4 mg/dL	Hb	7.3 g/dL	Neut	95%
BUN	12 mg/dL	Ht	21%	Lymph	4%
Cr	0.61 mg/dL	Plt	10.3×10^4 / μ L	Others	1%
AST	43 U/L	Serology		Cytology	class II
ALT	32 U/L	CRP	27.8 mg/dL	Tbc-PCR	(-)
LDH	246 U/L	Procalcitonin	0.322 ng/mL	MAC-PCR	(-)
γ -GTP	85 U/L	CEA	2.9 ng/mL	Bacterial	(-)
Arterial blood gas (room air)		SLX	48.7 U/mL	Acid-fast bacilli	
pH	7.441	SCC	1.0 ng/mL	Smear	(-)
PaCO ₂	34.9 Torr	CYFRA	2.1 ng/mL	Culture	(++)
PaO ₂	63.8 Torr	KL-6	942 U/mL		<i>Mycobacterium abscessus</i>
HCO ₃ ⁻	23.4 mmol/L	SP-D	155 ng/mL		
BE	-0.1 mmol/L	T-SPOT.TB	(-)		
A-aDO ₂	42.3 Torr	Anti-MAC antibody	(-)		

MAC: *Mycobacterium avium* complex.

し。下肢浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査では、CRPの上昇と貧血、軽度のアルブミン低下、電解質異常、肝機能障害を認めた。T-SPOT.TBおよび抗MAC抗体は陰性であった。動脈血液ガス分析ではPaO₂の低下、A-aDO₂の開大を認めた (Table 1)。胸部CTでは左気胸と左胸水を認め、左下葉S⁶腫瘍の空洞壁肥厚の増悪を認めた (Fig. 1C)。

臨床経過：入院後、左胸腔にドレーンを挿入し気胸は速やかに改善した。ドレーンからの排液は混濁した血性胸水で、Lightの基準で滲出性胸水であり、好中球優位の白血球分画を認めた (Table 1)。胸水中の一般細菌培養、抗酸菌塗抹は陰性であったが、抗酸菌培養およびDNA-

DNA hybridization (DDH) 法にて *M. abscessus* complex が同定され、同菌による胸膜炎と診断し、抗菌薬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 (imipenem/cilastatin : IPM/CS) による治療を開始した。胸水は減少傾向を示し炎症所見の改善を認めたため、胸腔ドレーンを抜去した。3剤による抗菌薬治療を1ヶ月入院で行い、その後本人の希望により外来で1ヶ月間さらに継続していたが、発熱とCRPの再上昇を認めたため20XX年8月に再入院となった。胸部CTで肺癌原発巣の増大を認めたものの、新規肺炎像の出現や気胸再発などの所見はなく、*M. abscessus* complexによる肺感染の増

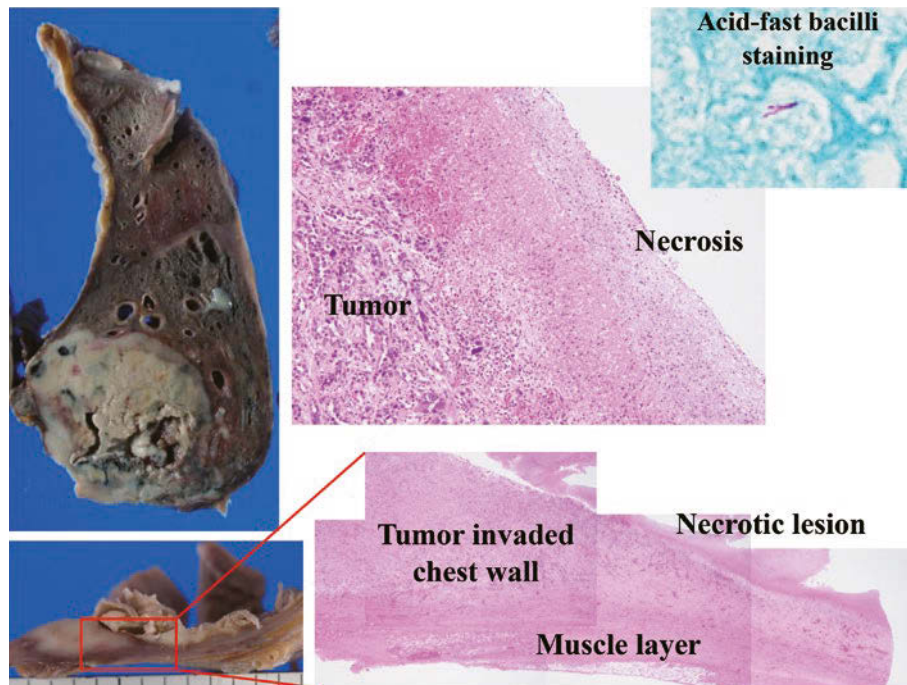


Fig. 2 Pathological findings for the left lower lung. Granulomatous lesions and necrosis were detected inside the tumor, by hematoxylin-eosin (HE) staining. Epithelioid cells lined the necrotic area and formed granulomas. Staining for acid-fast bacilli showed a few acid-fast-positive bacilli in the tumors.

悪を疑い、3剤による抗菌薬治療を継続し経過をみた。呼吸状態は安定していたが発熱は遷延し、第12病日に両側肺野のすりガラス影、胸水貯留を認め呼吸状態の悪化を認めた。抗菌薬を変更し利尿薬による治療を行ったもののさらなる呼吸不全の増悪を認め、第20病日に死亡し、剖検を行った。

剖検所見：両肺の重量は増加しており、器質化を伴う気管支肺炎と肺うっ血水腫を認め、全肺葉での気腫性変化および肺底部には蜂巢肺を形成するUIP patternの間質性肺炎像を認めた。器質化を伴う肺炎像周囲には広範に好中球浸潤を認め、一部びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) の所見も認めた。左下葉に壁側胸膜と横隔膜に直接浸潤する灰白色調の腫瘤を認め、両肺実質内および左上葉腹側部にも灰白色調の結節を認めた。組織学的に左下葉腫瘤は腫瘍細胞が角化を伴う充実性増殖を示す扁平上皮癌の所見であった。扁平上皮癌は同側や対側の肺内に転移しており、肝臓や副腎、全身のリンパ節などへの転移も認められた。腫瘍内部の壊死周囲には類上皮細胞が柵状配列する肉芽腫性病変を認め、壊死内部からは抗酸菌染色にて少数の抗酸菌を認めた (Fig. 2)。左上葉腹側部の結節は、弾性線維染色を併用した組織学的な検討で臓側胸膜弾性板の外側に位置する肺外の病変であり、類上皮細胞が壊死を取り囲むように肉芽腫性病変を形成していた。抗酸菌染色で壊死内部

には少数の抗酸菌が認められた (Fig. 3)。

考 察

本症例は肺癌治療中に気胸を発症し、さらに *M. abscessus* complex による肺感染および胸膜炎を合併し、治療に難渋した1例であった。

NTMによる胸膜炎は頻度が低いとされており、わが国での報告では発症頻度は3~6%とされ、さらにNTM胸膜炎に気胸を合併した胸水貯留例は0.7~4.3%と稀である⁷⁾⁸⁾。肺NTM症に伴う胸膜炎は、感染部位からの胸腔内への直接的な浸潤や気胸による穿破、また治療による肉芽腫の退縮過程に生じる胸膜下結合織の脆弱化に細菌感染が併発して発症することが報告されている。また、NTM症自体ではなくプラの破裂や気管支拡張、間質性肺炎などの既存の肺病変を契機に発症する場合もあり、その発症機序は多彩である⁸⁾⁹⁾。

本症例では、肺癌を診断した際の気管支鏡検査では腫瘍周囲の気管支洗浄液の抗酸菌培養は陰性であり、胸部CTでもNTMの感染を疑うような所見も認められなかったため、抗癌剤による治療開始後に肺癌の空洞内壊死部に経気道的に *M. abscessus* complex が感染したと推測された。また、剖検所見で肺癌自体が臓側胸膜に浸潤し、肺外にも肉芽腫性病変が形成していたことから、臓側胸膜に浸潤していた腫瘍が抗癌剤の投与により縮小し、そ

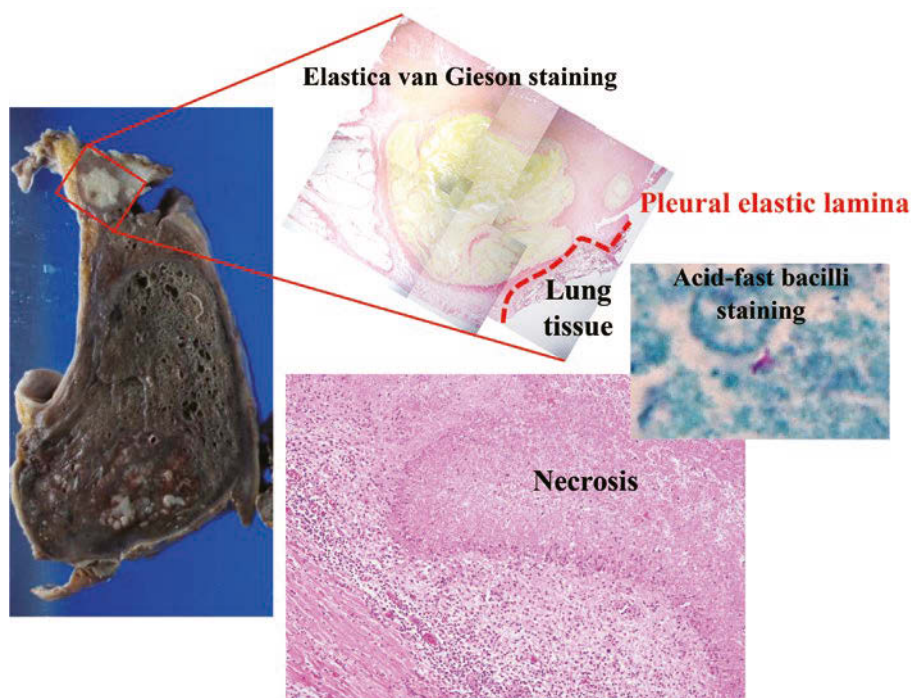


Fig. 3 Pathological findings for the nodular lesion in the left upper lung. Elastica van Gieson staining revealed a suspected extrapulmonary lesion outside the pleural elastic lamina. HE staining revealed granulomatous lesions around the necrotic area and a few acid-fast-positive bacilli were present inside the nodule. These findings were similar to those for the mass in the left lower lung.

れに伴い臓側胸膜が破綻したことによって気胸を発症し、腫瘍壊死部に感染していた *M. abscessus* complex が胸膜の瘻孔を通して胸腔内に穿破し胸膜炎を発症したと考えられた。肺癌の腫瘍壊死部に *M. abscessus* complex が感染し胸腔内に穿破した症例は、我々が検索した限りでは認められず、貴重な症例と考えられた。

ATS/IDSA ガイドライン¹⁰⁾ は *M. abscessus* 感染症に対する有効な治療薬について言及しているが、薬剤感受性に準拠し経口薬のみならず注射薬を併用しても現時点では治癒可能な信頼できる化学療法レジメンはないとしている。わが国では経口マクロライド系薬を基本とし、アミノグリコシド系薬とカルバペネム系薬の点滴を2~4ヶ月併用し、その後は経口ニューキノロン系薬や経口ペネム系薬の併用が行われている¹¹⁾。本症例でもCAM, AMK, IPM/CSによる治療を2ヶ月以上継続し、剖検所見では抗酸菌が残存していたものの少数であったため、*M. abscessus* complex の感染は制御できていたと考えられた。また、肺癌に対する抗癌剤治療は中断され、剖検所見で肺癌の進行および全身への転移を認めていたものの癌性リンパ管症には至っておらず直接的な死因ではなかったと考えられる。肺内に広範な好中球浸潤を認め、著明な肺うっ血を認めたが、虚血性心疾患などの心原性肺水腫を疑う所見を認めず、細菌性肺炎の合併および肺

性心や急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) の発症が最終的な死因であったと推察した。

肺癌治療中に *M. abscessus* 肺感染症が合併した場合には、ともに難治性疾患であるため治療が困難であり、今後の症例蓄積と治療法のさらなる検討が必要である。

本症例の要旨は第149回東邦医学会例会 (2017年2月、東京) にて発表した。

引用文献

- 1) Lee MR, et al. *Mycobacterium abscessus* complex infections in humans. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1638-46.
- 2) 倉島篤行. 稀な非結核性抗酸菌の臨床的意義. *呼吸* 2012 ; 31 : 131-40.
- 3) Griffith DE, et al. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-8.
- 4) 松本亜紀, 他. 非小細胞肺癌化学療法中に空洞性病変で発症した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium intracellulare*) の1例. *日呼吸会誌* 2010 ; 48 : 609-13.
- 5) 田代宏樹, 他. 肺癌化学療法中に発症した *Mycobac-*

- terium fortuitum* 肺感染の1例. 日呼吸会誌 2014 ; 3 : 438-41.
- 6) Jacobson K, et al. Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 615-21.
- 7) 市木 拓, 他. 胸膜炎を合併した肺非結核性抗酸菌症の検討. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 885-9.
- 8) 佐渡紀克, 他. 肺非結核性抗酸菌症に合併した胸膜炎の臨床的検討. 結核 2014 ; 89 : 821-4.
- 9) 宮腰 純, 他. *M. avium* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* の重複感染治療後に生じた難治性気胸の1例. 結核 2019 ; 94 : 413-7.
- 10) 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.
- 11) 日本結核病学会. 非結核性抗酸菌症 診療マニュアル. 2015 ; 97.

Abstract

An autopsy case of *Mycobacterium abscessus* complex infection of necrotic tissue inside a lung cancer tumor

Muneyuki Sekiya^a, Takuma Isshiki^a, Go Sano^a,
Sota Sadamoto^b, Kazutoshi Shibuya^b and Sakae Homma^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

^bDepartment of Diagnostic Pathology, Toho University Omori Medical Center

^cDepartment of Advanced and Integrated Interstitial Lung Diseases Research,
School of Medicine, Toho University

A 68-year-old man with lung cancer was admitted to our hospital for treatment of left pneumothorax and pleural effusion. *Mycobacterium abscessus* complex detected in pleural effusion was treated with clarithromycin, amikacin, and imipenem/cilastatin. The patient died of respiratory failure 3 months after the start of antibiotic treatment and an autopsy was conducted. Lung specimens showed the formation of epithelioid cell granuloma. In addition, acid-fast bacilli were present in necrotic tissue inside the cancer and in nodules of the pleural cavity, outside the lung. Autopsy findings indicated that *M. abscessus* complex first infected the necrotic tissue inside the lung cancer and then spread to the pleural cavity after development of pneumothorax.