

●症 例

多剤併用療法を行った *Mycobacterium intracellulare* と *M. abscessus* subsp. *abscessus* の重複感染例

尾下 豪人 井上亜沙美 佐野 由佳
吉岡 宏治 池上 靖彦 山岡 直樹

要旨：症例は59歳女性。下気道検体から *Mycobacterium intracellulare* と *M. abscessus* subsp. *abscessus* が検出された。重複感染と考え、イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IMP/CS), アミカシン (amikacin : AMK), アジスロマイシン (azithromycin : AZM), エタンブトール (ethambutol : EB), シタフロキサシン (sitafloxacin : STFX), クロファジミン (clofazimine : CLF) を投与したところ、画像所見の改善が得られた。その後はAMK点滴と内服抗菌薬を継続した。非結核性抗酸菌の重複感染例の管理は臨床課題であり、治療法の選択には薬剤感受性試験が重要である。

キーワード：非結核性抗酸菌, 重複感染, 薬剤感受性試験

Non-tuberculous mycobacteria (NTM), Mixed infection, Drug susceptibility test

緒 言

わが国では非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria : NTM) による肺感染症 (肺NTM症) の罹患者数, 死亡者数が増加している¹⁾²⁾。 *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare* による肺 *M. avium* complex (MAC) 症が80%以上を占めているが³⁾, 近年は迅速発育菌である *M. abscessus* の発症例が増加している³⁾。

MACと *M. abscessus* は重複感染や菌交代を起し得る^{4)~6)}。我々は *M. intracellulare* と *M. abscessus* subsp. *abscessus* の重複感染例に対して多剤併用療法を行ったため詳細を報告する。

症 例

患者：59歳, 女性。

主訴：咳嗽, 微熱。

現病歴：数年前から咳嗽を自覚していた。健診の胸部単純X線写真で異常を指摘されてA医院を受診し, 胸部CTで両肺に斑状コンソリデーション, 粒状影, 気管支拡張像を指摘された。微熱も出現し, 約4ヶ月後の胸部CTで陰影の増悪を指摘されたため, 当院を紹介され, 受

診した。

併存症：気管支喘息。

家族歴：叔母が肺NTM症。

生活歴：喫煙なし。飲酒は機会飲酒。職業は経理。

身体所見：身長152cm, 体重40kg, 体温36.9℃, 血圧122/65mmHg, 脈拍90回/min・整。呼吸数18回/min, SpO₂ 98% (室内気)。胸部聴診では心雑音はなく, 呼吸音も清。腹部や四肢に異常を認めない。

血液検査所見：白血球は5,700/μL, CRPは0.18mg/dLと基準値内だったが, 血沈 (1時間値) は48mmと亢進していた。抗MAC抗体が陽性 (7.0U/mL) だった。

画像所見：胸部単純X線写真では両肺に多発する結節影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは左上葉, 右上中葉に斑状コンソリデーション, 粒状影, 気管支拡張像を認めた (Fig. 2)。

臨床経過：画像所見や抗MAC抗体陽性から肺MAC症を疑ったが, 良質な喀痰の採取が困難だったため, 気管支鏡検査を施行した。右肺のB³aおよびB⁵, 左肺のB⁵に貯留した白色粘稠痰を吸引回収した後, 擦過と気管支洗浄を行った。検査後に合併症を認めなかった。気管支内痰, 気管支洗浄液の抗酸菌塗抹が陽性であり, *M. intracellulare* のPCR検査が陽性だった。抗酸菌培養 (小川培地) では7日後に発育を認め, 質量分析で *M. abscessus* と判定された (後日 *M. abscessus* subsp. *abscessus* と同定)。また, 培養6週目に別コロニーの発育も認め, *M. intracellulare* と判定された。 *M. abscessus* のプロスミックRGMによる薬剤感受性試験の結果を Table 1 に示す。

連絡先：尾下 豪人

〒730-0822 広島県広島市中区吉島東3-2-33

国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 23 Aug 2023/Accepted 15 Sep 2023)

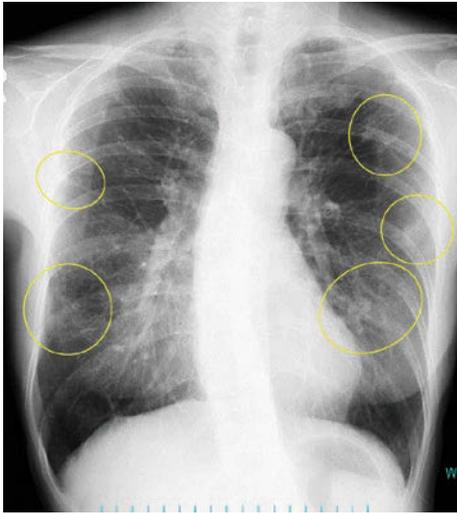


Fig. 1 Chest radiograph before treatment showed multiple nodular shadows in both lungs (yellow circles).

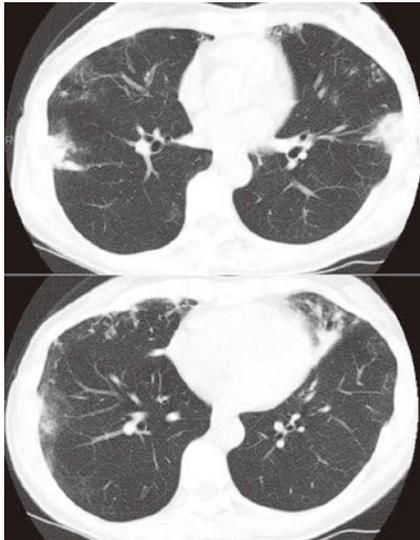


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) before treatment showed patchy consolidation, granular shadows, and bronchiectasis in both lungs.

M. intracellulare のブロスミック NTM (Middlebrook 7H9 培地) におけるクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の最小発育阻止濃度は $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ だった。患者が治療を希望したため、気管支鏡検査から約4ヶ月後に入院とした。イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IMP/CS), アミカシン (amikacin : AMK) の点滴投与, アジスロマイシン (azithromycin : AZM), エタンブトール (ethambutol : EB), シタフロキサシン (sitafloxacin : STFX) の内服投与を開始し, 1週間後からクロファジミン (clofazimine : CLF) 内服も追加した (Fig. 3)。有害事象を認めず, 入院4週間後のCTでは陰

Table 1 Results of drug susceptibility test of *Mycobacterium abscessus* using BrothMIC RGM

	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Amikacin	8
Imipenem	8
Faropenem	>64
Levofloxacin	16
Azithromycin	>64
Clarithromycin	>64
Doxycycline	>16
Moxifloxacin	>8
Linezolid	32
Clofazimine	1
Sitafloxacin	2

影の消退を認めた。退院後はAMKの点滴を週2回継続しながら, AZM, EB, STFX, CLFの内服投与を継続した。退院から3ヶ月経過した現在までに胸部単純X線写真で陰影の再燃を認めず, 喀痰培養も陰性を維持している。

考 察

緩徐に増悪する肺陰影を認め, 気管支鏡検体から *M. intracellulare* と *M. abscessus* subsp. *abscessus* を検出した症例であった。重複感染と考え, 薬剤感受性試験結果を参考にした多剤併用療法を行ったところ良好な経過を得た。ただ, MAC症と *M. abscessus* 症の合併例についての過去の検討⁷⁾ では, 治療が行われた43例のうち39例 (91%) で症状および画像所見の改善が得られたものの, 喀痰培養陰性化率は *M. abscessus* subsp. *massiliense* (27/31例, 87%) に比べて *M. abscessus* subsp. *abscessus* (3/12例, 25%) では低値だったことが報告されている。

わが国からは *M. avium* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* の重複感染に対して, CAM, EB, AMK, IMP/CS を2ヶ月, 以降CAM, EB, ファロペネム (faropenem : FRPM) を投与され, 培養陰性化が得られたとの報告がある⁸⁾。一方, MACとマクロライド耐性の *M. abscessus* subsp. *abscessus* の治療例の詳細な報告は乏しい。

M. abscessus は, *abscessus*, *bolletii*, *massiliense* の3亜種に分類され, 亜種間で薬剤感受性に差異がある⁹⁾¹⁰⁾。つまり, *M. abscessus* subsp. *abscessus* はマクロライド曝露により耐性誘導遺伝子 *erm* (41) が活性化され, リボゾム上のマクロライド結合部位にメチル化が起り, マクロライドが作用点に結合できずに耐性となる¹¹⁾¹²⁾。一方, *massiliense* は *erm* に欠失があるためにマクロライド感受性となる。*M. abscessus* subsp. *abscessus* でも *erm* に点変異の起こった C28 sequevar (T28C) は *erm* が機能しないためマクロライド感受性を示す。また, MACと同様

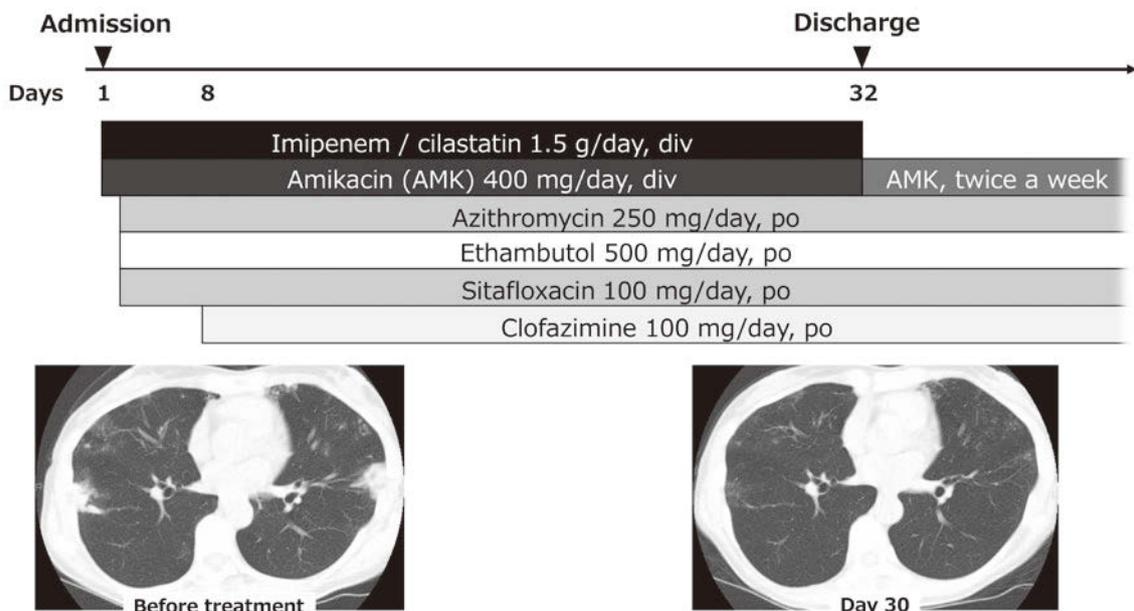


Fig. 3 Clinical course. After about 4 weeks of intensive therapy, chest CT findings showed marked disappearance of opacities. div: drip infusion in vein, po: per os.

に *M. abscessus* においても 23S rRNA (*rrl* 遺伝子) の変異による獲得耐性が生じる¹³⁾。肺 *M. abscessus* 症の治療においてはマクロライド耐性の有無が重要であり、わが国ではプロスミック RGM による評価が可能である。

2023 年の「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」¹⁴⁾ によると、マクロライド耐性の *M. abscessus* に対しては、マクロライドを有効な薬剤として含めず、AMK, IPM, CLF, STFX, リネゾリド (linezolid: LZD) などから計 4 剤以上を選択した強化療法を 4 週間以上行い、その後は AMK 点滴 (週 2~3 回) と CLF を基本とした 2 剤以上を継続することが推奨されている。本症例ではプロスミック RGM の結果を参考にして AMK, IMP/CS, CLF, STFX を投与した。

一方、肺 MAC 症に対する治療はマクロライド、EB, リファンピシン (rifampicin: RFP) の 3 剤治療が基本である。本症例では薬剤相互作用の懸念がある RFP を外した AZM, EB で治療した。肺 *M. abscessus* 症に対して投与した AMK, STFX, CLF も MAC に抗菌力を有するため、肺 MAC 症に対して十分な治療と考えられた。なお、MAC を含む遅発育菌の薬剤感受性試験については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) による標準法に準拠したプロスミック SGM がわが国で使用可能となった¹⁴⁾。本症例は同検査導入前であったため、CAM についてのみ評価可能なプロスミック NTM により検査を行った。

本症例では両菌種の同時治療を行ったが、薬剤数が多いと副作用を含めて患者への負担が大きい。高齢者など

忍容性が低い症例では、緊急性が高い菌種への治療を先行して行うことも考えるべきであろう。また、本症例で行った治療が適切なものであったのかどうかは、さらに長期の経過から慎重に評価する必要がある。肺 NTM 症の増加に伴い、重複感染例に遭遇する機会も増加すると考えられるが、その管理については未解明な点が多く、重要な臨床課題である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Namkoong H, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1116-7.
- 2) Morimoto K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1-8.
- 3) 佐々木結花. 非結核性抗酸菌症. *日内会誌* 2021; 110: 1092-8.
- 4) Furuta K, et al. 18 Cases of pulmonary *Mycobacterium abscessus*: clinical difference depending on the presence or absence of *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother* 2016; 22: 622-8.
- 5) Nei T, et al. Microbial substitution of *Mycobacterium avium-intracellulare* to *Mycobacterium abscessus* during clinical course. *J Infect Chemother* 2007; 13:

- 343-5.
- 6) 角田義弥, 他. 肺*Mycobacterium abscessus*症発症に関する臨床的検討. 結核 2016 ; 91 : 469-73.
 - 7) Shin SH, et al. Nontuberculous mycobacterial lung diseases caused by mixed infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e1105-18.
 - 8) 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.
 - 9) Koh WJ, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 405-10.
 - 10) Choi GE, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 917-25.
 - 11) Nash KA, et al. A novel gene, *erm*(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1367-76.
 - 12) 菊池 眸, 他. *Mycobacterium abscessus* complexの薬剤感受性に関する検討. 日臨微生物会誌 2021 ; 31 : 44-8.
 - 13) Maurer FP, et al. Acquisition of clarithromycin resistance mutations in the 23S rRNA gene of *Mycobacterium abscessus* in the presence of inducible *erm*(41). J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2606-11.
 - 14) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会. 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂—. 結核 2023 ; 98 : 1-11.

Abstract

A case of mixed pulmonary infection with *Mycobacterium intracellulare* and *M. abscessus* subsp. *abscessus*

Hideto Oshita, Asami Inoue, Yuka Sano, Koji Yoshioka,
Yasuhiko Ikegami and Naoki Yamaoka

Department of Respiratory Medicine, Federation of National Public Service
and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

Mycobacterium intracellulare and *M. abscessus* subsp. *abscessus* were detected in the lower respiratory tract specimen of a 59-year-old woman. She was diagnosed with a mixed infection, and treated with imipenem/cilastatin, amikacin, azithromycin, ethambutol, sitafloxacin, and clofazimine, which resulted in improvement of imaging findings. Thereafter, intravenous amikacin and oral antibacterial agents were continued. The management of patients with mixed infection of non-tuberculous mycobacteria is a clinical problem, and the results of drug susceptibility tests are important in determining treatment.