

●症 例

肺 *Mycobacterium intracellulare* 症治療中に *M. florentinum* の二次感染が疑われた1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：80歳女性が、肺 *Mycobacterium intracellulare* 症に対してクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) を含む3剤併用療法を約3年間行われたが、画像所見が悪化した。下気道検体と喀痰から、*M. florentinum* を検出し、同菌の二次感染が疑われた。アミカシン (amikacin : AMK) 点滴を追加したが、画像所見は悪化した。気管支鏡検査の所見からは excessive dynamic airway collapse が疑われ、排痰困難の要因と考えられた。

キーワード：非結核性抗酸菌, *Mycobacterium florentinum*, 二次感染, 過度の動的気道虚脱
Nontuberculous mycobacteria, Secondary infection,
Excessive dynamic airway collapse (EDAC)

緒 言

日本では非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria : NTM) による肺感染症である肺NTM症の罹患者数、死亡者数が増加している¹⁾²⁾。肺NTM症患者においては、他の病原微生物の重複感染や二次感染が起こりうる³⁾⁴⁾。我々は肺 *Mycobacterium intracellulare* 症に対する多剤併用療法中に、*M. florentinum* に二次感染したと考えられた症例を経験した。わが国初の気道検体からの *M. florentinum* 検出例であるだけでなく、肺NTM症治療中の合併感染や二次感染の重要性を示唆する症例であったため報告する。

症 例

患者：80歳，女性。

主訴：咳嗽。

現病歴：20XX-3年6月に胸部異常陰影のためA病院を受診し、気管支洗浄液から *M. intracellulare* が検出された。肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の診断でクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 600 mg/日、リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg/日、エタンブトール (ethambutol : EB) 500 mg/日が開始さ

れた。視神経炎のためEBはシタフロキサシン (sitafloxacin : STFX) 100 mg/日に変更されたが、20XX-2年4月の胸部CTで陰影の消退がみられた。その後は陰影が悪化し、20XX年4月の胸部CTで左肺舌区に空洞形成も指摘され、5月に当院を紹介され、受診した。なお、排痰困難のため過去2年間は喀痰検査が未施行だった。

既往歴：胃癌手術 (55歳時)。

アレルギー歴：なし。

生活歴：喫煙、飲酒はなし。

初診時身体所見：身長151 cm, 体重32 kg, 体温36.8°C, 血圧126/82 mmHg, 脈拍86回/分・整, 呼吸数16回/分, SpO₂ 97% (室内気)。胸部聴診では左前胸部で軽度のラ音を聴取。心雑音なし。腹部、四肢に異常所見なし。

初診時検査所見 (Table 1)：白血球数は6,000/μL, CRPは0.23 mg/dLと基準値内だった。β-D-グルカンは3.2 pg/mL未満, 抗MAC抗体は陽性 (10 U/mL以上) だった。

初診時画像所見：胸部単純X線写真では、左中肺野に粒状影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは両肺びまん性に粒状影、斑状影、気管支拡張を認め、特に左舌区には空洞形成を認めた。

臨床経過：病勢悪化の原因として、CAM耐性化や真菌感染合併などが鑑別に挙げられた。排痰不良であったため、気管支鏡検査を行ったところ、気管下部において呼吸時の膜様部膨隆によって気道が狭窄している様子が観察された (Fig. 2A)。呼吸時に気道前後径が50%以上縮小することを確認し、excessive dynamic airway collapse (EDAC) を疑った。特に左主気管支入口部にかけての狭窄が高度であり、その末梢の左上葉枝および左下葉枝に

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 25 Oct 2023/ Accepted 26 Dec 2023)

Table 1 Laboratory blood data on first visit

Hematology		Biochemistry and serology	
WBC	6,000/ μ L	TP	6.6 g/dL
Neu	55.9%	Alb	3.5 g/dL
Lym	36.8%	AST	19 U/L
Mono	5.0%	ALT	7 U/L
Eos	1.8%	LDH (IFCC)	228 U/L
Baso	0.5%	BUN	17 mg/dL
RBC	364×10^4 / μ L	Cre	0.62 mg/dL
Hb	12 g/dL	Na	139 mmol/L
Ht	37%	K	5.0 mmol/L
Plt	16.6×10^4 / μ L	Cl	104 mmol/L
ESR	39 mm/hr	HbA1c	6.6%
		CRP	0.23 mg/dL
		β -D-glucan	<3.2 pg/mL
		Anti- <i>Aspergillus</i> IgG	<1.4
		Anti-MAC ab	>10 U/mL

ESR: erythrocyte sedimentation rate.



Fig. 1 The chest radiograph at the first visit showed granular shadows in the left middle lung fields.

は多量の膿性痰貯留を認めた (Fig. 2B). 気管支内痰を吸引し、左B⁵から気管支洗浄を行った。気管支内痰および気管支洗浄液の細菌培養、真菌培養は陰性であった。抗酸菌塗抹は陽性であったが、MACのPCRは陰性であった。抗酸菌培養で検出された菌はMALDI-TOF質量分析で*M. florentinum*と同定された。BrothMIC NTMを用いた薬剤感受性試験での最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) は、CAMが $0.125 \mu\text{g/mL}$ 、RFPが $1 \mu\text{g/mL}$ 、アミカシン (amikacin: AMK) が $1 \mu\text{g/mL}$ であった。

肺*M. florentinum*症を念頭に、CAM, RFP, STFXに加えてAMK 400mg週3回点滴投与を開始した (Fig. 3)。排痰訓練後に採取した喀痰から、*M. florentinum*が再検出された。AMKを追加して3ヶ月後、胸部CTで陰影の

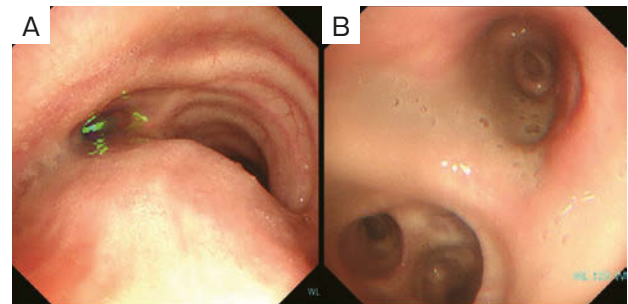


Fig. 2 Bronchoscopic findings. A reduction in the anteroposterior diameter of the trachea during expiration was observed (A). Brown sputum had accumulated in the bronchi of the left lung (B).

増悪を認めた。同日に採取した喀痰の抗酸菌培養は陰性であった。有害事象は認めなかったものの通院負担が大きく、患者の治療意欲も低下したため、AMKは中止とした。後日提出したBrothMIC SGMによる薬剤感受性試験 (Table 2) では、CAM, AMKには感受性であったが、RFPには耐性であった。感受性のあるリファブチン (rifabutin: RBT) やリネゾリド (linezolid: LZD) の使用を提案したが、希望されなかった。自宅から遠い当院への通院が困難となったため、当面は前医で治療を継続することとなった。

考 察

*M. florentinum*は2005年に報告された遅発育菌である⁵⁾。同菌感染症の臨床的特徴についての詳細な報告は乏しいが、リンパ節と滑膜からの検出例では多くの抗菌薬に耐性であること、CAMとAMKに感受性を示すことが報告されている⁶⁾⁷⁾。*M. florentinum*による肺感染症の報告は

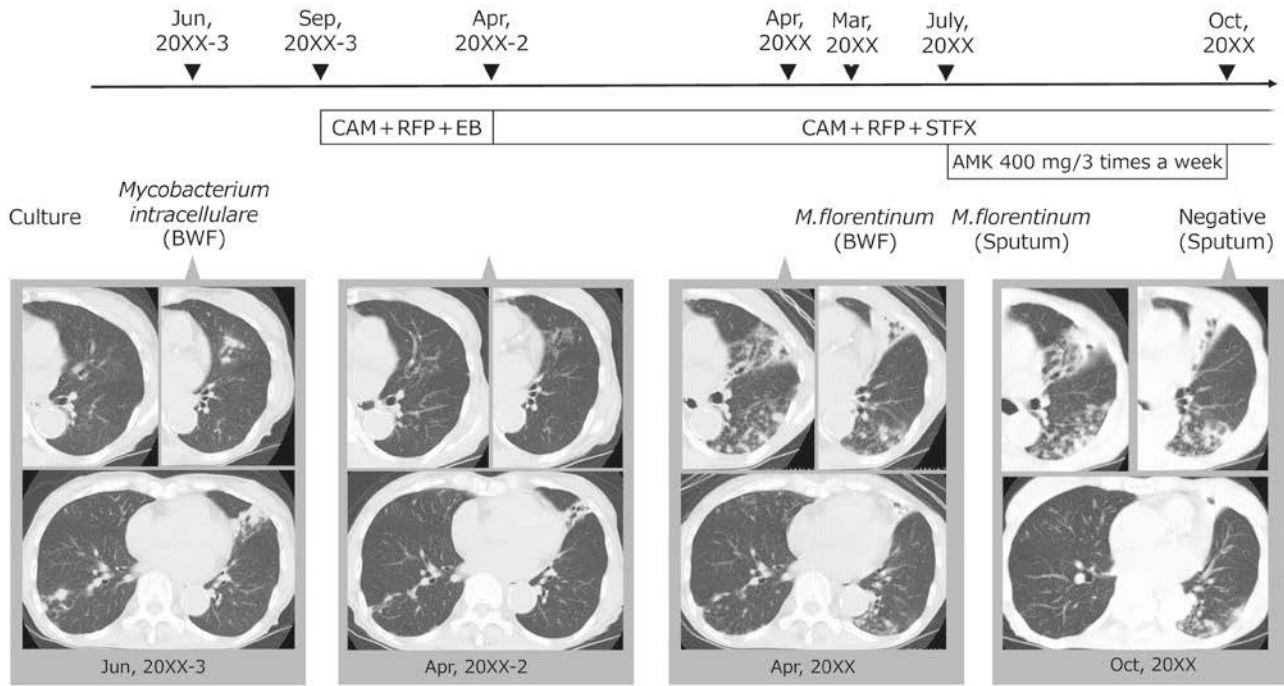


Fig. 3 Clinical course.

BWF: bronchial washing fluid, CAM: clarithromycin, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, AMK: amikacin.

Table 2 Results of drug susceptibility test of *Mycobacterium florentinum* using BrothMIC SGM

	MIC (µg/mL)	Judgement
Kanamycin	4	
Amikacin	≤8	S
Clarithromycin	0.5	S
Azithromycin	8	
Minocycline	16	R
Doxycycline	>16	R
Moxifloxacin	4	R
Sitafloxacin	>4	
Linezolid	≤2	S
Rifabutin	≤0.25	S
Rifampicin	>4	R
Ethambutol	>16	
Isoniazid	>4	

MIC: minimum inhibitory concentration. S: susceptibility, R: resistance.

稀であり、気道検体から検出されたとしても臨床的意義が乏しい症例もある⁵⁾。また、近縁の*M. lentiflavum*は水道水にも存在し、pseudo-outbreak事例が報告されている⁸⁾⁹⁾。したがって本症例でも環境からの混入の可能性を除外する必要があったが、後日喀痰から再び*M. florentinum*を検出したため、同菌による感染症と診断した。

気道破壊病変の顕著な肺NTM症患者では、気道クリアランスが低下しているため、しばしば他病原微生物の

重複感染や二次感染を起こし、それはNTM同士でも報告されている^{10)~12)}。病勢を悪化させている原因菌の特定が遅れると、適切な治療が行われず、予後が悪化する危険性がある。肺NTM症患者が病勢悪化を示したときには、他の病原微生物による感染を除外するため、気管支鏡検査を含めた検索を行う必要がある。なお、本症例がもともと気道に常在していた*M. florentinum*の菌交代症なのか、新たな二次感染なのか断定することは困難だが、同菌が気道に常在しているとは考えにくいことから、二次感染と推定した。

本症例の気管支鏡検査ではEDACが疑われた。EDACは、気管膜様部の脆弱化に伴う呼吸時の気道狭窄によって、喘鳴、呼吸困難、再発性肺炎などを生じる病態であり¹³⁾、慢性咳嗽、加齢、頻回の吸痰などが発症危険因子となる。本症例において下気道に多量の膿性痰が存在したにもかかわらず喀出不良であったのは、EDACが一因と考えられた。

本症例の薬剤感受性試験では当初BrothMIC NTMを用いたが、米国の臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) に準拠し、2023年からわが国で使用可能となったBrothMIC SGMで後日再検した。BrothMIC NTMで評価できるのはCAMの感受性のみであり、遅発育菌の薬剤感受性評価はBrothMIC SGMで今後統一される見込みである。本症例ではBrothMIC SGMでRBT, LZDが感受性を示したため、患

者の治療意欲が改善すればこれらの薬剤の使用が検討される。

既報のとおり⁶⁾⁷⁾, CAMとAMKは本症例の薬剤感受性試験でも感受性を示した。AMK追加後に培養陰性が1回だけ確認されたが、排痰困難例のため解釈が難しく、画像所見の推移からは病勢悪化が疑われた。病勢悪化の原因としては排痰困難が治癒を妨げた可能性、そもそも*M. florentinum*が薬物治療に抵抗性である可能性が考えられた。前者については、EDACだけでなく筋力低下による排痰能低下も関与したと考えている。後者については、薬剤治療反応性も含めて、同菌による肺感染症の臨床的特徴はまだ不明な点が多いため、診療経験を集積して明らかにする必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の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) Urabe N, et al. Impact of chronic co-infection in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease after treatment initiation. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 157.
- 4) Fujita K, et al. Prevalence and risk factors for chronic co-infection in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1: e000050.
- 5) Tortoli E, et al. *Mycobacterium florentinum* sp. nov., isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005; 55: 1101-6.
- 6) Syed SS, et al. Acute cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium florentinum*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1486-7.
- 7) Nukui Y, et al. Synovitis of the wrist caused by *Mycobacterium florentinum*. *Infection* 2014; 42: 437-40.
- 8) 大槻登季子, 他. 水道水を介した*M. lentiflavum*による疑似アウトブレイクへの取り組み. *結核* 2020; 95: 122.
- 9) 戸田宏文, 他. 採痰ブース内水道水を介した*Mycobacterium lentiflavum*によるPseudo-Outbreakの分子疫学的解析. *日環境感染症誌* 2013; 28: 319-24.
- 10) 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: e01105-18.
- 11) Nei T, et al. Microbial substitution of *Mycobacterium avium-intracellulare* to *Mycobacterium abscessus* during clinical course. *J Infect Chemother* 2007; 13: 343-5.
- 12) 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.
- 13) Murgu S, et al. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse. *Clin Chest Med* 2013; 34: 527-55.

Abstract

A case of secondary infection with *Mycobacterium florentinum* during treatment for pulmonary *M. intracellulare* disease

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

An 80-year-old woman was treated with three-drug combination therapy including clarithromycin for about three years for *Mycobacterium intracellulare* pulmonary disease, but her imaging findings deteriorated. *M. florentinum* was detected in a lower respiratory tract specimen and sputum, and secondary infection with *M. florentinum* was suspected. Intravenous amikacin was added, but her imaging findings worsened. Excessive dynamic airway collapse was suspected from the bronchoscopic findings and was considered to be the cause of her difficulty expectorating.