

症例報告

発熱，多発性骨病変で発症した *M. avium* complex
による全身播種型非定型抗酸菌症の1例

塚口 勝彦・三上 理一郎・伊藤 新作
沢木 政好・成田 亘啓

奈良県立医科大学第2内科

受付 昭和61年6月25日

A CASE OF GENERALIZED DISSEMINATED ATYPICAL MYCOBACTERIOSIS
CAUSED BY *M. AVIUM* COMPLEX WITH MANIFESTATION OF
FEVER AND MULTIPLE OSTEAL LESIONS

Katsuhiko TSUKAGUCHI*, Riichiro MIKAMI, Shinsaku ITO
Masayoshi SAWAKI & Nobuhiro NARITA

(Received for publication June 25, 1986)

Most of the reported cases of atypical mycobacteriosis are pulmonary narl disease, and generalized disseminated cases are very rare. We now report one case of generalized disseminated atypical mycobacteriosis caused by *M. avium* complex.

The patient was female of 49 years of age. Her symptoms were general fatigue, lumbago, slight fever, anemia and liver dysfunction. Her blood sedimentation rate and CRP were abnormally high. Judging from multiple osteal dissolution shown on her chest X-ray and chest CT film, and multiple accumulation in her osteal scintigraphic film, the case was diagnosed as osteal metastasis of malignant tumor on the beginning. The fever was considered to be caused by the tumor.

Antibiotics were given with no clinical result. Then predonisolone was administered, and was alleviated fever.

By culturing osteal tissue, *M. avium* complex was isolated, which led to a diagnosis of generalized disseminated atypical mycobacteriosis. Predonisolone was proved to be effective to improve general conditions.

Very low incidence of this type of disease makes diagnosis of the disease very difficult, and the report of this case is expected to contribute to the early diagnosis of the disease.

Key words : Disseminated atypical mycobacteriosis, *M. avium* complex, Multiple osteolytic lesion, Steroid therapy

キーワードズ : 全身播種型非定型抗酸菌症, *M. avium* complex, 多発性骨融解病変, ステロイド治療

* From the Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University 840, Shijo-cho, Kashihara-shi, Nara, Japan.

はじめに

非定型抗酸菌症の報告例の多くは、その殆どが肺感染症で、全身播種型は極めて稀である。今回私どもは、発熱、多発性骨病変で発症した、*M. avium* complex による全身播種型非定型抗酸菌症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳、女性

主訴：全身倦怠感及び発熱

既往歴：特記すべき事なし

家族歴：母、妊娠後の腎疾患。兄、胃癌で死亡。

生活歴：3年前より吉野山で“柿の葉ずし”を自家製造販売し、特にこの年の春の花見の季節は多忙を極め、睡眠時間も少なく、心労、過労がかなり強かった。喫煙、飲酒歴はない。

現病歴：昭和59年5月中旬、全身倦怠感出現したが、仕事の疲れと思い放置していた。6月になり増強、更に軽い腰痛、微熱、胸部部圧痛も出現、近医受診し、貧血、

肝機能異常、血沈亢進、CRP高値を指摘された。7月15日、某病院に入院したが、7月20日、39.4度の発熱出現、以後毎日40度に達する高熱が持続し、原因精査のため当科紹介入院となった。

入院時現症：身長155.5cm、体重49kg、比体重+2%、体温38.7度、脈拍124回/分、整、呼吸数32回/分、胸腹式、眼瞼結膜に貧血を認めたが、眼球結膜に黄染は認めず、表在リンパ節も触知しなかった。胸部では、右胸鎖関節部に圧痛を認めたが、打聴診上異常なく、腹部も異常を認めなかった。四肢には浮腫を認めた。

入院時検査所見(表1)：末血では、中等度の貧血を認め、白血球数は軽度増加していた。血沈は高度亢進し、生化学的所見では、直接ビリルビン、TTT、 γ -GTPの軽度上昇、A1-p 30.6 KAUと高度上昇、chE、Albの低下を認めた。血清学的所見では、CRP 4+、CEAの軽度上昇を認め、 γ -gIb 24.4%と上昇し、免疫グロブリンでは、IgA、IgMの軽度上昇が認められた。免疫皮膚反応は、PPD反応(±)、DNCB反応(-)で低下を認め、尿所見では軽度蛋白を検出した。血液ガス所見は、軽度の低O₂と低CO₂血症を認めた。

表1 入院時検査所見

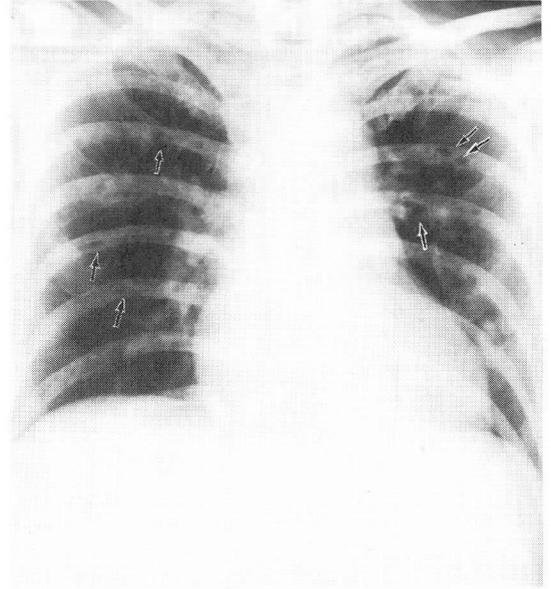
Peripheral blood		Serology	
RBC	271×10 ⁴ /mm ³	CRP	(4+)
Ht	22.7 %	LE test	(-)
Hb	6.4 g/dl	DNA test	(-)
WBC	137×10 ² /mm ³	microsome test	(-)
Stab	11 %	thyroid test	(-)
Seg	70 %	RAHA	(-)
Eosi	4 %	CEA	3.4 ng/ml
Baso	0 %	α -fetop.	1.6 ng/ml
Ly	12 %		
Mo	3 %		
Plasma	0 %		
Plt. C.	30×10 ⁴ /mm ³	Immunoglobulins	
ESR	159 mm/1h	IgA	411.4 mg/dl
		IgG	1331.7 mg/dl
		IgM	222.2 mg/dl
		IgE	59.3 U/ml
Biochemistry		Immunological skin test	
TB	1.1 mg/dl	PPD test	(±)
DB	0.9 mg/dl	DNCB test	(-)
TTT	6.3 MU		
ZTT	11.6 KU	Sputum : Pc Class II	
GOT	10 IU/l	TB Smear	(-)
GPT	9 IU/l	Culture	(-)
Al-p	30.6 KAU	Urinarysis : protein	20 mg/dl
LDH	234 IU/l	sugar	(±)
Ch-E	0.32 Δ PH	sed.	(-)
γ -GTP	76 IU/l	Feces : occult blood	(-)
T. Chol	121 mg/dl		
TG	110 mg/dl	Blood gas analysis	
BUN	15 mg/dl	Pao ₂	74.4 Torr
Cr	0.9 mg/dl	Paco ₂	31.6 Torr
Na	142 mEq/l	PH	7.484
K	4.3 mEq/l	ECG : sinus tachycardia	
Cl	104 mEq/l		
T. P.	6.3 g/dl		
Alb	2.5 g/dl		
	44.3 %		
α ₁ -gl	6.9 %		
α ₂ -gl	14.4 %		
β -gl	9.3 %		
γ -gl	24.4 %		

胸部 X 線所見 (図1): 左下肺野に結節様陰影が認められるが, CTで血管影と連絡があり, A-V shuntと判明, 他の肺野に異常影なく, 数ヶ所以上の肋骨に骨融解像 (矢印) を認める。

胸部 CT 所見: 数ヶ所の脊椎に骨融解像が認められた。図2は第IX胸椎に認められた骨融解像である。

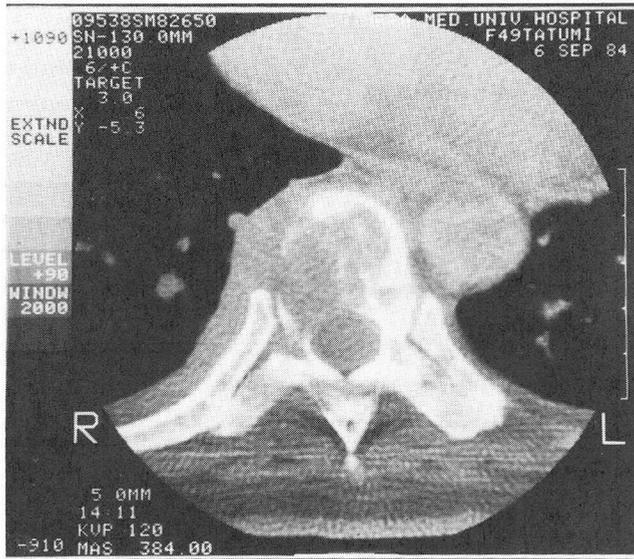
骨シンチ所見 (図3): 胸部 X 線所見, CT 所見で明らかな肋骨, 脊椎の骨融解部に相当して異常集積像が認められるが, それ以外にも, 四肢骨に多発性の円形集積像 (矢印) を認める。また頭蓋骨にも集積像が見られるが, 単純撮影では明らかではなかった。

入院後経過 (図4): 入院後40度に達する弛張熱が持続し, 血液培養は菌陰性, 喀痰, 尿路からも有意の菌検出せず, 感染熱の証明は得られなかった。胸部 X 線所見, CT 所見の骨融解像, 骨シンチ所見の多発円形集積像, また貧血の存在より, 悪性腫瘍の骨転移が最も疑われ, 発熱は腫瘍熱の可能性も考えられた。なお骨髄穿刺では異常なかった。まず抗生剤 TIPIC と SISO 使用したが解熱せず, 腫瘍熱の疑い濃厚と考え, プレドニゾロンを使用開始した。最初15mg/日投与したが完全に解熱せず, 30mg/日に増量すると完全に解熱した。白血球数, 肝機能正常値化, 血沈, CRP 改善を示したため,



矢印の部分, 他にも骨融解像を認める

図1 入院時胸部 X 線写真



椎体部に明らかな骨融解像を認める

図2 胸部 CT 写真

SISO も36日間 (計 5.4 g) で投与中止した。

一方原因精査のため, 2 回骨生検を行った。2 度目の胸椎生検で, 悪性細胞は認めなかったが, 炎症性肉芽腫の所見が得られた (図5)。2 ヶ月後に, 骨生検組織の抗酸菌培養の結果がコロニー数30で, 陽性と判明した。

その時点で本疾患を全身性結核 (骨結核) と考え (図6), INH, SM, RFP の3者で治療を開始したが, 血沈, CRP の改善を認めなかった。

翌年3月14日, 入院7ヶ月後, 抗酸菌が, *M. avium* complex と同定された。(ナイアシン (-), PNB 培地

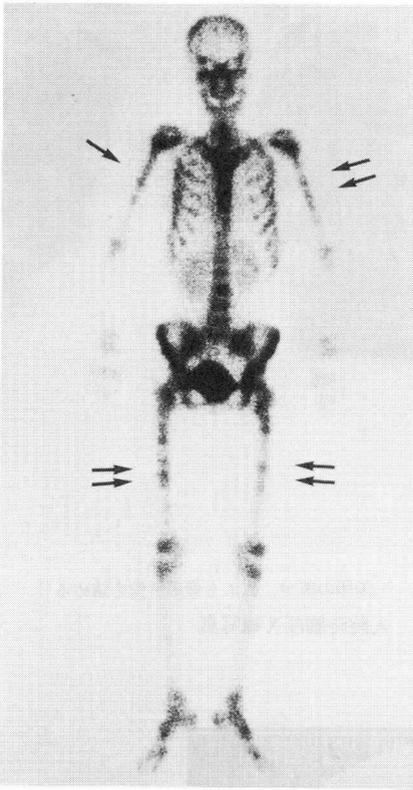
(+), 発育速度 3 日 (-), ピクリン酸培地 (-), 光発色, 暗発色ともに (-), 硝酸還元 (-), PAS 培地黒変 (-), ツィーン80水解 (-), EB 培地 (+), HA 培地 (+), 最終的に本疾患が, 非定型抗酸菌症の全身播種型と診断がついた。

その後プレドニゾロンの一時中止により, 血沈, CRP の再悪化が見られたので, 10mg から再投与し改善を見た。

全身状態良好で発熱も認められず, 肋骨の骨融解像も著明に改善した。抗結核薬止め, 維持量のプレドニゾロンのみ使用し, 6月4日退院となった。その後, 血沈値は更に改善し, 骨シンチ所見も, 集積像の範囲に大きな変化はないが, 集積量の低下を認めたため, 9月より更にプレドニゾロン減量した。経過は順調で, 12月よりはプレドニゾロン止めたが血沈1時間値20mm, CRP(+)の状態が続いている。

考 察

非定型抗酸菌症は, 結核症に比べてはるかに頻度は低く, 発生率は年間で人口10万当たり 1 ~ 2 とされている。その殆ど (97%) が肺疾患で¹⁾, 全身播種型は極めて稀である。これまで外国で49例²⁾, わが国でも1980年の非定型抗酸菌症研究協議会で集計された10例³⁾, それ以後でも著者らが調べたところ, 7件, 8例の報告があるのみである^{4)~10)}。最近非定型抗酸菌症の原因菌種の多様化が報告されているが¹⁾, 全身播種型の菌種では, 確認されている18例中 *M. scrofulaceum* が最も多く 8例, *M. intracellulare* 6例, *M. fortuitum* 2



矢印の部分以外にも, 肋骨, 脊椎頭蓋骨に異常集積像を認める

図3 骨シンチ所見

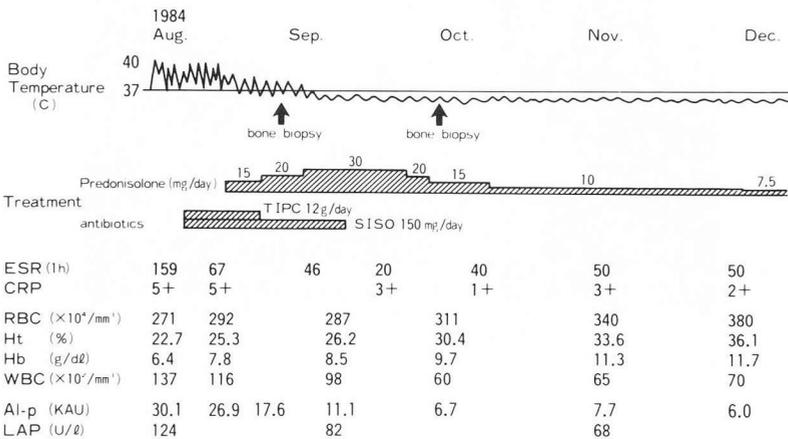
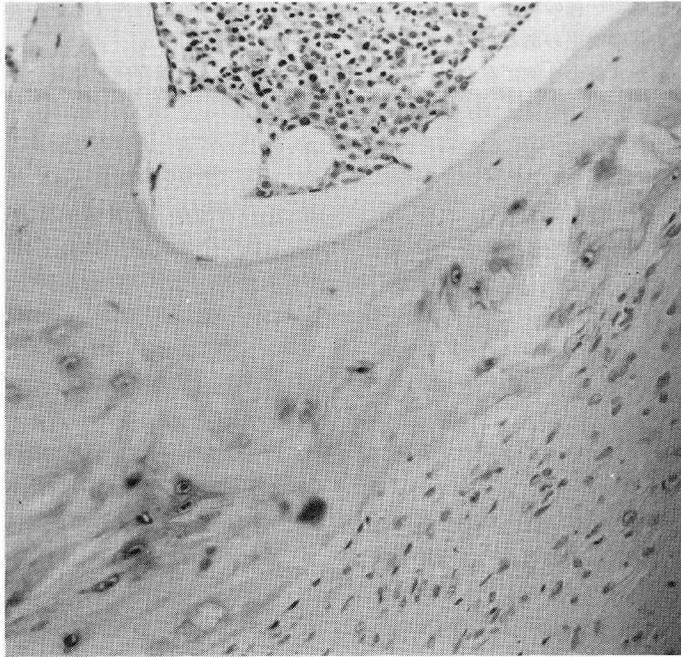


図4 入院後経過(1)



矢印の部位に炎症性肉芽腫の所見を認める
 図5 骨生検部位の病理組織所見

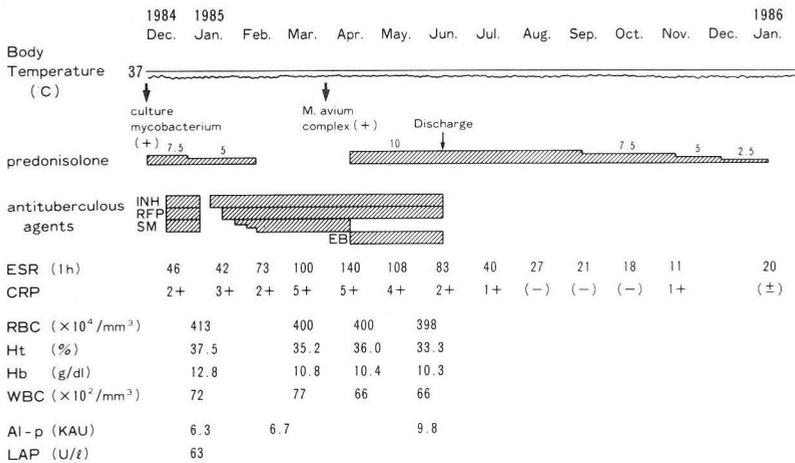


図6 入院後経過(2)

例,そして *M. kansasii* 2例となっており,必ずしも肺疾患の菌種の割合とは一致していない。

本症例は,多発性の骨病変が存在し,その部位からの組織液の培養で菌が検出され,更に高熱が20日間持続している際に,貧血,肝機能異常が存在していることから,血行性の全身播種型の非定型抗酸菌症と診断してよいと思われる。

全身播種型では,発熱,全身倦怠感等の非特異的の症状が多く,また肝脾腫の存在する例もある。本症例でも認

められなかったが,肺の粟粒陰影はむしろ少ないとされる。ほかに, *M. intracellulare* による場合に多いとされるが,特徴的な骨病変を示す例も存在し,この病変は,本症例のように,全身の骨,特に四肢骨に円形の punched out lesionとして示される多発性膿瘍である²⁾。

血液検査所見では,特徴的なものはないが,非特異的な炎症反応が強く認められる。

非定型抗酸菌は, *M. kansasii* を除いて毒力の弱い

菌であるので、その感染症は、一種の日和見感染と考えられ¹⁾²⁾、全身播種型でも基礎疾患のあるものがかかり認められる。著者らが調べた8例中3例に存在し、小児例を除けば、5例中3例となる。種類は糖尿病、SLEステロイド大量使用、血液疾患等で、特に白血病との合併が多く報告されている^{13)~16)}。本症例では、明らかな基礎疾患は見当らず、一見健康な主婦であったが、日常の生活歴を詳細に聞くと、極度の心労、過労が見られ、PPD反応、DNCB反応陰性であり、宿主の細胞性免疫能の低下が存在した可能性が高い。

治療、予後に関しては、一部の菌で抗結核薬有効とされ、またそれ以外の抗生剤の有効性も報告されているが¹⁷⁾、一般に薬剤の有効性は少なく、特に全身播種型の予後は不良で、死亡率は20~90%にも達すると言われている²⁾。

本症例では、一般の抗生剤、抗結核薬は無効であったが、ステロイドが発熱等に対して著効を示し、約4ヶ月の長期投与によって軽快に至ることができた。非定型抗酸菌症に対するステロイド治療の記載はこれまでないが、本症が一種の日和見感染とされていることから、ステロイド使用は、宿主の全身状態改善を通して有効であった可能性も考えられる。

本症例は高熱で発症し、CT所見、骨シンチ所見等で多発性の骨病変が認められたため、当初悪性疾患を考えた。しかし、骨生検とその培養を繰り返すことにより非定型抗酸菌症と診断できた。本疾患は非常に稀なため、診断は一般に困難である。確診には菌の検出が必要であり、*M. intracellulare*による場合、多発性骨病変が特徴的であるということも診断の際に参考になると思われる。

おわりに

骨生検培養で診断のついた、非定型抗酸菌症の中でも稀な全身播種型(*M. avium* complexによる)の1例に若干の文献的考察を加えて報告し、最後にその診断の困難性について述べた。

文 献

1) 国療非定型抗酸菌症共同研究班1982年度報告：日本における非定型抗酸菌感染症の研究，結核，59：329，1984。

2) 山本正彦：血行性まん延型非定型抗酸菌症，結核，48：383，1973。

3) 非定型抗酸菌症研究協議会：第12回非定型抗酸菌症研究協議会報告，1980。

4) 大関一郎他：非定型抗酸菌IV群による全身感染症の1例，感染症学雑誌，54：358，1980。

5) 渡辺幸康他：全身播種型 *M. kansasii* 症の1例，日胸疾会誌，20：1184，1982。

6) 加納健一他：小児非定型抗酸菌症，小児科，23：459，1982。

7) 中下誠郎他：トランスファーファクターが有効であった全身蔓延型非定型抗酸菌症の1例，臨床小児医学，30：181，1982。

8) 饗庭三代治他：血行性播種型 *M. kansasii* 症の1治験例，日胸疾会誌，21：382，1983。

9) 常田順子他：多発性皮下膿瘍を生じた *Mycobacterium intracellulare* による非定型抗酸菌症，皮膚臨床，26：73，1984。

10) Yamadori, I. et al. : Disseminated Atypical Mycobacteriosis, Acta Pathol Jpn, 34 : 459, 1984.

11) 束村道雄：肺非定型抗酸菌症の発症要因，結核，52：367，1977。

12) 山本正彦：非定型抗酸菌症の臨床，臨床医，7：1640，1981。

13) Cashman, T. M. et al. : Thymic alymphoplasia, previously reported as dysgammaglobulinemia type 1, J Pediatr, 76 : 722, 1970.

14) Gruhl, V. R. et al. : Disseminated atypical mycobacterial disease, Presenting as "Leukemia", A J C P, 55 : 206, 1971.

15) Weinstein, R. A. et al. : Hairy cell leukemia. Association with disseminated atypical mycobacterial infection, Cancer, 48 : 380, 1981.

16) Tempero, M. A. : Disseminated mycobacterium kansasii presenting with skin lesion in a patient with chronic lymphocytic leukemia, Med Ped Oncol, 9 : 283, 1981.

17) 束村道雄：非定型抗酸菌症—最近の考え方と治療法，治療，66：378，1984。