

## 症 例 報 告

骨髓より *M. avium* を検出した播種性非定型抗酸菌症合併 AIDS の 1 例

大 瀬 寛 高\*\*・斎 藤 武 文・上遠野賢之助  
平 野 国 美・渡 辺 定 友・根 本 悦 夫  
深 井 志摩夫・柳 内 登

国立療養所晴嵐荘病院  
(現・茨城県立医療大学\*\*)

石 井 幸 雄・長谷川 鎮 雄

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

受付 平成 8 年 8 月 13 日

受理 平成 8 年 11 月 21 日

A CASE OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME WITH  
DISSEMINATED *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTION  
IN WHICH *M. AVIUM* WAS ISOLATED FROM BONE MARROW

Hiroataka OHSE\*, Takefumi SAITO, Kennosuke KADONO, Kuniyoshi HIRANO,  
Sadatomo WATANABE, Etsuo NEMOTO, Shima FUKAI, Noboru YANAI,  
Yukio ISHII and Shizuo HASEGAWA

(Received 13 August 1996/Accepted 21 November 1996)

A 46-year old man was admitted to a hospital because of cough and dyspnea. He was diagnosed as interstitial pneumonia and was treated with prednisolone (PSL) and antibiotics. The symptoms improved temporarily but he soon developed acute respiratory failure and was transferred to our hospital. Chest X-ray and CT revealed ground-glass opacities in both lung fields. He was treated with methyl PSL, antibiotics, and antimycobacterial drugs but he died on the fourth hospital day. Retrospectively, hematologic laboratory examinations revealed that CD4<sup>+</sup> cell count was 0/ $\mu$ l and serological tests for HIV were positive by both EIA and Western blot methods. The culture of the bone marrow specimens was positive for mycobacteria other than *M. tuberculosis*, and the bacilli were identified as *Mycobacterium avium*. Thus, his disease was eventually diagnosed as disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection.

In the past reports, the diagnosis of disseminated MAC infection was most often made by blood cultures, however, the isolation of MAC from bone marrow is another sensitive and specific method for the diagnosis of this infection. In some cases, bone marrow examination would be useful to diagnose disseminated MAC infection.

\* From the National Seiranso Hospital, 825 Terunuma, Tokai-mura, Ibaraki 319-11 Japan.

**Key words** : Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Disseminated nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex (MAC), Bone marrow

**キーワード** : 後天性免疫不全症候群 (AIDS), 播種性非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex (MAC), 骨髓

## はじめに

非定型抗酸菌症はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者において日和見感染症の1つであるとともに、予後に影響を与える重要な疾患である。後天性免疫不全症候群 (AIDS) に合併する非定型抗酸菌症は菌血症の形で発症する全身播種型が多く、そのほとんどが *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症であると報告されている。今回われわれは、AIDS 進行期に骨髓穿刺液の培養で *M. avium* が検出された播種性 MAC 感染症の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者: 46歳, 男性, タクシー運転手。

主訴: 咳嗽, 呼吸苦。

表 入院時検査所見

| 末梢血         |                            | 生化学                    |           |
|-------------|----------------------------|------------------------|-----------|
| RBC         | $485 \times 10^4 / \mu l$  | TP                     | 6.0g/dl   |
| Hb          | 14.2g/dl                   | Alb                    | 2.6g/dl   |
| Ht          | 42.5%                      | GOT                    | 32IU/l    |
| PLT         | $14.4 \times 10^4 / \mu l$ | GPT                    | 29IU/l    |
| WBC         | $7510 / \mu l$             | LDH                    | 2215IU/l  |
| Neut        | 89.9%                      | ALP                    | 636IU/l   |
| Ly          | 4.2%                       | $\gamma$ -GTP          | 71IU/l    |
| Mo          | 5.3%                       | Ch-E                   | 270IU/l   |
| Eo          | 0.1%                       | T-Chol                 | 255IU/l   |
| Ba          | 0.3%                       | T-Bil                  | 0.94mg/dl |
| リンパ球サブセット   |                            | BUN                    | 41mg/dl   |
|             |                            | Cre                    | 0.68mg/dl |
|             |                            | Na                     | 132mEq/l  |
|             |                            | K                      | 5.6mEq/l  |
| CD4         | 0%                         | Cl                     | 86mEq/l   |
|             | $0 / \mu l$                |                        |           |
| CD8         | 20%                        |                        |           |
|             | $123 / \mu l$              |                        |           |
| CD4/8 ratio | 0                          |                        |           |
| ESR         | 55mm/1hr                   | 動脈血分析                  |           |
| CRP         | 10.1mg/dl                  | (Fio <sub>2</sub> 0.4) |           |
| FBS         | 329mg/dl                   | pH                     | 7.508     |
|             |                            | Pao <sub>2</sub>       | 32.9torr  |
|             |                            | Paco <sub>2</sub>      | 40.4torr  |
| 凝固系         |                            | 感染症                    |           |
| PT          | 12.6sec                    | Anti-HIV               | (+)       |
| APTT        | 26.9sec                    | HBs antigen            | (-)       |
| Fibrinogen  | 445mg/dl                   | Anti-HCV               | (-)       |
| FDP         | 36.6 $\mu$ g/ml            | TPHA                   | (-)       |

既往歴: 42歳時より糖尿病, 44歳時より狭心症で治療中。手術, 輸血の既往なし。

家族歴: 特記事項なし。既婚で子供が1人いるが, ともに健康。

生活歴: 海外渡航歴なし。同性愛者か否かの確認はとれなかった。

現病歴: 平成5年12月頃より咳嗽, 呼吸苦が出現したため, 平成6年1月4日近医を受診し胸部X線にて異常影を指摘され入院となる。間質性肺炎と診断されプレドニゾロン (PSL) 30mg/日で治療を開始し, 症状, 胸部X線とも改善傾向を認めたが, PSL10mg/日に減量したところ3月中旬頃より再び悪化傾向を示した。このため3月25日よりメチルプレドニゾロン (mPSL) 1000mg/日 $\times$ 3日間のパルス療法を施行したが効果なく, 4月1日当院転院となった。

入院時現症: 身長165cm, 体重53kg, 体温37.8℃, 血圧88/60mmHg, 脈拍120/分 (整), 呼吸数32回/分。貧血, 黄疸を認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。胸部で捻髪音を聴取し, 心雑音は認めなかった。腹部は平坦で肝脾腫はなく, 浮腫も認めなかった。

入院時検査所見を表に示す。末梢血で白血球数は7510/ $\mu l$ と正常であったがリンパ球数は315/ $\mu l$  (4.2%) と低下し, サブセットではCD4陽性Tリンパ球数は0/ $\mu l$ であった。生化学検査ではLDH, ALPの著明な上昇,

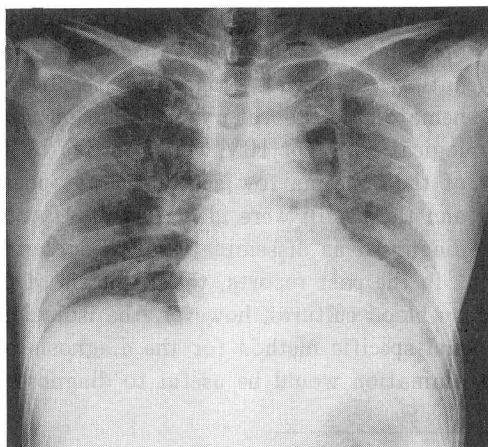


図1 入院時胸部X線像

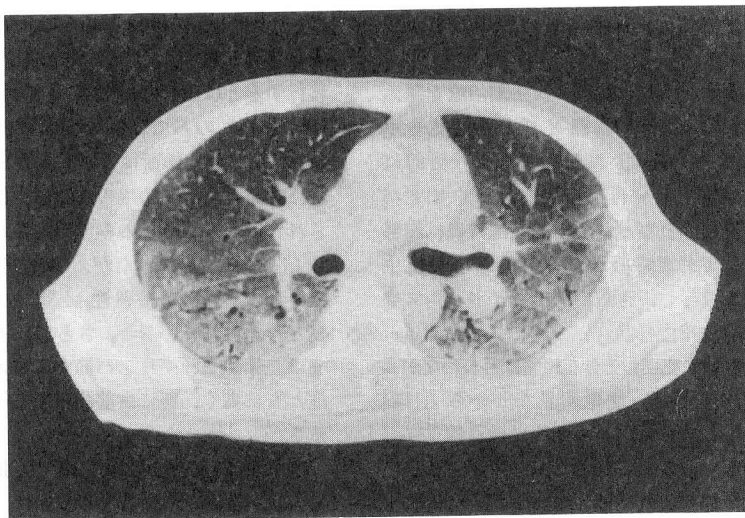


図2 入院時胸部 HRCT 像

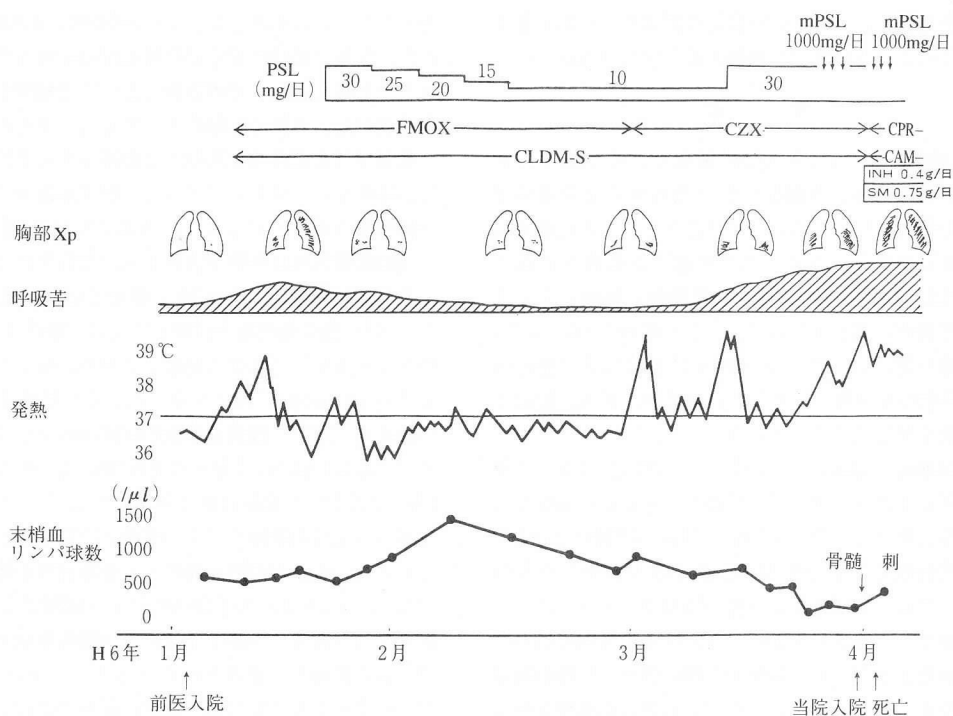


図3 経過表

TP, ALBの低下を認めた。炎症反応は陽性、血糖コントロールは不良であった。動脈血ガス分析では  $F_{IO_2}$  0.4の条件下で  $P_{aO_2}$  32.9 torrと著明な低酸素血症を認めた。

ステロイド不応性の間質性肺炎に加え著明なリンパ球減少を認めたことから日和見感染症、粟粒結核などの可能性を考え HIV 抗体検査、骨髄穿刺を施行した。HIV

抗体は酵素免疫測定法にて陽性で、ウエスタンブロット法にて確認された。また、骨髄穿刺液の抗酸菌培養は陽性で、DNA プローブ法による分析で *M. avium* と同定された。よって本例は、AIDS に播種性 MAC 感染症が合併した症例と考えられた。

図1に当院入院時の胸部 X 線を示す。両側ビマン性にスリガラス様陰影を認めた。図2に胸部 HRCT を示

す。両側背側部を中心に ground glass 様の陰影が認められた。

図3に経過表を示す。前医入院後、抗生剤治療を開始したにもかかわらず臨床症状、胸部X線とも悪化を示した。PSL開始により、症状、胸部X線とも一時的に改善したが、PSL減量に伴い再び増悪しステロイドパルス療法を経て当院転院となった。当院入院時には胸部X線は著しく悪化しており呼吸苦、発熱も著明で抗生剤に加え抗結核薬を投与し、さらにステロイドパルス療法も試みたが第4病日死亡した。

本例は当院入院直後に死亡し十分な検索は行われなかったが、臨床経過、検査所見、画像所見などから AIDS にカリニ肺炎が合併し、さらにその病態に播種性 MAC 感染症を併発したものと考えられた。図3に示すように末梢血リンパ球数は前医入院時から  $500/\mu\text{l}$  程度と減少していたが、その後も経過とともに減少を示した。本例はリンパ球の減少とともにカリニ肺炎と播種性 MAC 感染症を合併し、AIDS に特徴的な経過を示したと考えられ、このような症例は今後増えると思われ。

## 考 察

HIV 感染に合併する非定型抗酸菌症はそのほとんどが MAC 症であり、菌血症の形で発症する全身播種性が多いと報告されている。その理由として HIV 感染によりマクロファージ内の MAC の増殖が促進されること<sup>1)</sup>に加え、細胞性免疫が低下し抗酸菌に感染しても肉芽腫や空洞が形成されないこと<sup>2)</sup>などがあげられている。AIDS 進行期においては 30~50% 程度の患者で播種性 MAC 感染症を合併し、発熱、体重減少、下痢、貧血などの症状を呈してくるとされる<sup>3)</sup>。

本例は前医入院時より末梢血リンパ球数は  $500/\mu\text{l}$  前後と低下しており、その後も経過とともに減少傾向を示し、当院入院時には CD4 陽性 T リンパ球数は  $0/\mu\text{l}$  で AIDS 進行極期で播種性 MAC 感染症を合併したものと考えられる。生活歴など一部不明な点もあったが、肝炎、梅毒などの感染症もなく、AIDS を積極的に疑わせる情報がなかったため、診断が大幅に遅れ、生前診断がなされなかったものと考えられる。有効な臨床検体が得られず、カリニは証明されていないが、本例の肺病変の主体はカリニ肺炎によるものだったと考えられる。ステロイド剤を用いて症状が一時軽快したこともカリニ肺炎の臨床経過に矛盾しない<sup>4)</sup>。間質性肺炎様の画像所見を呈する症例では鑑別診断の1つとしてカリニ肺炎の可能性も考慮することが今後さらに必要となってくるものと思われる。

MAC が体内に侵入する門戸としては気道や消化管が考えられており、実際に AIDS 患者で気道系に MAC

の colonization がある場合は、播種性に移行しやすく生存期間も短い<sup>5)</sup>。Colonization のすべてが感染症に移行するとは限らず、喀痰や糞便から MAC が検出されてもそれのみでは感染症とは断定されないなど、MAC 感染症の診断は必ずしも容易ではない<sup>6)</sup>。しかし、播種性非定型抗酸菌症の診断は血液培養検査で菌を証明されれば、通常それのみで確定される。本例は骨髓中から MAC が検出されたが、本来無菌状態であるべき骨髓からの菌検出は播種性 MAC 感染症の十分な診断根拠と考えられている<sup>7)</sup>。さらに、播種性非定型抗酸菌症では、骨髓や肝、リンパ節からの菌検出は感受性、特異性ともに高く、特に生前診断で有用だったとの報告もある<sup>8)</sup>。

剖検例を除き、播種性非定型抗酸菌症で骨髓より MAC が検出された症例の報告は、検索した範囲内では、萩原ら<sup>9)</sup>に次いで本例が本邦では2例目である。これまで骨髓検査で診断される感染症としては粟粒結核が一般的であり、われわれもむしろその可能性を考え検査を行ったが、今後は播種性非定型抗酸菌症の症例も増加してくるものと考えられ、その診断において骨髓検査は血液培養検査に加える補助診断法として有用と考えられた。

本邦ではまだ欧米と比較して播種性非定型抗酸菌症の報告は少ない。厚生省エイズと日和見感染症に関する臨床研究班の報告<sup>10)</sup>によれば、本邦での HIV 感染播種性非定型抗酸菌症は本例を含め4例が報告されているのみである。同報告によると HIV 感染非定型抗酸菌症は同じく HIV 感染結核症と比較して CD4 陽性 T リンパ球数がより減少した状態で発症しており、測定された症例ではいずれも  $50/\mu\text{l}$  以下であった。この結果はこれまでの報告と一致し、播種性非定型抗酸菌症は CD4 陽性 T リンパ球数が  $50/\mu\text{l}$  を切った進行期の AIDS で発症し、 $100/\mu\text{l}$  以上での発症は稀とされている<sup>7)</sup>。このような背景から CD4 陽性 T リンパ球数が  $100/\mu\text{l}$  を割った時点で rifabutin の内服を開始する予防投与が提唱されている<sup>7)</sup>。rifabutin の予防内服により播種性 MAC 感染症の発現を有意に抑制するばかりか臨床症状や検査所見の改善も認めたと報告されている<sup>11)</sup>。しかしこの予防投与によっても生存期間を有意に延長させるには至らず、このため予防投与に対して否定的な見解もある<sup>12)</sup>。

一方、播種性 MAC 感染症に対する治療に関しても予防の場合と同様に臨床症状を改善させ、また血中の菌量を減少させると報告されている。Chin ら<sup>13)</sup>は AIDS 患者が播種性 MAC 感染症を合併した場合死亡危険率が増大すること、また治療により平均生存期間の延長が期待できることを prospective な検討から明らかにした。これは播種性 MAC 感染症の治療を積極的に行うべきことを支持するものであるが、Chin らはむしろ播

種性 MAC 感染症と診断されてから28日以内に23%の患者が死亡している点を問題視し、早期診断と化学予防の重要性を強調している。実際の治療では、clarithromycin や azithromycin の有用性が報告されており<sup>14)</sup>、これらを含まない抗結核薬の組み合わせに比較して播種性 MAC 感染症患者の平均生存期間も延長する傾向がみられたと報告されている<sup>15) 16)</sup>。

最近、HIV 感染に合併する非定型抗酸菌症が問題になってきているのは、AIDS に対する治療とともにカリニ肺炎をはじめとする AIDS 関連疾患に対する治療法が確立されてきたため、AIDS 進行極期まで生存する症例が増加してきたことと深く関連している。播種性非定型抗酸菌症は今後本邦でも増加する可能性があり、早期診断、予防、治療などの各方面におよぶ検討が必要である。また、すでに播種性非定型抗酸菌症を発症した症例でも antiretroviral 療法を行うことや、カリニ肺炎に対する予防的治療を行うことでその後の死亡危険率を減少できたとの報告もあり<sup>13)</sup>、播種性非定型抗酸菌症はそれ自体の診断、治療に加え、常に AIDS および AIDS 関連疾患の存在を念頭に置きながら診療を進める必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Kallenius G, Koivuola T, Rydgard KJ, et al. : Human immunodeficiency virus type 1 enhances intracellular growth of *Mycobacterium avium* in human macrophages. *Infect Immunity*. 1992; 60: 2453-2458.
- 2) Hopewell PC, Luce J: Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*. 1985; 87: 104-112.
- 3) Miller RF, Mitchell DM: New developments in the pulmonary diseases affecting HIV infected individuals. *Thorax*. 1995; 50: 294-302.
- 4) 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修: HIV 感染症診療の手引き. 中央法規出版. 1994; 61-63.
- 5) Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. : Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J Infect Dis*. 1991; 164: 994-998.
- 6) Benson CA. : Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS : epidemiology and clinical syndrome. *CID*. 1994; 18: S218-S222.
- 7) Masur H, and the Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex : Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 898-904.
- 8) Hawkins CC, Gold JWM, Whimbey E, et al. : *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 184-188.
- 9) 萩原 剛, 天野景裕, 杉村大作, 他: 巨大肝脾腫大を呈し播種性非定型抗酸菌症を合併した AIDS 症例. *結核*. 1995; 70: 423-429.
- 10) 森 亨, 坂谷光則, 和田雅子, 他: 日本における HIV 感染結核・非結核性抗酸菌症症例の実態: エイズと日和見感染症に関する臨床研究. 平成6年度研究報告書, 101-105.
- 11) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. : Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med*. 1993; 329: 828-833.
- 12) Flegg PJ, Laing RBS, Lee G, et al. : Disseminated disease due to *Mycobacterium avium* complex in AIDS. *Q J Med*. 1995; 88: 617-626.
- 13) Chin DP, Reingold AL, Stone EN, et al. : The impact of *Mycobacterium avium* complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients—a prospective study. *J Infect Dis*. 1994; 170: 578-584.
- 14) Heifets LB: Clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infections. *Tubercle and Lung Disease*. 1996; 77: 19-26.
- 15) Ives DV, Davis RB, Currier JS: Impact of clarithromycin and azithromycin on patterns of treatment and survival among AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *AIDS*. 1995; 9: 261-266.
- 16) Kissinger P, Clark R, Morse A, et al. : Comparison of multiple drug therapy regimens for HIV-related disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *Journal of acquired immune deficiency syndrome and human retrovirology*. 1995; 9: 133-137.