

症例報告

Clarithromycin と sparfloxacin を併用した
肺 *Mycobacterium gordonae* 感染症の 1 例

富山 由美子・前崎 繁文・楊 兵
東山 康仁・宮崎 義継・朝野 和典
田代 隆良・河野 茂

長崎大学医学部第2内科

THE COMBINATION THERAPY OF CLARITHROMYCIN AND SPARFLOXACIN
FOR PULMONARY *MYCOBACTERIUM GORDONAE* INFECTION

Yumiko TOMIYAMA*, Shigefumi MAESAKI, Bin YONG,
Yasuhito HIGASHIYAMA, Yoshitsugu MIYAZAKI, Kazunori TOMONO,
Takayoshi TASHIRO, and Shigeru KOHNO

Seventy years old woman had fever and hemoptysis at May 1997. She was diagnosed as mycobacteriosis because of the positive acid fast bacilli smear from sputum. *Mycobacterium gordonae* was isolated from sputum, gastric juice, and bronchial aspirate. The combination therapy of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and clarithromycin was administered; however, *M. gordonae* was not eradicated from sputum. Sparfloxacin was administered instead of isoniazid based on the result of drug susceptibility test. The smear became negative and *M. gordonae* was eradicated from sputum one month after the initiation of treatment with the combination of clarithromycin and sparfloxacin.

Key words : *Mycobacterium gordonae*, Non-tuberculous mycobacteriosis, Clarithromycin, Sparfloxacin

キーワード : *Mycobacterium gordonae*, 非定型抗酸菌症, クラリスロマイシン, スパルフロキサシン

はじめに

近年、肺結核の減少傾向に比して、肺の非定型抗酸菌症は増加傾向を示し、なかでも、女性に多く、気管支拡張病変を作りながら極めて緩徐に経過する一次型非定型抗酸菌症が多く存在することが指摘されている。また、原因菌種もこれまで多くの症例で *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) であったが、原因菌

種が多様化し、*M. kansasii* に加え *M. fortuitum*, *M. chelonae* などの非定型抗酸菌症が増加している。

Runyon group II に属す非定型抗酸菌の *M. gordonae* は自然界に広く生息し、河川や土壤、生乳などからも検出される。本菌はときとして、免疫不全患者の非定型抗酸菌症の原因菌となるが、健常者の肺感染症の原因菌となることは稀である。今回、われわれは肺 *M. gordonae* 感染症の治療に CAM と SPFX を併用した

別刷り請求先:

河野 茂

長崎大学医学部第2内科

〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

* From the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8501 Japan.

(Received 9 Oct. 1998/ Accepted 14 Dec. 1998)

症例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：70歳，女性。主婦。

主 訴：発熱，血痰。

現病歴：昭和61年，検診にて胸部異常陰影を指摘され，喀痰および気管支洗浄液の培養にて非定型抗酸菌を認めたと，菌種は不明であった。その後昭和62年2月から1年間INH，RFP，EBの3者併用にて加療された。63年3月からはINHのみ内服していたが，11月に肝機能障害が出現したためINHも中止となった。しかし平成9年5月，発熱，血痰および胸部X線にて新たな陰影を認め，喀痰の抗酸菌塗抹検査にてGaffky 4号であったため，平成9年5月30日に，加療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長150cm，体重39kg，体温37.6℃，貧血，黄疸なし，脈拍68/分，整。心音は純で，呼吸音では左背側にcrackleを聴取。腹部に異常なく，神経学

的検査では異常なかった。

入院時検査成績 (Table 1)：血液検査，生化学的検査では特に異常を認めず，CRP値は0.16mg/dlと正常で，赤沈は1時間値56mmと亢進していた。抗酸菌検査は喀痰にてGaffky 4号，胃液にてGaffky 2号，また6月12日に施行した気管支鏡検査による左B¹⁺²の気管支洗浄液にてGaffky 3号を認めた。抗酸菌PCR検査は結核菌群およびMAC群ともに陰性であった。培養結果はDDHマイコバクテリア極東(極東製薬)によってすべての検体から*Mycobacterium gordonae*が検出された。また，微量液体希釈法を用いた薬剤感受性試験では，INH>100μg/ml，EB 6.25μg/mlとその他の抗結核薬にも耐性を示したが，RFP 12.5μg/ml，ニューキノロン系抗菌薬のSPFXには0.06μg/ml，levofloxacin (LVFX)には0.12μg/ml，さらにCAMは0.032μg/mlと良好な感受性を認めた (Table 2)。

胸部X線 (Fig. 1) および胸部CT (Fig. 2)：胸部X線では，両側上肺野と左中肺野に気管支の拡張，肥

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Electrolyte	
WBC	3800 /μl	Na	144 mEq/l
Ba	1 %	K	4.4 mEq/l
Eo	4 %	Cl	104 mEq/l
Nt	47 %		
Mo	14 %	ESR	56 mm/hr
Ly	34 %	CRP	0.16 mg/dl
RBC	360×10 ⁴ /μl	CEA	2.0 ng/ml
Hb	11.3 g/dl	Arterial Blood Gas	
Ht	34.7%	(room air)	
Plt	20×10 ⁴ /μl	pH	7.403
Biochemistry		PaCO ₂	44.1 mmHg
GOT	18 IU/l	PaO ₂	95.7 mmHg
GPT	8 IU/l	HCO ₃	27.2 mEq/l
LDH	348 IU/l	B.E.	2.2 mmol/l
ALP	207 IU/l	SaO ₂	97.2 %
γ-GTP	14 IU/l	PPD skin test	
T.P.	6.6 g/dl	0 × 0 mm	
Alb	3.4 g/dl	13 × 10 mm	
T.chol	230 mg/dl	Sputum	
TG	76 mg/dl	bacteria : normal flora	
BUN	17 mg/dl	Tbc : smear ; Gaffky 4	
Cr	0.6 mg/dl	culture ; positive	
FPG	83 mg/dl	cytology : class I	

厚をともなう輪状、索状、網状影を認めた。また、胸部CTでは両側肺尖から上肺野の背側、舌区、左肺底部に気管支の拡張、肥厚と空洞形成がみられ、左肺中下肺野に、肺野濃度の上昇と小粒状影が散見された。

臨床経過 (Fig. 3): 喀痰の塗抹検査にて1カ月以内に4回、Gaffky陽性であり、非定型抗酸菌症の再燃と診断し、平成9年6月12日よりINHの内服を開始した。INHによる肝障害の既往があるため、単剤で治療を開始したが、今回は肝酵素の上昇はなかった。

非定型抗酸菌症の治療では、個々の薬剤に耐性であっ

ても多剤併用で効果が期待されるので、7月1日よりRFP, EB, CAM 600mg/日を加えた。投与後も喀痰の塗抹、培養ともに陰性化しないため、薬剤感受性試験の結果からINHを中止し、9月12日からSPFX 200mg/日に変更した。9月22日の喀痰検査にて塗抹陰性となったが、結果的には、SPFXを追加する以前の8月4日

Table 2 Drug susceptibility for *Mycobacterium gordonae* by microdilution method

INH	100< ($\mu\text{g/ml}$)
RFP	12.5
EB	6.25
SM	25
KM	25
PAS	100<
OFLX	6.25
SPFX	0.06
LVFX	0.12
CAM	0.032

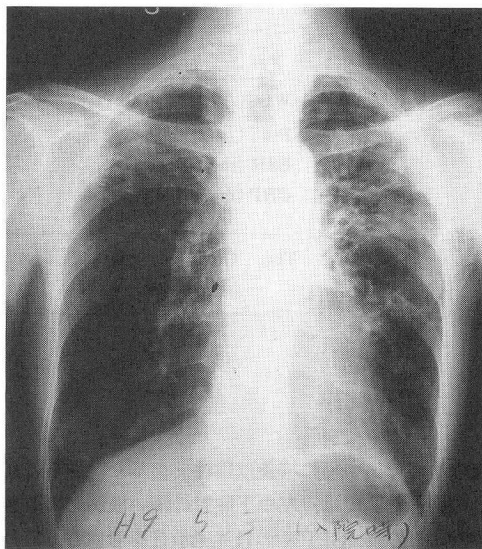


Fig. 1 A chest X-ray film on admission

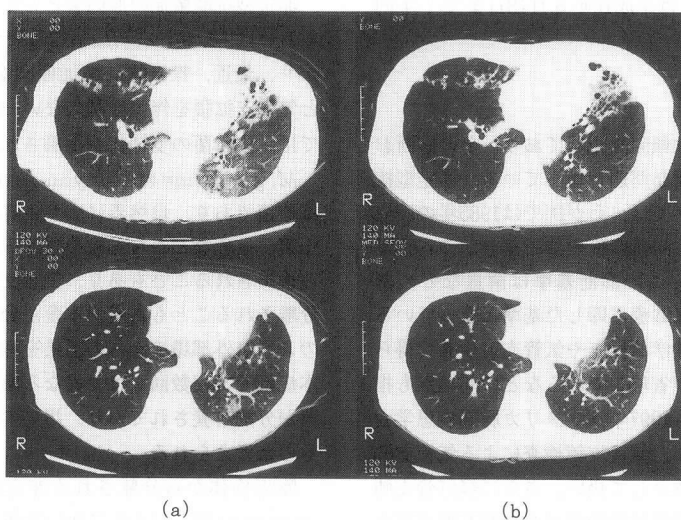


Fig. 2 Chest CT (a) on admission and (b) after treatment with RFP, EB and CAM for 3 months and with SPFX for last 2 months in addition.

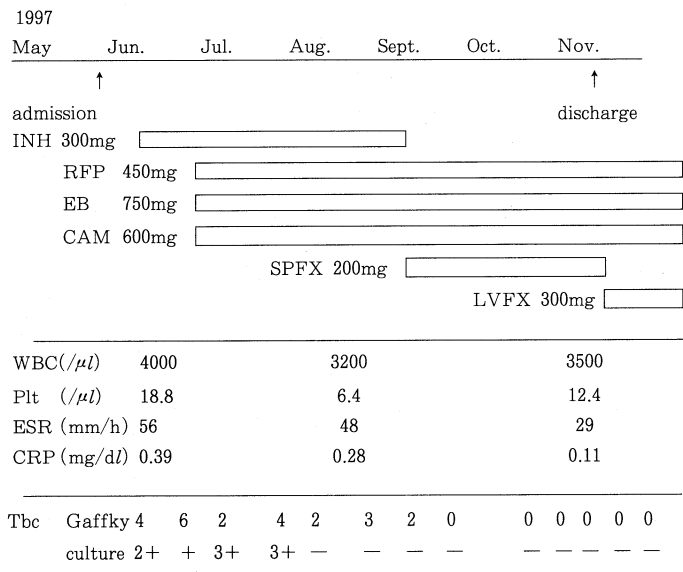


Fig. 3 Clinical course

以後の喀痰で、すでに培養は陰性であった。さらに10月24日の胸部CTでは、左中下肺野の淡い浸潤影の改善を認めた。その後、SPFXの日光過敏症を考慮し、11月12日からLVFX 300mg/日に変更し、平成9年11月15日退院、外来経過観察となった。退院後、食思不振、上腹部不快感を認めたためLVFXは平成9年12月10日で中止、RFP、EB、CAMは平成10年8月18日まで1年内服し中止した。

考 察

非定型抗酸菌症は増加傾向を認めており、その診断および治療は臨床的に重要な問題となっている。非定型抗酸菌症の診断基準については、わが国では1985年の国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準がこれまで広く用いられている¹⁾。この診断基準は菌量などの基準が緩和され、より外来診療に即した基準となっているが、その反面、病理組織学的検査や気管支鏡検査で得られた検体に関する記載が省略してあるなどの問題点も指摘されている。米国でも1997年、アメリカ胸部疾患学会より診断基準が提唱され、気管支鏡検査による気管支洗浄液を喀痰と同等の検体として扱い、さらに経気管支肺生検や開胸肺生検の病理組織学的所見を診断基準に盛り込んでいる²⁾。

これらの診断基準に照らし合わせると、本症例は1カ月に4回の喀痰検査にて同一菌が塗抹、培養ともに陽性であり、さらに気管支洗浄液からも同一菌が分離培養さ

れ、非定型抗酸菌症と確診された。本症例では病理組織学的検査は施行されていないが、非定型抗酸菌症では肺結核症に比べ、組織中の抗酸菌を認める症例が少ないとの報告もあり³⁾、喀痰にて塗抹、培養陽性症例における病理組織学的検査の必要性および診断基準についても本邦において独自の見解がなされることが望まれる。

非定型抗酸菌症の原因菌としてはこれまで *M. avium* あるいは *M. intracellulare* がその大多数を占めていたが⁴⁾、最近、世界的に増加傾向を示している小結節影と気管支拡張を伴い空洞のない一次型の非定型抗酸菌症では、原因菌の多様化が指摘されている⁵⁾。

M. gordonae は Runyon group II に属する非定型抗酸菌であり、自然界に広く生息している。河川の水や土壌、生乳などからも検出される。また、院内の環境から検出されることもあり、気管支鏡などの汚染菌として分離されることもある。本菌が分離された症例では、このような外部環境からの汚染を考慮する必要があるが、本症例では複数回、また異なる臨床検体からすべて同じ菌が分離培養されており、汚染の可能性は極めて少ないものと考えられる。

臨床検体から分離される非定型抗酸菌のなかで *M. gordonae* は、MAC に次いで多く検出されるが、呼吸器感染症の原因菌と考えられた症例は1例も認めなかったとの報告もあり、呼吸器感染症の原因菌となることは比較的稀と考えられている⁶⁾。欧米では免疫不全患者、なかでも HIV 感染者において *M. gordonae* 感染症が

経験されるが⁷⁾、免疫不全を認めない患者に発症する *M. gordonae* 感染症は稀とされている⁸⁾。本症例では、免疫不全をきたすような基礎疾患や検査成績も異常を認めず、そのような患者に発症した肺 *M. gordonae* 感染症は極めて稀と考えられた。

非定型抗酸菌は、多くの抗結核薬に対して耐性のことが多い⁹⁾。その治療は困難なことが多く、正常な肺組織の破壊が緩徐に進行し、多くの症例で呼吸不全を来し、予後不良となる症例も経験される。化学療法としては、従来の抗結核薬の多剤併用療法、新しいリファマイシンの誘導体、あるいはニューキノロン薬などが臨床的に試みられている。さらに、ニューマクロライド系抗菌薬である clarithromycin (CAM) や roxithromycin (RXM) などが試験管内で優れて感受性を示すことが報告され¹⁰⁾、HIV 感染症に発症した MAC 菌血症の治療として臨床的に有効であることが示されている¹¹⁾。

ニューキノロン系薬剤の中で SPFX は MAC に対して良好な感受性を示し、加藤らによると $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株発育を阻止し、また本剤は肺への移行性も優れ、1日300mg投与にて喀痰中最高濃度は $1.50 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ と報告されており、肺の非定型抗酸菌症にも十分有効な薬剤であると考えられる¹²⁾。

しかし、本剤は副作用として日光過敏症を認めることが多いため、外来治療では投与に際して注意が必要である。そのため、外来治療では日光過敏症が少なく、*in vitro* で SPFX と同様に非定型抗酸菌に対して優れた抗菌活性を認める LVFX が有効と考えられることから¹³⁾、本症例でも退院時に LVFX に変更した。

SPFX を2カ月、LVFX を外来通院にて1カ月、合計3カ月、ニューキノロン系薬剤を内服し、副作用と考えられる症状が出現したために中止した。他の3剤は1年間に服用し中止としたが、平成10年9月の喀痰中の *M. gordonae* は塗抹、培養とも陰性である。

以上、比較的稀な *M. gordonae* による肺非定型抗酸菌症の1例を経験した。本症例は RFP, EB, CAM の3剤併用を1年間、そのうち3カ月は SPFX を併用して治療した。その後治療を中止しているが、現在のところ喀痰の塗抹、培養とも陰性が続いている。今後の経過を観察し、再発しなければ、再発が多いといわれる非定型抗酸菌症の治療に対するニューキノロン系薬剤の併用の有効性が期待される。

文 献

1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準。結核。1985; 60: 51。

- 2) American Thoracic Society: Diagnostic criteria of nontuberculous mycobacterial lung disease in HIV-seropositive and-seronegative hosts. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1.
- 3) 前崎繁文, 増本英男, 荒木 潤, 他: 結核菌および非定型抗酸菌分離症例における経気管支肺生検(TBLB)所見の比較。結核。1994; 69: 555-558.
- 4) Maesaki S, Kohno S, Koga H, et al.: A clinical comparison between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections. Chest. 1993; 104: 1408-1411.
- 5) 倉澤卓也, 池田宣昭, 佐藤敦夫, 他: 肺の非定型抗酸菌症の臨床的検討。結核。1995; 70: 621-628.
- 6) 猪狩英俊, 菊池典雄, 川島辰男, 他: 一般病院における非定型抗酸菌の検出状況と肺非定型抗酸菌症。結核。1994; 69: 483-490.
- 7) Lassnau KD, Milanese S, Talavera W: *Mycobacterium gordonae*: A treatable disease in HIV-positive patients. Chest. 1993; 104: 1779-1785.
- 8) Resch B, Eber E, Beitzke, et al.: Pulmonary infection due to *Mycobacterium gordonae* in an adolescent immunocompetent patient. Respiration. 1997; 64: 300-303.
- 9) 前崎繁文, 東山康仁, 光武耕太郎, 他: Colonization ないし起炎菌と考えられた *M. intracellulare* 株における薬剤感受性の比較。結核。1990; 66: 503-505.
- 10) 小川賢二, 三輪太郎, 笹本基秀, 他: *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* のニューマクロライド剤, ニューキノロン剤および抗結核剤に対する感受性。結核。1992; 67: 735-738.
- 11) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al.: Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 564-569.
- 12) 加藤元一, 久世文幸: ニューキノロン系抗菌薬(Sparfloxacin)の抗酸菌に対する試験管内抗菌力。Chemotherapy. 1991; 39 (S-4): 101-105.
- 13) 大矢 聡, 竹本淳紀, 保坂公徳, 他: ニューキノロン系抗菌薬 levofloxacin の非定型抗酸菌に対する *in vitro* 活性。結核。1995; 70: 615-619.