

漢方治療が奏効したと思われる肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の1例

¹野上 達也 ²関矢 信康 ¹三瀧 忠道 ³山口 哲生

要旨：症例は72歳男性。1982年から *Mycobacterium fortuitum* の持続排菌があり、咳嗽、発熱、咯血、全身倦怠感などの症状が続き、肺 *M. fortuitum* 感染症として近医にて加療されていた。1999年7月から CAM, EB, RFP, KM の4剤併用療法を中心とした抗菌薬治療を受け一時奏効したが再燃し、Gaffky 3-5 号の排菌が続いた。2001年8月に当科に紹介され、それまでの抗菌剤はすべて中止とし、人参養栄湯の煎液を投与した。投与開始後、徐々に咳嗽、全身倦怠感などの自覚症状は改善し、10ヵ月後には、一時略痰中の *M. fortuitum* は塗抹陰性になった。その後、夏期に疲労感が増悪したため漢方医学的所見の変化に従って清暑益気湯に変更して治療を継続しているが、排菌は塗抹(±)以下を維持し2005年12月に至るまで、良好に経過している。われわれは、本症例においては漢方治療が有効であったと考えている。漢方治療を本症例のような非結核性抗酸菌感染症に用いることは一般的ではないが、有用な方法であると考え報告する。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症、人参養栄湯、清暑益気湯、漢方治療

I. 緒言

非結核性抗酸菌症 (NTM 症) の治療は抗結核剤等の多剤併用療法を長期間行う必要があり、治療に難渋する症例は少なくない。そのような症例では原因菌に対する抗菌剤の投与のみならず、宿主側の抵抗力の脆弱性を改善することも重要であるといわれている¹⁾。われわれは抗結核剤や抗菌剤の併用療法にて再燃を繰り返し、慢性的に症状の悪化を認めた肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の症例に対して、一切の抗菌剤治療を中止として随証的漢方治療のみを行い、良好な経過を得ている1例を経験した。貴重な症例と考え報告する。

II. 症例

患者：72歳、男性。会社員。

主訴：咳嗽、咯血、全身倦怠感、夜間の微熱、不眠。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：17歳時に肺結核として1年間の入院治療歴

あり。

喫煙歴：20本×39年、20歳から59歳まで喫煙。

現病歴：1982年に咳嗽、咯血を認め、*M. fortuitum* による肺 NTM 症と診断された。過去に ethambutol hydrochloride (EB)・rifampicin (RFP)・isoniazid (INH) の3剤併用療法、RFP・streptomycin (SM)・INH の3剤併用療法、kanamycin sulfate (KM)・SM の2剤併用療法、cycloserine・enviomycin sulfate による2剤併用療法が行われたが再燃を繰り返した。1999年7月から RFP 450 mg/day, KM 0.5 g/day × 2/week, EB 500 mg/day, clarithromycin (CAM) 400 mg/day の4剤併用療法が行われ、一時奏効したが、やはりその後再燃し、自覚症状の悪化と排菌の増加を認めた。2001年8月には塗抹 Gaffky となった。症状悪化時には levofloxacin 300 mg/day の投与などが行われたがこれも奏効しなかった。夜間の微熱、咳嗽、血痰が持続し、全身倦怠感が強く、2 kg/year の体重減少を認めたため、2001年8月31日、漢方治療目的に当科を紹介され受診した。

¹麻生飯塚病院漢方診療科 (現：富山大学医学部和漢診療学講座)、²千葉大学大学院医学研究先端和漢診療学講座、³JR 東京総合病院呼吸器内科

連絡先：野上達也、富山大学医学部和漢診療学講座、〒930-0194 富山県富山市杉谷2630 (E-mail: t-nogami@qd5.so-net.ne.jp)
(Received 27 Mar. 2006/Accepted 12 May 2006)

初診時現症：身長175 cm，体重52 kg，血圧120/68 mmHg，体温36.8℃。胸部聴診にて左下肺野に軽度の湿性ラ音を聴取する以外は特記すべき身体所見の異常を認めない。表在リンパ節腫大なし。皮疹なし。

検査成績：血液検査では，軽度の小球性低色素性貧血とわずかな低蛋白血症，低アルブミン血症を認めるが，白血球増加あるいはCRP上昇などの炎症所見は認められなかった（Table）。胸部エックス線写真では両肺野に軽度の透過性の亢進を認め，左中肺野と右上中肺野に網状結節状陰影を認めた（Fig. 1）。喀痰の抗酸菌検査では喀痰塗抹 Gaffky 5 号であり，培養の結果，*M. fortuitum* が同定された。*M. fortuitum* は前医にて過去6カ月以内に3回以上塗抹，培養共に陽性となっている。薬剤感受性は，levofloxacin には感受性を有していたが，他の一般抗結核剤には耐性であった。また，喀痰の一般菌培養で *Pseudomonas* sp. と *Serratia marcescens* が検出された。

経過：検査所見から国立療養所非定型抗酸菌症共同

研究班の非結核性（非定型）抗酸菌症診断基準²⁾を満たしたため，*M. fortuitum* を起因菌とする肺 NTM 症と診断した。過去に肺結核症の既往があり，胸部 CT 像にて軽度ではあるが気管支拡張所見が認められることから，二次感染型と考えた。初診時の漢方医学的所見では，気血両虚の病態であり，咳嗽，微熱傾向，全身倦怠感などの症状と腹直筋の強い緊張，臍上悸を目標として和剤局方の人参養栄湯の証であると診断し³⁾，これを煎液で投与した。それまで投与されていた RFP・EB・CAM は無効と考え中止した。以後，徐々に咳嗽の軽減と全身倦怠感の軽快が得られ自覚症状は改善した。また，喀痰中の抗酸菌排出の減少が得られ，10カ月後の2002年6月には，喀痰中の抗酸菌は塗抹培養共に陰性となった。さらに初診時に認めた喀痰中の *Pseudomonas* sp. と *Serratia marcescens* は消失し，正常細菌叢のみとなった。2002年8月にやや倦怠感が悪化したため，処方をいわゆる夏負けに頻用される清暑益気湯とした。以後，倦怠感は改善し，

Table Laboratory findings on August 31, 2001

RBC	365×10 ⁴ /μl	TP	6.6 g/dl	T-CHO	204 mg/dl
Hb	12.6 g/dl	Alb	3.9 g/dl	TG	170 mg/dl
Ht	42.5 %	BUN	19.0 mg/dl	Na	139 mEq/l
WBC	4900 /μl	Cre	0.8 mg/dl	K	4.1 mEq/l
Neut	55.0 %	T.Bil	0.5 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Baso	1.0 %	GOT	25 IU/l	CPK	84 IU/l
Eos	6.0 %	GPT	24 IU/l	CRP	0.25 mg/dl
Lym	31.0 %	LDH	165 IU/l		
Mono	8.0 %	ALP	256 IU/l		
Plt	15×10 ⁴ /μl	γ GTP	35 U/l		



Fig. 1 Chest roentgenogram on admission shows reticulonodular shadows predominantly on the left middle-lower and right middle-upper lung fields.

咳嗽の減少、微熱の消失も得られ、2005年12月に至る4年間、全身状態は良好に経過している。喀痰中抗酸菌塗抹検査で(±)の抗酸菌の排出を時に認めるが増加傾向はない。軽度の咯血も時にあるが、明らかにその頻度、量とも減少している。2002年9月と2003年12月の胸部CTを比較すると、特に右肺の小結節陰影の改善が認められた(Fig. 2a, b)。貧血はHb 12.6 g/dlよりHb 13.7 g/dlと改善し、2 kgの体重増加も得られ、自覚症状はほぼ消失し、その後も良好に経過している。

Ⅲ. 考 察

*M. fortuitum*は、アミカシン、テトラサイクリン系薬剤(ミノサイクリン、ドキシサイクリン)に感受性があることがあり、肺 *M. fortuitum*感染症の加療に際しては、これらの薬剤が使用されている⁴⁾。また1997年米国胸部疾患学会ガイドラインでは *M. fortuitum*に対し、amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, CAM, doxycycline, imipenem, sulfonamideの使用が推奨されている⁵⁾。本症例では、これら類似の薬剤ではCAMとLVFX以外は投与されておらず、当科受診前の抗菌剤の選択が必ずしも適切であったとはいえない。しかし、このような *M. fortuitum*感染症における治療効果は必ずしも良好でないことは一般に知られており、漢方医学的には宿主の抵抗力が著しく減弱している状態と考えられたため、漢方治療を優先して行った。そして、無効となっていると考えられた抗結核剤を中止し、漢方医学的診断に基づき人參養榮湯を投与したところ、抗酸菌の排菌の減少と全身状態の改善を得ることができた。さらに病態の変化に応じて処方を変更することで、その後4年以上にわたり、良好な状態を維持することができている。抗結核剤を中止

したことが、全身状態の改善と、気道内細菌叢の正常化に有効であった可能性も否定できないが、その後、抗酸菌の排菌が減少し、再増加を見ない点については漢方治療が有効であったと考えられる。

われわれが医学中央雑誌を1986年から2006年の範囲で「非定型抗酸菌症」あるいは「非結核性抗酸菌症」および「漢方」をキーワードに検索した範囲では、漢方治療が有効であったという非結核性抗酸菌症の報告は過去に4件あった^{6)~9)}。われわれが用いた処方地黄、当帰、白朮、茯苓、人參、桂皮、遠志、芍薬、陳皮、黄耆、甘草、五味子の12の生薬から構成される煎液であり、稲垣らが報告⁶⁾した人參養榮湯エキス(TJ-108)と剤型に異同はあるが同一方剤である。

本症例で用いた人參養榮湯は中国の古典である和剤局方に起源をもち¹⁰⁾、今日では慢性呼吸器疾患で消耗の激しい病態、血液疾患、膠原病などに応用されている処方である。また、清暑益気湯はいわゆる夏負け、夏痩せに多用される処方であり、比較的体力が低下した人で、食欲不振、全身倦怠感などを訴える場合に用いられる³⁾。本症例においては漢方医学的診断に基づいた処方運用、すなわち随証治療として、これらの処方を煎液として用いたところ、NTM症に対して効果を上げることができた。随証治療によって、宿主の抗酸菌に対する反応性や内的防御能といった内的環境が変化し、脆弱性が改善されたことが、その機序と考えられる。

実際に人參養榮湯の感染症に対する有用性は、緑膿菌感染モデル¹¹⁾、カンジダ感染モデル¹²⁾、リステリア感染モデル¹³⁾において証明されており、病原微生物感染症に対して広く生体防御能の賦活作用があることが推測される。抗酸菌感染症に際しては、肺胞マクロファージの

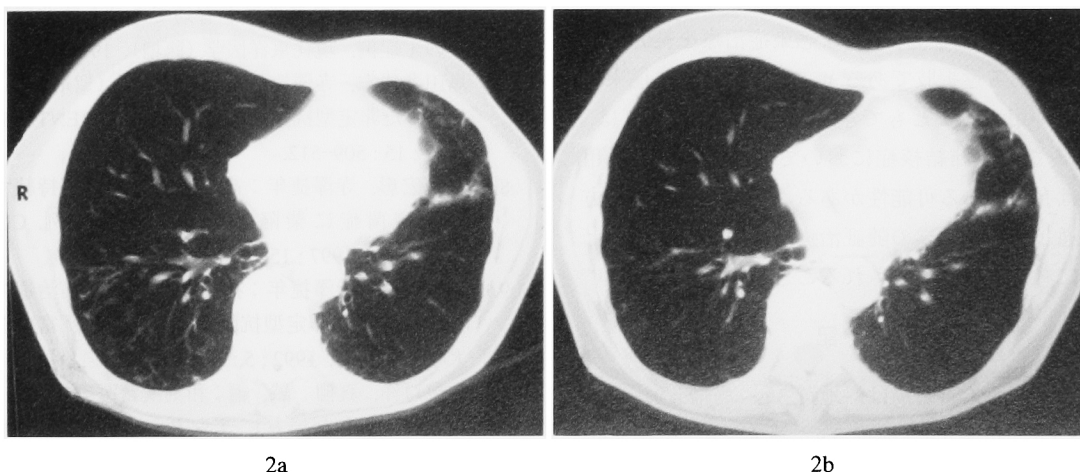


Fig. 2a, 2b Chest CT on Sep. 11, 2002 (2a) and on Dec. 19, 2003 (2b). Reticular opacities predominantly on the right lung field were improved in Chest CT films on Dec. 19, 2003.

活性化による抗酸菌の殺菌が重要であるとされるが¹⁴⁾, リステリア感染モデルで人参養栄湯の IL-1, IL-6, GM-CSF の増加, 末梢血中へのマクロファージの増加作用が報告されており¹³⁾, 抗酸菌感染症においても同様に人参養栄湯が肺胞マクロファージの活性化を促進している可能性がある。これを本症例で人参養栄湯が奏効した機序のひとつと考えたい。

清暑益気湯について基礎的な研究はほとんど進んでいないが, 漢方医学的には人参養栄湯同様に「補剤」に分類される処方であり, 現代医学的に表現すれば免疫能や身体の活動性を高める効果があるとされている。

本症例に使用した漢方方剤の人参養栄湯と清暑益気湯は, いずれも煎液で使用した。煎液とは生薬(植物を中心とした薬用天然物)をその処方特有の比率で混合し, それらを水から煮詰めた液である。近年, 特にわが国においては, 方剤の生薬抽出液を乾燥したエキス製剤が多用され, 実際にエキス製剤を用いて有効であった多くの臨床研究が報告されている。しかし, エキス製剤は利便性に優れているものの, 品質においては煎液と全く同等とはいえない。エキス製剤の品質については, 元となる煎液に極力近い成分含量, 少なくとも指標成分を70%以上含有することが求められているが¹⁵⁾, 必ずしも指標成分のみでは薬効を決められないためである。このため現時点では, われわれはエキス剤より煎液のほうが臨床上有効である可能性が高いと考え, 主に煎液を用いた治療に努めている。

今回, われわれは人参養栄湯, および清暑益気湯の煎液投与により, 肺 *M. fortuitum* 感染症において, 排菌の減少と自覚症状の改善を得ることができた1症例を経験した。漢方医学的な随証治療は, 感染症の成立において重要な宿主の感染防御能を高めることができる可能性があると考えられる。漢方治療を本症例のような感染症に応用することは, 現代の標準的な感染症治療を補完する意味で価値のある選択肢であると言える。また, 従来の抗菌療法と併用することもできる。その点においては, NTM症のみならず肺結核症においても漢方治療を併用することは有効である可能性がある。多くの医師が漢方医学に精通し, 漢方医学の随証治療を臨床応用することで, さらに有効症例が蓄積されることを望む。

IV. 付 記

今回使用した人参養栄湯は, 地黄3g, 当帰4g, 白朮4g, 茯苓4g, 人参3g, 桂皮3g, 遠志2g, 芍薬2g, 陳皮2g, 黄耆10g, 甘草1g, 五味子1gの計12種類の生薬を1日量とした。また, 清暑益気湯は人参3.5g, 白朮3.5g, 麦門冬3.5g, 五味子2g, 陳皮2g, 甘草2g, 黄柏2g, 当帰3g, 黄耆3gの計9種類の生薬を1

日量とした。それぞれの生薬は水600mlで40分煎じ, 滓を濾しとり300mlとしたものを1日量として, 1回100mlを1日3回毎食間に温めて服用した。使用した生薬の集産地, 原植物を示す。地黄(中国河南省産, *Rehmannia glutinosa* LIBOSCHITZ), 当帰(日本北関東地方産, *Angelica acutiloba* KITAGAWA), 白朮(韓国産, *Atractylodes japonica* KOIDZUMI ex KITAMURA), 茯苓(中国四川省産, *Poria cocos* WOLF), 人参(中国吉林省産, *Panax ginseng* C.A. MEYER), 桂皮(中国広西産, *Cinnamomum cassia* BLUME), 遠志(中国河北省産, *Polygala tenuilolia* WILLDENOW), 芍薬(中国四川省産, *Paeonia lactiflora* PALLAS), 陳皮(日本四国地方産, *Citrus unshiu* MARKOVICH), 黄耆(中国河北省産, *Astragalus mongolicus* BUNGE), 甘草(中国寧夏回族自治区産, *Glycyrrhiza grabra* LINN. var *glandulifera* REGEL et HERDER), 五味子(中国東北部産, *Schisandra chinensis* BAILLON), 麦門冬(日本長野県産, *Ophiopogon japonicus* KER-GAWLER), 黄柏(日本長野県産, *Phellodendron amurense* RUPRECHT)。

文 献

- 1) 富岡治明: 非定型抗酸菌の細菌学的性状. 呼吸. 2002; 21: 37-42.
- 2) 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.
- 3) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学, 第2版, 医学書院, 東京, 1998, 292.
- 4) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 5) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1-25.
- 6) 稲垣 護: 人参養栄湯が有効であった肺非定型抗酸菌症の1症例. 現代東洋医学(臨増). 1994; 15: 108-109.
- 7) 島田多佳志, 寺澤捷年: 人参養栄湯(聖剤総録)が有効であった非定型抗酸菌症の一例. CURRENT THERAPY. 1997; 15: 509-512.
- 8) 引網宏彰, 寺澤捷年: 高度の炎症反応が持続する非定型抗酸菌症に柴陷湯が奏効した一例. CURRENT THERAPY. 1997; 15: 1403-1406.
- 9) 柴原直利, 寺澤捷年: 抗生物質と和漢薬治療の併用が有効であった非定型抗酸菌症の一症例. 富山医科薬科大学医学会誌. 1992; 5: 30-33.
- 10) 小曾戸洋, 真柳 誠, 編: 和刻漢籍医書集成第4輯「増広太平惠民和局方」, エンタープライズ, 東京, 1994, 103-104.
- 11) Miura S, Takimoto H, Yoshikai Y, et al.: Protective effect of Ren-shen-yang-rong-tang (Ninjin-yousei-to) in mice with drug-induced leukopenia against *Pseudomonas aeruginosa* infection. Int J Immunopharmac. 1992; 14: 1249-1257.

- 12) 安部 茂, 石橋弘子, 羽生 茂, 他: 各種漢方補剤の経口投与による *Candida* 感染マウスの延命効果. *Jpn J Med Mycol.* 2000 ; 41 : 115-119.
- 13) Yonekura K, Kawakita T, Saito Y, et al.: Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine. Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin-youei-to). *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 1992 ; 14 : 165-190.
- 14) Suzuki K, Lee WJ, Hashimoto T, et al.: Recombinant granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) or tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) activate human alveolar macrophages to inhibit growth of *Mycobacterium avium* complex. *Clin Exp Immunol.* 1994 ; 98 : 169-173.
- 15) 厚生省薬務局審査第一課長, 審査第二課長通知: 医療用漢方エキス製剤の取り扱いについて. 昭和60年5月31日薬審2第120号. 1995.

Case Report

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM FORTUITUM* INFECTION SUCCESSFULLY TREATED WITH KAMPO TREATMENTS

¹Tatsuya NOGAMI, ²Nobuyasu SEKIYA, ¹Tadamichi MITSUMA, and ³Tetsuo YAMAGUCHI

Abstract A 72-year-old male was referred to our hospital in August 2001 for his pulmonary *M. fortuitum* infection. His symptoms were coughing, pyrexia, hemoptysis, general malaise, and insomnia. He had been suffering from these symptoms since 1982, though the intensive anti-mycobacterial chemotherapy such as three-drug (RFP, SM, & INH), twice two-drug (KM & SM and cycloserine & enviomycin) and four-drug (CAM, EB, RFP, & KM) regimens were administered for 26 months from July 1999. His symptoms tentatively improved after chemotherapy, but soon recurred with smear positive sputum. We decided to withdraw all antibacterial agents to treat him with decoction of Ninjinyoueito according to the diagnostics Kampo medical science in September 2001. After this prescription, his subjective symptoms gradually improved, and ten months later his sputum converted to smear negative. Because of recurrence of his general malaise in August 2002, we replaced the Ninjinyoueito by Seishoekkito, based on the Kampo diagnostics. His physical conditions remained good until 2005. In addition, the sputum smear examination maintain the level below $\pm$.

We evaluate that Kampo (Chinese traditional medicine) treatment resulted in favorable response. Though it is not common to prescribe Kampo-medicine for intractable infectious diseases, we believe that Kampo-medicine is effective in some cases associated with host defense mechanisms.

Key words: Nontuberculous mycobacterial infection, *Mycobacterium fortuitum* pulmonary disease, Ninjinyoueito, Seishoekkito, Kampo treatment

¹Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Aso-Iizuka Hospital, ²Department of Frontier Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

Correspondence to: Tatsuya Nogami, Department of Japanese Oriental Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194 Japan. (E-mail: t-nogami@qd5.so-net.ne.jp)