

骨髄異形成症候群で骨髄移植後に3年をへて発症した若年肺 MAC 症の1例

¹源 誠二郎 ¹露口 一成 ¹鈴木 克洋 ¹岡田 全司
²坂谷 光則

要旨：肺 MAC 症は通常高齢者にみられる。私たちは19歳という若者にみられた肺 MAC 症を経験した。症例は、16歳のときに骨髄異形成症候群に対して骨髄移植を施行されている。その後、閉塞性細気管支炎を発症し、副腎皮質ステロイドとタクロリムスを用いて治療されていた。19歳時に、胸部エックス線やCTにて右肺に小結節影や粒状影を指摘され、空洞もみられた。気管支鏡検査と喀痰検査で *M. avium* が検出され、肺 MAC 症と診断された。19歳という若年での肺 MAC 症の発症はきわめてまれで、発症促進因子として、閉塞性細気管支炎の存在、副腎皮質ステロイドやタクロリムスによる免疫不全、糖尿病の影響が考えられた。

キーワード：肺 MAC 症、骨髄移植、閉塞性細気管支炎、副腎皮質ステロイド、タクロリムス

はじめに

肺 *Mycobacterium avium complex* 症 (肺 MAC 症) は、日和見感染的な性格が強く、既存の肺病変によって抵抗脆弱な部分が肺に生じたときに、その部分を素地として発症する場合が多い。また、何らかの原因によって、全身的にも免疫能が低下しているときに発症すると考えられている。既存病変の代表的なものとして、肺結核後遺症、慢性閉塞性肺疾患、塵肺症、気管支拡張症などがあげられ、この型の肺 MAC 症を二次型とよぶ。一方で、特に既存肺病変をもたない健常人に発症する肺 MAC 症も多く、一次型として区別されている。この一次型は、50歳以上の女性に多く中葉や舌区に小結節や気管支拡張がみられることが特徴である。いずれの場合においても肺 MAC 症は50歳以降に発症することが多く、高齢者の病気と考えられている。今回、私たちは19歳という若さで発症した肺 MAC 症を経験した。この症例の背景には、骨髄異形成症候群や骨髄移植、副腎皮質ステロイドやタクロリムスの使用による免疫不全や糖尿病といった肺 MAC 症の発症を促進すると考えられる要因が存在していた。これらの要因について、文献的考察を含めて

報告する。

症 例

症 例：20歳男性。

主 訴：咳嗽，喀痰，労作時息切れ (H-J 2度)。

既往歴：15歳時に骨髄異形成症候群を発症し、16歳時に骨髄移植を受けていて、現在まで再発はない。19歳より糖尿病を指摘され、 α グルコシダーゼ阻害剤で治療中である。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

粉塵吸入歴：なし。

飲酒歴：なし。

現病歴：16歳時の骨髄移植後、1度から2度の急性移植片対宿主病が出現し、シクロスポリンに加えてプレドニゾロンが投与された。プレドニゾロンは40 mg/日からスタートし、移植片対宿主病の症状をみながら漸減され、退院時はプレドニゾロン15 mg、シクロスポリン100 mgとなっていた。退院後、シクロスポリン50 mgとなりプレドニゾロンも漸減されていった。17歳時にプレドニゾロンが中止となったが、その翌月から労作時呼

吸困難感が出現増悪し、骨髄移植後の閉塞性細気管支炎を発症した。このために、中止になっていたプレドニゾロンを30 mg隔日で再開し、シクロスポリンをタクロリムス1 mg分2に変更された。これによって症状が安定し、その後はSpO₂ 94%前後で経過した。さらに追加治療としてプロピオン酸フルチカゾン(200 μg) 2吸入×2の吸入なども試みられた。19歳になって、胸部エックス線やCTにて、右のS⁴に空洞を伴う結節や小結節、S^{8,9}の1 cm大の結節、S⁶の小葉中心性の小粒状影を指摘された。画像所見からは肺結核を疑われたが、喀痰からは抗酸菌を検出できなかった。その後、これらの陰影が増大し悪化傾向が認められたため気管支鏡検査を施行された。この結果、気管支鏡で得られた検体から抗酸菌(Gaffky 2号相当)が検出され、さらにPCRで*M. avium*が同定された。このために治療目的で当院に紹介入院となった。当院来院時は、閉塞性細気管支炎に対してはプレドニゾロン20 mg朝、隔日とタクロリムス1 mg分2を投与されていた。

入院時現症：身長163 cm、体重42 kg、体温36.6℃、脈拍80/分・整、血圧106/58 mmHg、意識清明、貧血や黄疸なし、心雑音なし、呼吸音は正常、腹部異常所見なし、神経学的異常所見なし、SpO₂ 91% (室内空気下)。PPD skin test 0×0 mm/7×4 mm。

入院時検査所見 (Table 1)：特に大きな異常はないが、リンパ球数が1140/μl、γ-グロブリン636 mg/dlとやや低下傾向にあった。前医から糖尿病が指摘されていて尿糖(+/-)であったが空腹時血糖79 mg/dlと正常で食後の血糖上昇が疑われた。実際の血糖の変動については、1600 kcalの食事にて、空腹時血糖90 mg/dl前後で、

αグルコシダーゼ阻害剤の内服下での食後血糖は180 mg/dlを超えることはなかった。

入院後経過：呼吸器症状や胸部エックス線 (Fig. 1)、CT所見 (Fig. 2)に加えて、気管支鏡検体から、*M. avium*が検出されたこと、さらに、当院に入院後は喀痰からも繰り返し*M. avium*が検出されるようになっていたことから結核病学会基準²⁾に従って肺MAC症と確定診断した。これは、最新のATS/IDSAのオフィシャル・ステイトメントの基準²⁾にも合う。入院時はbody mass indexが15.8と低体重であったが、全身状態は比較的良好で、末梢血や生化学的検査などでも際立った異常はみられなかった。肺MAC症に対する化学療法として、rifampicin (RFP) 450 mg、clarithromycin (CAM) 600 mg、ethambutol (EB) 500 mgの内服治療を開始したが、下腹部痛、食欲低下、嘔気などの腹部症状が出現したためにEBを中止した。その後、これらの腹部症状は消失した。このことから、腹部症状はEBの副作用と考えて、EBを使用せず、RFPとCAMに加えてkanamycin (KM) 1 gの筋肉内注射を週3回行うこととした。また、閉塞性細気管支炎の治療については、肺MAC症に不利に働く可能性を考えて吸入ステロイドを中止した。プレドニゾロンやタクロリムスの量も、感染症ということでできるだけ減らすほうがよいと考えたが、RFPとの相互作用から副腎皮質ステロイドやタクロリムスの効果が減弱するので投与量を変えずに経過をみて、逆に閉塞性細気管支炎が悪化するようならばプレドニゾロンやタクロリムスの投与量を増量するつもりであった。幸いにして、RFP、CAMとKMの3剤の投与によって咳嗽や喀痰の軽減がみられ、さらに大きな副作用もなく順調に経過し、2カ月後に退院となっ

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
RBC	484×10 ⁴ /mm ³	TP	6.0 g/dl
Hb	17.0 g/dl	Alb	70.5 %
Ht	50.0 %	α1-glob	2.9 %
WBC	5200 /mm ³	α2-glob	8.3 %
Neu	66.8 %	β-glob	7.7 %
Ly	22.0 %	γ-glob	10.6 %
Mo	9.3 %	ALP	161 IU/l
Eo	1.5 %	AST	13 IU/l
Ba	0.4 %	ALT	7 IU/l
Plt	23.3×10 ⁴ /mm ³	γGTP	25 IU/l
Serology		LDH	178 IU/l
ESR	1 mm/1h	T-BIL	1.77 mg/dl
CRP	0.43 mg/dl	Na	141 mmol/l
Sputum	Gaffky 4	K	4.1 mmol/l
PCR	<i>M. avium</i>	Cl	101 mmol/l
Urine		BUN	10.3 mg/dl
u-pro	—	CRE	0.6 mg/dl
u-sug	+/-	UA	4.1 mg/dl
u-OB	—	Glucose	79 mg/dl



Fig. 1 Chest radiograph taken on admission, showing small and fine nodules in the right middle lung field.

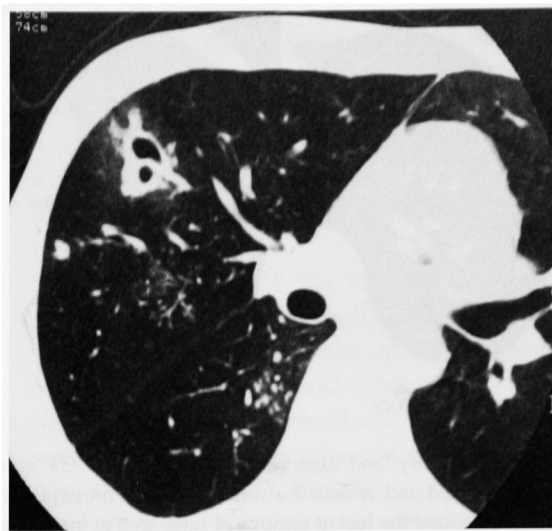


Fig. 2 Chest CT scan on admission, showing a cavitary nodule in S⁴ and centrilobular nodules in S⁴ and S⁶.

た。また、閉塞性細気管支炎の病状にも変化がみられずプレドニゾロンやタクロリムスの投与量は維持された。退院後は、外来で RFP, CAM の 2 剤の内服を継続した。その結果、喀痰の抗酸菌検査では入院当初は、Gaffky 4 号で培養陽性であったものが、1 年後には Gaffky 0 号、培養陰性となって、排菌は陰性化した。また、9 カ月間治療後の胸部 CT (Fig. 3) でも空洞がほぼ消失しているのがみられた。一方、入院時にみられた労作時の息切れ感は入院中および退院後も軽快することなく持続し、SpO₂は、入院時の所見としては91%であったが、安静時は94%前後で入院期間および入院後1年間の経過を通して大きな変化はみられなかった。このことから、これらの症状や所見は肺 MAC 症によるものではなく併発している閉塞性細気管支炎によるものと考えられた。

考 察

私たちは、19歳の若年男性に発症した肺 MAC 症の患者を経験した。この男性は肺 MAC 症発病の3年前に骨髄異形成症候群の治療のために同種骨髄移植を受けていて、その1年後には移植に関連した閉塞性細気管支炎を発症している。入院時の症状として労作時の息切れ感が強く、SpO₂が室内空気下で91%と低下していた。胸部エックス線 (Fig. 1), CT (Fig. 2) では、主に右の中肺野に小粒状影、結節影、空洞が存在し、肺 MAC 症や肺結核などに相当する画像所見がみられた。閉塞性細気管支炎に対しては、吸気呼気 HRCT (Fig. 4), 呼吸機能検査 (Table 2), 動脈血ガス検査 (Table 3) を行って評価した。吸気呼気 HRCT では、吸気状態のフィルムと呼気状



Fig. 3 Chest CT scan after nine-month treatment, showing the cavity had shrunk and centrilobular nodules had decreased.

態のフィルムを比べることによって、呼気 CT で小葉性のスリガラス影が出現してくることからスリガラス影の周りの透過性の亢進、すなわち閉塞性細気管支炎病変による air trapping が示唆され、肺 MAC 症のバックグラウンドに閉塞性細気管支炎が存在することを示していた。呼吸機能検査では、1 秒率が 31.7% と著しい閉塞性換気障害を認め、V25/Ht の低下もみられ small air way 病変が示唆された。さらに、International Society for Heart and Lung Transplantation³⁾によって定められた重症度では、BOS 3 で最重症に分類された。また、動脈血ガスでも CO₂ の貯留は認めなかったものの低酸素血症をきたしており、画像所見もあわせて考えると、この低酸素血症は

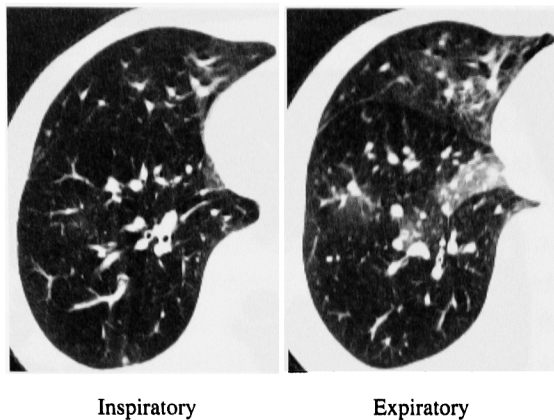


Fig. 4 Inspiratory and expiratory high-resolution CT scans were performed and revealed a mosaic pattern on expiration more clearly, and the lucent regions of lung seen at inspiration remained lucent at expiration due to air trapping.

Table 2 Pulmonary function test

FVC	3.56 L	V50	0.40 L/S
%FVC	86.5 %	V25	0.25 L/S
FEV _{1.0}	1.13 L	V25/Ht	0.152 L/S/m
FEV _{1.0} %	31.7 %	V25/Ht	1.262 L/S/m
%FEV _{1.0}	29.31 %	pred.	

Table 3 Arterial blood gas analysis

pH	7.427	HCO ₃ ⁻	26.1 mEq/l
PaO ₂	68.4 torr	BE	2.1 mEq/l
PaCO ₂	40.3 torr	SaO ₂	93.7 %

肺 MAC 症による症状というよりは閉塞性細気管支炎による症状と考えられた。以上から、骨髄移植後の閉塞性細気管支炎を背景に肺 MAC 症が新たに発症したものと考えられた。

閉塞性細気管支炎の進行については、17歳の発症時の検査では PaO₂ 72.7 torr, PaCO₂ 40.7 torr で、1秒率が54%であったが、当院入院の20歳時には上述したように、1秒率が31.7%と悪化していた。しかしながら、当院入院後から1年を過ぎた検査では1秒率は31.0%、SpO₂も94%前後で、当院入院時と比べて変化なく閉塞性細気管支炎は制御されていた。

一般に骨髄移植後の非結核性抗酸菌症の発症については、骨髄移植後の細胞性免疫能の一過的な低下がみられている時期（移植から1年、特に100日以内）に抗酸菌症への罹患が増えるが、その多くは中心静脈カテーテルに関連した非結核性抗酸菌の敗血症であると報告されている⁴⁾⁵⁾。今回の症例は、移植後3年を経過して肺 MAC 症を発症している点で異なる。普通ならこの時期には骨髄移植後の一過的な免疫能の低下の影響は考えられな

い⁶⁾⁷⁾。すなわち、本症例では骨髄移植自体が肺 MAC 症の発症の発端となったことは確かであるが、それらの直接的な関係は認めがたい。

本症例でみられた閉塞性細気管支炎は、骨髄移植の晩期の肺合併症のひとつである。晩期肺合併症として、間質性肺炎や BOOP などもあげられるが、閉塞性細気管支炎は、そのうちの28%を占めると報告されている⁸⁾。私たちが行った文献的な検索では、閉塞性細気管支炎と肺 MAC 症の合併症例の報告を見出すことはできなかった。これは、単に症例数が少ないことに由来するのかもしれないが、理由は定かではない。いずれにしても、本症例では閉塞性細気管支炎以外の呼吸器疾患が存在しないことから、閉塞性細気管支炎が肺 MAC 症の predisposing factor と考えられた。

さて、肺 MAC 症の発症には、このような predisposing factor としての肺病変に加えて、全身の抗酸菌に対する免疫機能の低下が強く関係していると考えられている。実際に抗酸菌症の感染防御における免疫機能の大切さは、極端な例ではあるが AIDS 症例の全身性播種性 MAC 症の観察から広く受け入れられている⁹⁾¹⁰⁾。この症例においては、長年にわたって閉塞性細気管支炎の治療として、また慢性移植片対宿主病を抑えるために使用されてきた副腎皮質ステロイドとタクロリムスが、強い免疫抑制作用をもっていて、肺 MAC 症の発症に強くかかわっていることが考えられた。タクロリムスの作用は、FK 結合蛋白に結合して発揮され^{11)~13)}、活性化 T 細胞の機能を抑制して、過剰な免疫反応が抑えられる。副腎皮質ステロイドは、グルココルチコイドレセプターを介して転写因子 AP-1^{14)~16)}や NF- κ B¹⁷⁾¹⁸⁾を阻害したり、T 細胞、マクロファージや単球などの免疫細胞のアポトーシスを誘導して^{19)~21)}、免疫能を制御することが報告されている。この症例の場合は、長期にわたる副腎皮質ステロイドやタクロリムスの影響は、詳細に調べられていないが、総リンパ球数は入院期間を通して1000/ μ l前後でやや低下していて、 γ -グロブリンの低下もみられ、日常検査のレベルでも免疫抑制作用をとらえることができた。また、PPD skin test が陰性であり、免疫能の低下を反映している可能性も考えられた。

本症例の糖尿病は、副腎皮質ステロイドやタクロリムスの副作用と考えられるが、当院入院時は良好なコントロール状態であった。糖尿病と肺 MAC 症の関連は、結核で指摘されているほど明確ではない。しかしながら、好中球機能の低下²²⁾²³⁾や抗酸菌の防御に大切な肉芽腫の形成能の減弱²⁴⁾、Th1 サイトカインの分泌低下²⁵⁾²⁶⁾などが糖尿病で指摘されていることから、肺 MAC 症の発症に多少なりとも関与しているものと想像される。

閉塞性細気管支炎における肺 MAC 症の発症頻度に関

する調査は今後の課題であるが、一般的に閉塞性細気管支炎が難治性の進行性の呼吸不全をきたす予後不良の病態で、しかも副腎皮質ステロイドやタクロリムスなどで免疫抑制状態になることを考えると、この2つの疾患は強い関連をもっていることが示唆された。閉塞性細気管支炎は、骨髄移植のみならず肺移植の後にも高頻度に発症する²⁷⁾。骨髄移植や肺移植症例の増加とともに、必然的に移植後の閉塞性細気管支炎の増加が見込まれるため、閉塞性細気管支炎の治療法の開発のみならず、肺MAC症などの合併症に対する知見も大切である。

文 献

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年。結核。2003；78：569-572。
- 2) Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007；175：367-416。
- 3) Estenne M, Maurer J, Boehler A, et al.: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002；21：297-310。
- 4) Roy V, Weisdorf D: Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant*. 1997；19：467-470。
- 5) Gavia J, Garcia P, Garrido S, et al.: Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000；6：361-369。
- 6) Lum L: The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood*. 1987；69：369-380。
- 7) Atkinson K: Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1990；5：209-226。
- 8) Palmas A, Tefferi A, Myers J, et al.: Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1998；100：680-687。
- 9) Horsburgh CJ: Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Infect*. 1996；11：244-251。
- 10) Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint Position Paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. *Am Rev Respir Dis*. 1987；136：492-496。
- 11) Clipstone N, Crabtree G: Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992；357：695-697。
- 12) Fruman D, Klee C, Bierer B, et al.: Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992；89：3686-3690。
- 13) Shaw K, Ho A, Raghavan A, et al.: Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995；92：11205-11209。
- 14) Jonat C, Rahmsdorf H, Park K, et al.: Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell*. 1990；62：1189-1204。
- 15) Yang-Yen H, Chambard J, Sun Y, et al.: Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell*. 1990；62：1205-1215。
- 16) Schüle R, Rangarajan P, Kliewer S, et al.: Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor. *Cell*. 1990；62：1217-1226。
- 17) Ray A, Prefontaine K: Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994；91：752-756。
- 18) Scheinman R, Gualberto A, Jewell C, et al.: Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol*. 1995；15：943-953。
- 19) Amsterdam A, Tajima K, Sasson R: Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their anti-inflammatory action. *Biochem Pharmacol*. 2002；64：843-850。
- 20) Ramdas J, Liu W, Harmon J: Glucocorticoid-induced cell death requires autoinduction of glucocorticoid receptor expression in human leukemic T cells. *Cancer Res*. 1999；59：1378-1385。
- 21) Distelhorst C: Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2002；9：6-19。
- 22) Mowat A, Baum J: Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1971；284：621-627。
- 23) Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, et al.: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997；14：29-34。
- 24) Mahmoud A, Rodman H, Mandel M, et al.: Induced and spontaneous diabetes mellitus and suppression of cell-mediated immunologic responses. Granuloma formation, delayed dermal reactivity and allograft rejection. *J Clin Invest*. 1976；57：362-367。
- 25) 塚口勝彦, 岡村英生, 生野雅史, 他: 肺結核患者 CD4+ $\alpha\beta$ T細胞と単球による IFN- γ , IL-12, IL-10産生と糖尿病との関連の検討: 結核。1997；72：617-622。
- 26) 塚口勝彦, 岡村英生, 松澤邦明, 他: 糖尿病合併肺結核患者の IFN- γ 産生能の経時的変化の検討。結核。2002；77：409-413。
- 27) Estenne M, Hertz M: Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002；166：440-444。

Case Report

AN ADOLESCENT CASE OF PULMONARY MAC INFECTION,
FOUND 3 YEARS LATER FROM BONE MARROW TRANSPLANTATION
FOR MYELODYSPLASTIC SYNDROME

¹Seijiro MINAMOTO, ¹Kazunari TSUYUGUCHI, ¹Katsuhiro SUZUKI, ¹Masaji OKADA,
and ²Mitsunori SAKATANI

Abstract *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary infection is usually seen in elderly persons. We encountered a rare case of MAC pulmonary disease seen in a 19-year-old adolescent. The patient had received bone marrow transplantation at the age of 16 for myelodysplastic syndrome. Subsequently, he developed constrictive bronchiolitis and has been treated with corticosteroid and tacrolimus. At age 19, small or fine nodules and a cavitary nodule in right lung were detected on the chest radiograph and computed tomography. Afterwards, *Mycobacterium avium* was detected by bronchoscopic examination and sputum examination and he was diagnosed as MAC pulmonary infection. MAC pulmonary infection in a young person at the age of 19 is an extremely rare case, in which constrictive bronchiolitis, immunosuppression by corticosteroid and tacrolimus, and diabetes mellitus

were considered as critical predisposing factors.

Key words : MAC pulmonary disease, Bone marrow transplantation, Constrictive bronchiolitis, Corticosteroid, Tacrolimus

¹Clinical Research Center, ²Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Seijiro Minamoto, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan.

(E-mail: minamoto@kch.hosp.go.jp)