

ごま油によるリポイド肺炎に合併した，難治性肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の 1 例

^{1,3}光根 歩 ¹鈴木 純子 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔
¹永井 英明 ¹井上 雄太 ¹深見 武史 ²木谷 匡志
²蛇澤 晶

要旨：症例は49歳，女性。内科的治療に難渋する肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症で当科紹介となった。進行性で多剤抗菌薬治療に抵抗性のため，他疾患合併を疑って気管支鏡を再検したものの，悪性所見・他の感染症を示唆する病原体の所見は得られなかった。内科的治療では制御困難であり，片肺全摘術を施行した。前医入院前までインドの民間療法で行われるごま油のうがいを定期的に行っていたこと，切除肺で多数の脂肪滴を認めたことから，最終的にリポイド肺炎合併の *M. fortuitum* 感染症の診断に至った。難治性の非結核性抗酸菌症ではリポイド肺炎合併の可能性も考慮すべきである。

キーワード： *Mycobacterium fortuitum*，非結核性抗酸菌症，リポイド肺炎

はじめに

Mycobacterium fortuitum は Runyon 分類 IV 群の迅速発育菌群に分類される。環境常在菌のため日和見感染の性格を有し，かつ抗菌薬治療が有効なので，健常者で感染が重篤化することは稀である¹⁾。今回，*M. fortuitum* 感染症が免疫能正常な患者に発症し，リポイド肺炎合併により片肺全摘術を要するほど難治化した症例を経験したため，報告する。

症 例

患 者：49歳，女性。

主 訴：咳嗽。

現病歴：半年間持続する咳嗽で近医を受診した。右中葉の浸潤影，右胸水を認め前医に入院となり，肺炎・胸膜炎の診断で抗菌薬を投与されたが1カ月経過しても効果なく，気管支鏡検査を施行された。気管支洗浄液で *M. fortuitum* が培養され，肺 *M. fortuitum* 感染症として薬剤感受性検査で感受性のあったレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) 500 mg/日に加え，アミカシン (amikacin: AMK) 600 mg/日，イミペネム/シラスタチン

(imipenem-cilastatin: IPM/CS) 3 g/日の3剤治療に変更した。しかし2カ月経過しても改善せず，当院転院となった。

既往歴：37歳，双極性障害。41歳，咳喘息。

家族歴：祖父と父が糖尿病。

喫煙歴：なし。

入院時現症：身長162.5 cm，体重45.6 kg。体温36.7度，心拍数98/min・整，血圧96/58 mmHg，SpO₂ 98% (室内気)。結膜に黄疸・貧血なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上右肺に coarse crackles を聴取した。心雑音はなく，腹部・四肢・神経系に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見 (Table)：血沈亢進し，CRP が軽度上昇していた。免疫グロブリンや腫瘍マーカーは正常範囲内，T-SPOT[®].TB，*M. avium* complex 抗体，抗IFN- γ 抗体は陰性だった。喀痰の一般菌・抗酸菌培養はいずれも陰性だった。

胸部CTの経過 (Fig. 1)：転院2カ月前の胸部CTでは，右中下葉に周囲にすりガラス影を伴った浸潤影が広がっていた。散布性の粒状影はほとんど認めず，浸潤影主体だった。当院転院時にはすりガラス影はほぼ消失して浸潤影に置き換わっており，上葉にも一部及んでいた。さ

¹国立病院機構東京病院呼吸器センター，²同病理診断科，³現：東北大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

連絡先：光根 歩，東北大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野，〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

(E-mail: mitsune@rm.med.tohoku.ac.jp)

(Received 8 Apr. 2017 / Accepted 12 Jun. 2017)

らに転院3週間後に撮影したCTでは、右上葉全体に病変が広がった。

臨床経過 (Fig. 2) : 抗酸菌症以外の疾患を合併している可能性を疑い、再度気管支鏡検査を施行した。右下葉と新規に陰影が出現した右上葉から検体採取し、いずれも組織中に抗酸菌は確認できず培養陰性だったが、壊死

を伴う肉芽腫を認め、抗酸菌症に矛盾しない所見だった。また、当初は前医同様にAMK, IPM/CS, LVFXの3剤で治療していたものの治療抵抗性であり、LVFXを中止して新たにモキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX) 400 mg/日、クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) 800 mg/日、ドキシサイクリン (doxycycline: DOXY) 200 mg/

Table Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7100 / μ l	HbA1c	5.2 %	IgG	1403 mg/dl
Neutrophil	86.8 %	TP	6.9 g/dl	IgA	176 mg/dl
Band	0 %	Alb	3.4 g/dl	IgM	57 mg/dl
Lym	8.5 %	T-Bil	0.7 mg/dl	IgE	35 > mg/dl
Mono	3.7 %	AST	50 U/l	CEA	3.3 ng/ml
Eos	0.7 %	ALT	29 U/l	NSE	15.4 ng/ml
Bas	0.3 %	ALP	357 U/l	ProGRP	45.2 ng/ml
RBC	455 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	202 U/l	CD 4/8 ratio	1.24
Hb	12.5 g/dl	γ -GTP	24 U/l	T-SPOT	negative
Plt	23.4 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	14.4 mg/dl	MAC antibody	negative
ESR	35 mm/hr	Cre	0.5 mg/dl	Anti IFN- γ antibody	negative
		Na	141 mEq/l		
		K	4.4 mEq/l		
Sputum		CL	105 mEq/l		
Culture	normal flora	CRP	1.2 mg/dl		
Acid fast bacilli	negative	BNP	15 pg/ml		

ESR: erythrocyte sedimentation rate, CD: cluster of differentiation, T-SPOT: T-SPOT. *TB*

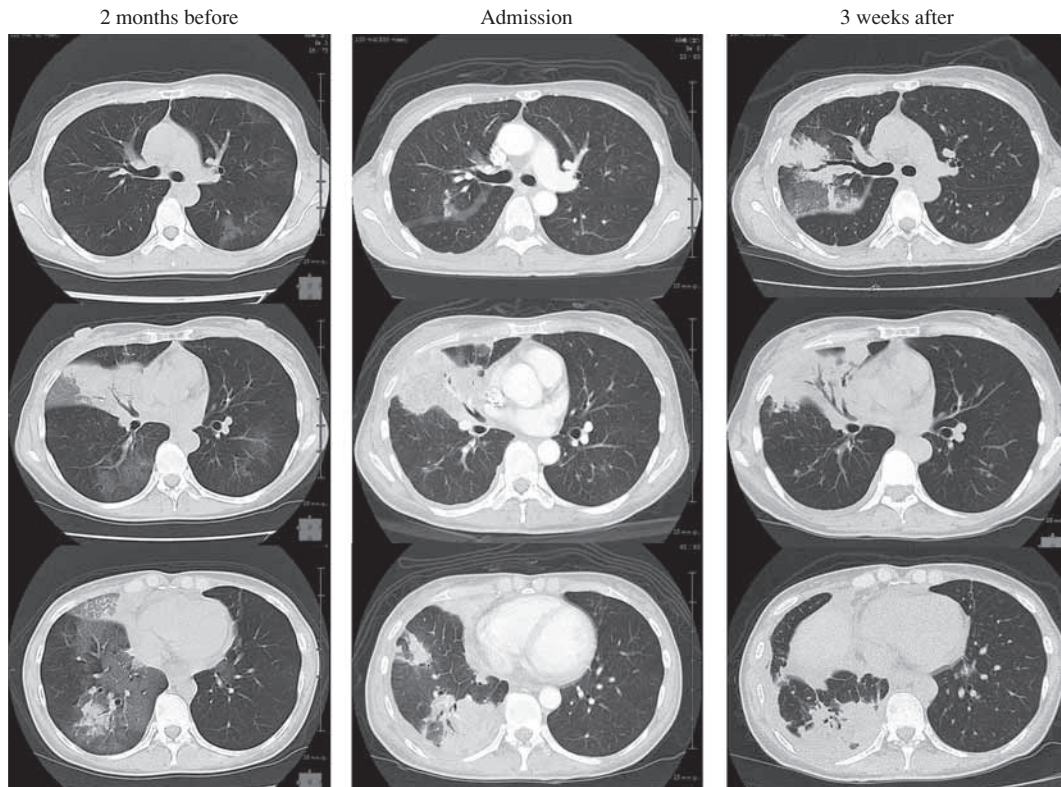


Fig. 1 Chest CT images. Two months before admission, infiltrative shadow accompanied by ground-glass attenuation spread around the right middle and lower lobes. On admission, ground-glass attenuation was replaced by infiltrative shadow, which extended to the right upper lobe. Three weeks after, the infiltration expanded further in the right lung.

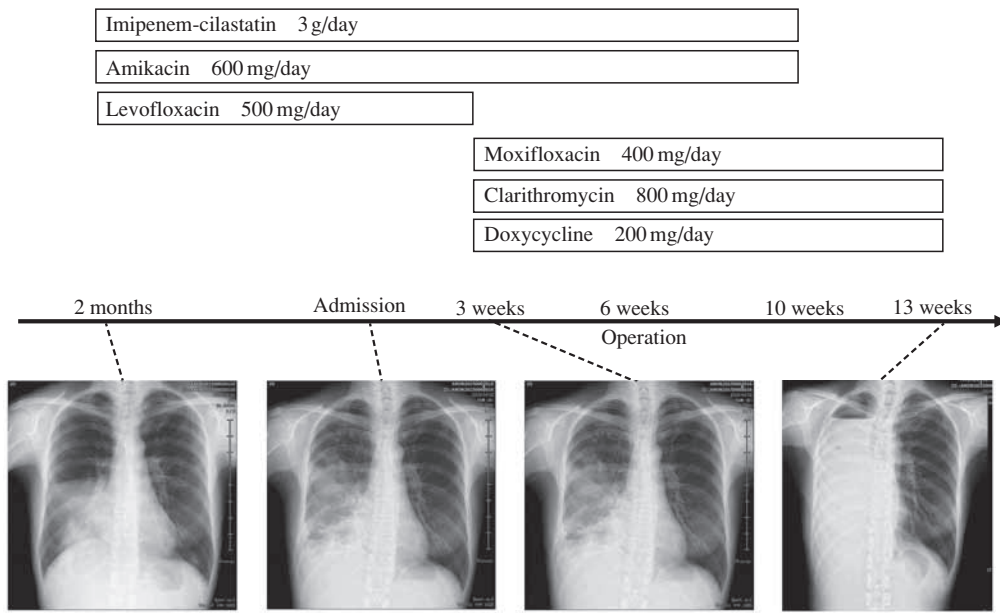


Fig. 2 Clinical course

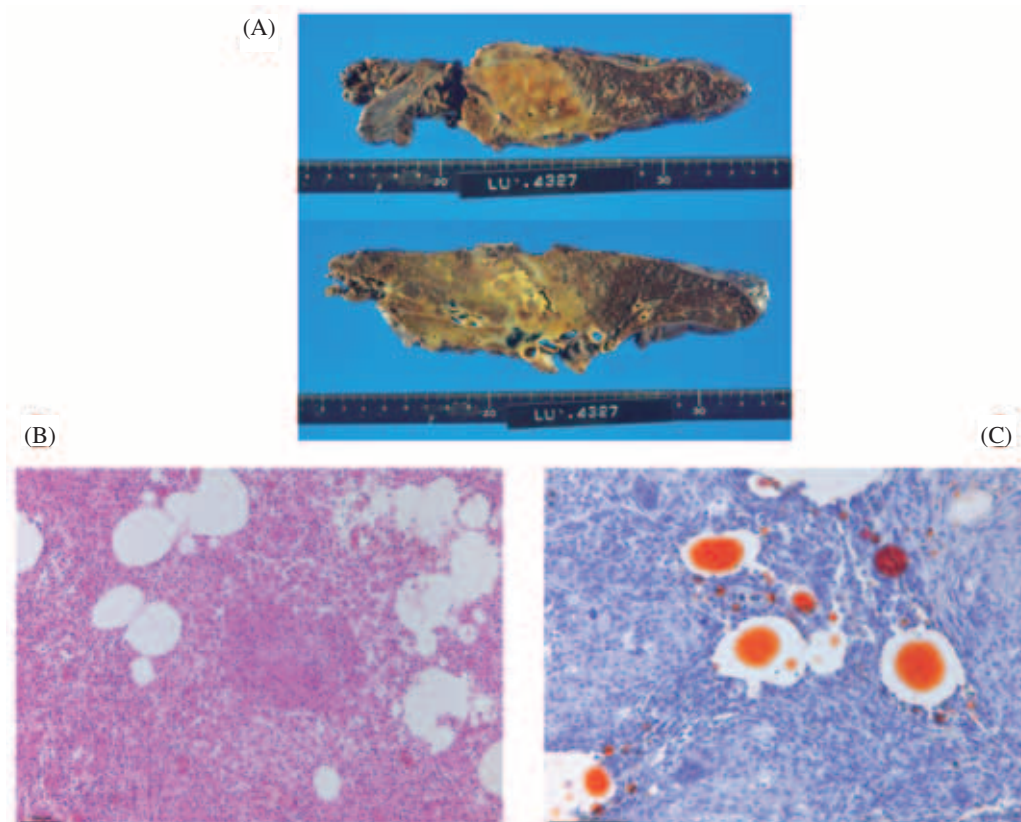


Fig. 3 Pathological findings of the resected lung. (A) Macroscopic findings. Pleural adhesion was strong and the yellowish discolored lesion spread from the diaphragm to the upper lobe. (B) The histological examination showed necrotic granuloma accompanied by numerous vacuoles around (HE staining: $\times 100$). (C) The vacuole was positive for Sudan III staining and judged as a fat component (Sudan III staining: $\times 200$).

日を追加した。しかしその後も改善は認めず進行性で、内科の治療単独では制御困難なため、右肺全摘術を施行した。本症例は *M. fortuitum* 感染症の診断基準を満たすものの、画像が浸潤影主体で非定型的であり、*M. fortuitum* 感染としては難治性だった。当院では油性の下剤を常用し、リポイド肺炎を合併した難治性の *Mycobacterium abscessus* 症症例を過去に経験しており²⁾、油性の下剤等の内服歴がないか本症例でも確認した。油性下剤は内服していなかったものの、インドの伝統医療アーユルヴェーダで健康に良いと言われている「ごま油のうがい」を前医入院前まで1年間行っており、時に誤嚥していたことが判明し、リポイド肺炎を合併した可能性を疑った。

術後経過 (Fig. 3)：切除肺は癒着が強く、病変は肉眼的に横隔膜や上葉にも及んでいた。病変部に壊死性の肉芽腫と共に大小不同の空胞を多数認め、脂肪成分に特異的な Sudan III 染色陽性のためリポイド肺炎と診断した。抗菌薬治療を継続していたためか、*M. fortuitum* は検出されなかった。全摘術後は術前と同様に IPM/CS, AMK, DOXY, CAM, MFLX の5剤を1カ月継続し、その後 DOXY, CAM, MFLX の内服薬3剤に変更して退院となった。

考 察

日和見感染の性格をもつ肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症が免疫能正常な患者に発症し、片肺全摘術を要するほど重症化したという点で、本症例は貴重である。

M. fortuitum は迅速発育菌群の肺感染症では *M. abscessus* の次に多く、約15%を占める³⁾。肺感染以外では皮膚、軟部組織、手術創、カテーテル関連感染が報告されている。土壌や河川にも生息する環境常在菌のため colonization が多く、一般的には進行性感染症ではなく、日和見感染の性格をもつ⁴⁾。陈旧性肺結核・気管支拡張症等の既存肺疾患を有する患者に発症することが多いが⁵⁾、アカラシアや慢性誤嚥、リポイド肺炎との合併も報告されている⁶⁾。

M. fortuitum 感染症の確立された治療レジメンはないものの、米国胸部疾患学会/感染症学会ガイドライン2007では「2剤以上の感受性薬剤を併用して菌陰性化後1年間継続すること」が推奨されている¹⁾。*M. fortuitum* は抗結核薬には耐性だが、CAMの感受性は80%、AMK、ニューキノロン、IPM/CSの感受性は100%であり、治療反応性の良い菌種である¹⁾。過去の症例報告では、CAM単剤、LVFX+CAM、アジスロマイシン (azithromycin: AZM) +DOXY, AMK+IPM/CS+CAMなど様々なレジメンで治療されている⁷⁾⁸⁾。本症例では感受性のあったLVFXに加えてAMK, IPM/CSの3剤で治療していたものの、肺野病変は増悪した。免疫異常のない患者で抗

IFN- γ 抗体陰性であること、画像が気管支拡張や粒状影ではなく浸潤影が主体であること、短期間に進行していることから、*M. fortuitum* 感染症以外の疾患合併を疑い、入院前にごま油でのうがいを行っていたことから、最終的にリポイド肺炎合併の診断にたどりついた。

外因性リポイド肺炎は油脂や慢性誤嚥により生じる肺障害である。原因として古典的には肝油、鮫油、緩下剤として用いられたパラフィンの誤嚥が、近年では電子タバコの煙の吸入や殺虫剤が報告されている⁹⁾。健康志向に伴い、オリーブオイルやごま油など植物性脂肪による発症も報告されている。食道咽頭の解剖学的異常やアカラシア、また嚥下障害や咳嗽反射を抑制するような抗精神病薬内服や神経疾患もリポイド肺炎のリスクファクターである。本症例も双極性障害で複数の向精神病薬を内服していた。

画像は典型的には融合性のある浸潤影を呈し、脂肪と同じレベルのCT値を呈する。気管支肺胞洗浄液や肺組織のマクロファージで脂肪滴を認めるとリポイド肺炎の診断になる。リポイド肺炎は画像や臨床症状が非特異的であり、通常脂肪染色は施行しないため、詳細な問診を行って疑うことが重要である。治療は原因物質回避以外に確立されたものはないが、ステロイド投与や外科的治療を施行したという報告もある⁹⁾。

本症例は以前に粒状影を指摘されておらず、最初にリポイド肺炎に罹患し、その後に *M. fortuitum* に感染したと考える。新規に拡がった上葉内にも肉芽腫を認めたことから、リポイド肺炎に加えて *M. fortuitum* 感染が拡がったのだろう。抗菌薬継続にもかかわらず陰影が拡がった理由として、脂質が非結核性抗酸菌症の病原性を高めることが挙げられる。これは脂質が宿主のマクロファージによるファゴサイトーシスを妨害し、非結核性抗酸菌症の増殖を促進するためである¹⁰⁾。さらに *in vivo* の実験では、*M. fortuitum* は脂質下で他の非結核性抗酸菌症よりも病原性が高かったという報告もある¹¹⁾。

本症例は双極性障害で多数の向精神病薬を内服しており、ごま油のうがい時の誤嚥がリポイド肺炎を引き起こし、さらに *M. fortuitum* 感染症の発症・増悪に寄与したと考えられる。難治性で非定型的な画像所見・臨床所見を伴う非結核性抗酸菌症では、リポイド肺炎合併を疑う必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Barbara A, 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.
- 2) 松永伸一, 倉島篤行, 永井英明, 他: *Mycobacterium abscessus*の感染を合併した外因性リポイド肺炎の1例. 日呼吸会誌. 2003 ; 41 : 14–18.
 - 3) Goto T, Hamaguchi R, Maeshima A, et al.: Pulmonary resection for *Mycobacterium chelonae* infection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 ; 18 : 128–131.
 - 4) Tang SS, Lye DC, Jureen R, et al.: Rapidly growing mycobacteria in Singapore, 2006–2011. *Clin Microbiol Infect.* 2015 ; 21 : 236–241.
 - 5) 萩原恵里, 関根朗雅, 佐藤友英, 他: *Mycobacterium fortuitum*による肺感染症の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2008 ; 46 : 788–792.
 - 6) Park S, Suh GY, Chung MP, et al.: Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med.* 2008 ; 102 : 437–442.
 - 7) Matsumoto T, Otsuka K, Tomii K: *Mycobacterium fortuitum* thoracic empyema: A case report and review of the literature. *J Infect Chemother.* 2015 ; 21 : 747–750.
 - 8) Suzuki K, Terada J, Sasaki Y, et al.: Pulmonary *Mycobacterium fortuitum* infection with cervical lymphadenitis in a patient carrying autoantibodies to interferon- γ . *Intern Med.* 2014 ; 53 : 1361–1364.
 - 9) Gondouin A, Manzoni Ph, Ranfaing E, et al.: Exogenous lipid pneumonia: A retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J.* 1996 ; 9 : 1463–1469.
 - 10) Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, et al.: Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 659–666.
 - 11) Kanetsuna F: Bactericidal Effect of Fatty Acids on Mycobacteria, with Particular Reference to the Suggested Mechanism of Intracellular Killing. *Microbiol Immunol.* 1985 ; 29 : 127–141.

Case Report

A CASE OF REFRACTORY PULMONARY *MYCOBACTERIUM FORTUITUM* INFECTION WITH LIPOID PNEUMONIA DUE TO SESAME OIL

^{1,3}Ayumi MITSUNE, ¹Junko SUZUKI, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hirotohi MATSUI,
¹Hideaki NAGAI, ¹Yuuta INOUE, ¹Takeshi FUKAMI, ²Masashi KITANI,
 and ²Akira HEBISAWA

Abstract A 49-year-old woman with refractory pulmonary *Mycobacterium fortuitum* infection was referred to our hospital. Bronchoscopy was reexamined in suspect of other diseases, because the disease was progressive and resistant to multidrug antibiotic therapy. However, no new findings were obtained which suggested malignancy or other infections. Since it was difficult to control by medical treatment, pneumonectomy was performed. On the other hand, it turned out that she regularly performed gargling of sesame oil prior to admission. In addition, there were a large number of lipid droplets in the resected lung. We finally reached the diagnosis of *M. fortuitum* infection associated with lipid pneumonia. In case of intractable nontuberculous mycobacterial infection, it is necessary to suspect the possibility of concomitant

lipoid pneumonia.

Key words: *Mycobacterium fortuitum*, Nontuberculous mycobacterial infection, lipid pneumonia

¹Center for Respiratory Diseases, ²Department of Pathology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital; ³Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Correspondence to: Ayumi Mitsune, Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574 Japan. (E-mail: mitsune@rm.med.tohoku.ac.jp)

