

基礎疾患のない患者に肺および脊椎病変をきたした *Mycobacterium intracellulare* による非結核性抗酸菌症の1例

伊藤 明広 橋本 徹 石田 直 橋 洋正
興梠 陽平 時岡 史明 吉岡 弘鎮

要旨：症例は73歳，女性。肺非結核性抗酸菌症（NTM）を近医で指摘されていたが，無治療で経過観察中であった。免疫抑制をきたすような基礎疾患はなかった。入院4カ月前から腰痛が出現し，持続するため近医を受診した。脊椎MRIにて化膿性脊椎炎を疑われ，当院整形外科に紹介となり入院となった。入院後，脊椎MRIにてL5/S1の脊椎炎を認め，抗菌薬投与を行ったが，無効であったため手術を施行した。手術検体から *Mycobacterium avium* complex を検出し，病理組織所見にて壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫形成を認めた。同菌による脊椎炎と考え，rifampicin, ethambutol, clarithromycin, streptomycin 4剤による化学療法を開始した。治療経過良好であり，第113病日に退院となった。現在も外来にて化学療法を継続中であるが，肺病変と脊椎炎の増悪なく経過良好である。近年，基礎疾患のない患者に発症するNTMによる脊椎炎が増加傾向にあり，感染性脊椎炎の鑑別診断として化膿性脊椎炎や結核性脊椎炎のみならずNTMによる脊椎炎も念頭におき診療する必要があると考えられる。
キーワード：非結核性抗酸菌，*Mycobacterium avium* complex，脊椎炎

はじめに

現在，脊椎感染症において化膿性脊椎炎が多くを占めるが，脊椎感染症の中に占める脊椎カリエスの割合は増加傾向にあり化膿性脊椎炎と臨床像や画像所見が似ている点から，両者は常に鑑別にあげるべき疾患である。抗酸菌による脊椎炎としては結核菌による脊椎カリエスが圧倒的に多く，非結核性抗酸菌による脊椎炎はかなり少ないといわれている。今回，われわれは免疫抑制をきたすような基礎疾患を有しない高齢者に発症した非結核性抗酸菌による肺および脊椎炎の1例を経験したため，過去の報告例をまとめて文献的考察を行ったので報告する。

症 例

症 例：73歳，女性。

主 訴：腰痛。

現病歴：2004年に喀血を認め近医を受診した。胸部CT

にて両肺に気管支拡張像を認め，喀痰抗酸菌検査にて *Mycobacterium intracellulare* を検出した。その後喀血は消失し，ほとんど症状を認めなかったため無治療にて経過観察となった。

2008年11月頃より，腰痛が出現した。

次第に腰痛が増強するため，2010年3月下旬近医整形外科を受診した。腰椎MRIにてL5/S1の化膿性脊椎炎と周囲の膿瘍を疑われたため，当院整形外科に入院となった。

既往歴：子宮癌（38歳時に子宮全摘術を施行されこれまで明らかな再発所見はなし），肺非結核性抗酸菌症（68歳），高血圧症。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，アレルギー歴なし，職業は自営業（味噌のこうじ作り），ペット飼育なし。

入院時現症：体温36.9度，血圧118/65 mmHg，脈拍76回/分，酸素飽和度98%（室内気），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，聴診上心肺に明らかな異常所見な

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		LDH	171 IU/L
WBC	7300 / μ L	BS	112 mg/dL	BUN	15 mg/dL
Neut	72.2 %	HbA1c	5.5 %	Cr	0.58 mg/dL
Lymph	13.0 %	ESR	79.3 mm/h	Na	135 mEq/L
Mono	8.3 %	CRP	3.66 mg/dL	K	4.1 mEq/L
Eos	6.1 %	TP	7.8 g/dL	Ca	8.5 mg/dL
Baso	0.4 %	Alb	3.1 g/dL		
RBC	375×10^4 / μ L	ChE	157 IU/L	QFT-2G	(-)
Hb	11.1 g/dL	T-bil	0.4 mg/dL	HIV	(-)
Ht	35.0 %	AST	27 IU/L	HTLV-1	(-)
Plt	29.8×10^4 / μ L	ALT	22 IU/L		

し、腹部平坦かつ軟、腹部圧痛なし、右大腿後面から下腿・足先にかけてしびれあり、両下肢脱力なし、排尿障害なし。

入院時血液検査所見：CRP 3.66 mg/dLと炎症反応の上昇を認め、赤沈79.3 mm/hと赤沈の亢進を認めた。また、Alb 3.1 g/dLと低Alb血症を認めたが慢性炎症による影響と考えられた。それ以外に肝障害や腎障害は認めなかった (Table 1)。

入院時腰椎単純X線検査：L5/S1の椎体の不明瞭化あり。

入院時腰椎MRI検査：L5/S1の椎体全体においてT1強調像にて low intensity, T2強調像にて high intensityの所見あり、L5/S1の腹側に膿瘍と思われる所見もあり (Fig. 1)。

入院後経過：入院後、sulbactam/cefoperazone, clindamycin (CLDM)の点滴治療を開始し次第に炎症反応の改善がみられたが、炎症反応の軽度の高値が持続し傍椎体膿瘍の残存を認めたため、第33病日に局所麻酔下膿瘍穿刺を施行し一般細菌培養のみ提出した。膿瘍からは明らかな起炎菌は検出されなかったが、炎症反応の高値が持続したためCLDM+imipenem/cilastatinの点滴を施行した。

その後も炎症反応は高値であったため、第56病日に化膿性脊椎炎に対して椎間板・椎体搔破、後側方固定術を施行し、検体を一般細菌・抗酸菌培養に提出した。

第77病日、手術の組織検体の病理組織所見で乾酪壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫形成を認めたため (Fig. 2)、抗酸菌感染による脊椎炎が疑われ当科に紹介となった。

入院後の喀痰培養より *Mycobacterium avium* complex (MAC) を認め、PCRにて *M. intracellulare* と同定されたため、脊椎組織の病理所見と合わせ脊椎組織のMAC-PCRは施行できていなかったが *M. intracellulare* による脊椎炎と判断した。約1年前の前医での胸部CTと比較し当院入院後の胸部CT (Fig. 4a)にて、両上葉空洞周囲の浸潤影と両下葉の浸潤影の増強を認め、肺MAC症の増悪と判断した。

第78病日より、rifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM), streptomycin (SM) 4剤による化学

療法を開始した。

後日、脊椎組織の培養からMACを検出しMACによる脊椎炎と診断し、4剤による化学療法を継続した。脊椎炎の術後はコルセットによる固定とリハビリを継続した。その後、CRPの改善、脊椎炎の改善と椎体周囲の膿瘍の縮小を認め (Fig. 3)、経過良好であり第113病日に退院となった。薬剤感受性検査の結果、CAMのMICが0.25 μ g/mLと感受性であることを確認した。

退院後も4剤による化学療法を継続し、化学療法開始後3カ月目からはRFP, EB, CAMの3剤に変更し治療を継続した。現在、喀痰からMACの排菌は続いているが、胸部CTにて肺病変の改善を一部認めており (Fig. 4b)、外来にて化学療法を継続中である。また、脊椎炎の増悪を認めることなく経過し、リハビリにて歩行可能な状態にまで回復している。

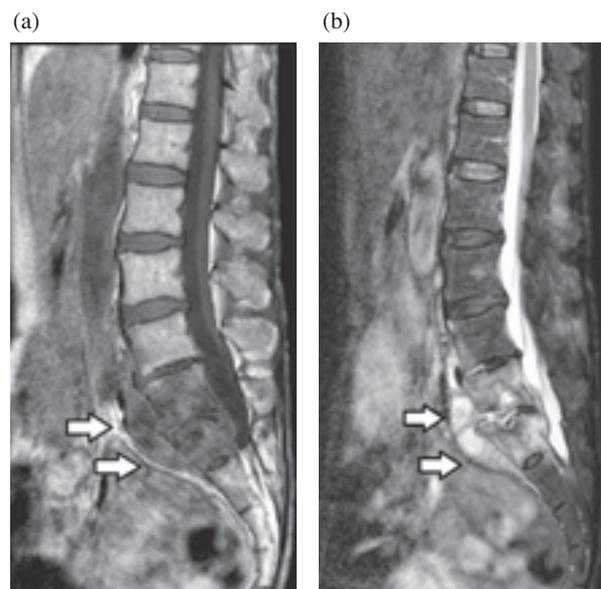


Fig. 1 Lumbar magnetic resonance imaging (MRI) on admission. (a) T1-weighted image shows low intensity in L5/S1. (b) T2-weighted image shows high intensity in L5/S1. Paravertebral abscess is located in front of L5/S1 (\Rightarrow).

考 察

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) は、土壌や水等の環境中に普遍的に存在する抗酸菌であり、人から人への感染はなく、人に対しては肺感染症がほとんどであり脊椎に感染する割合は1~2%であり稀とされている⁹⁾。その中で、AIDS、糖尿病、ステロイド剤内服等の免疫抑制宿主においてNTMによる脊椎炎を

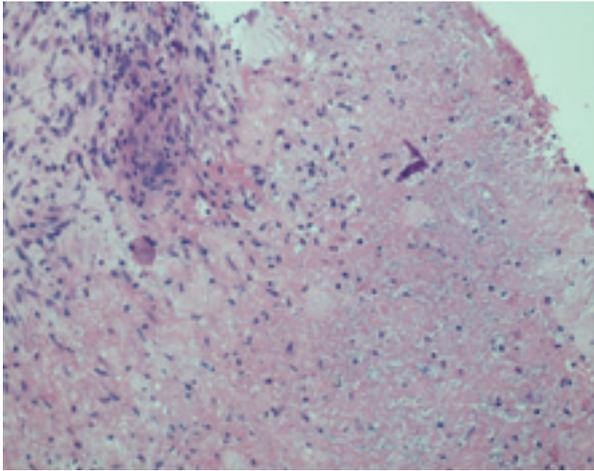


Fig. 2 Hematoxylin and eosin staining of bone specimen. Image shows lymphocytes, Langhans giant cells, and epithelioid granuloma with caseous necrosis.

発症する患者が多く報告された^{2)~6)}が、近年免疫抑制をきたす基礎疾患を有しない患者におけるNTMによる脊椎炎の報告^{7~9)}もみられている。

本症例において、第33病日に局所麻酔下膿瘍穿刺を施行し一般細菌培養の検査は行っていたが抗酸菌培養の

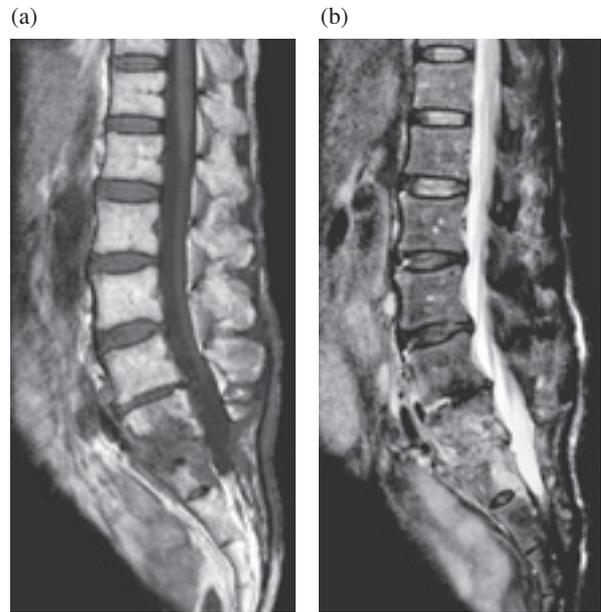


Fig. 3 Lumbar MRI after surgery and chemotherapy. T1 (a) and T2 (b)-weighted images show improved osteomyelitis and paravertebral abscess.

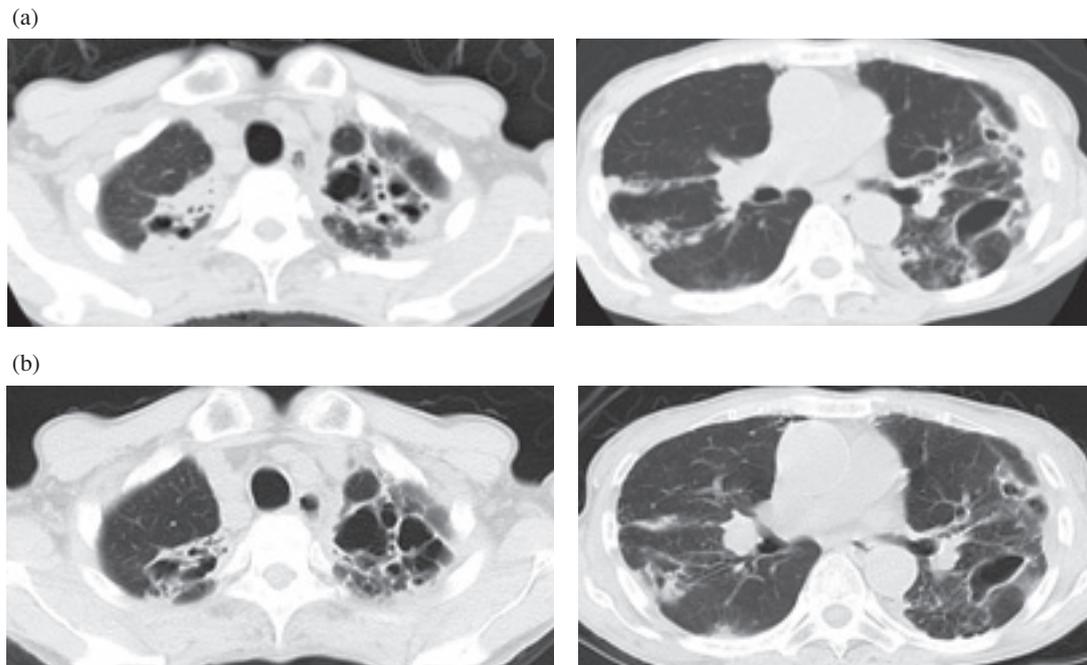


Fig. 4 Chest computed tomography on admission (a) and after chemotherapy (b). (a) There are centrilobular nodules, infiltrations, and bronchiectasis in bilateral lung. (b) In bilateral lung, centrilobular nodules and infiltrations have improved.

検査は行っていなかった。この時に同時に抗酸菌培養と結核菌PCR検査を行っていれば早期に診断しえた可能性もあった。

また、NTMによる脊椎炎は鈍的外傷の既往、HIV感染症等の免疫不全患者に発症することが知られているが、近年肺NTM症に続発してNTMによる脊椎炎を発症した症例が本邦より報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、肺病巣からの血行性感染により脊椎炎を発症したと推測されている。本症例も明らかな外傷や免疫不全の所見はなく、脊椎炎発症前から肺MAC症を有しており肺MAC症の病勢も増悪傾向であったため、肺病変の血行性感染により脊椎炎を発症した可能性が考えられた。

NTMによる脊椎炎の過去の報告はわれわれが検索しえた範囲では本邦と海外合わせ55例あり、それらのまとめをTable 2に示した^{9)~24)}。原因菌として本症例で認めたMACが33例と最も多く、次いで*Mycobacterium xenopi*が7例、*Mycobacterium fortuitum*が5例となっている。罹患部位は胸椎が29例と最も多く、次いで腰椎が24例となっている。基礎疾患としてステロイド治療中や糖尿病

Table 2 Review of 55 patients with spinal infection caused by nontuberculous mycobacteria in Japan and elsewhere

Median age (range)	58 (14–87) years
Sex	
Male	n = 23
Female	32
Pathogen	
<i>Mycobacterium avium</i> complex	33
<i>Mycobacterium xenopi</i>	7
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	5
<i>Mycobacterium abscessus</i>	3
<i>Mycobacterium kansasii</i>	2
Others	5*
Underlying disease (Some diseases overlap)	
Steroid therapy	13
Diabetes mellitus	7
Systemic lupus erythematosus	5
Acquired immune deficiency syndrome	3
Malignant disease	2
None	34
Disease site	
Cervical	2
Thoracic	29
Lumbar	24
Treatment	
Chemotherapy plus surgery	38
Chemotherapy	10
Surgery	6
None	1
Outcome	
Recovery	49
No change	2
Dead	4

*Others: *Mycobacterium gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae*, *M. bovis*, nontuberculous mycobacteria (not identified).

等何らかの免疫抑制状態の患者が21例含まれているものの、免疫を抑制するような基礎疾患を有しない患者が34例と過半数を占めており、近年その割合も増加傾向である。そのため、基礎疾患を有しない脊椎炎患者において結核菌だけでなくNTMによる脊椎炎を常に念頭におき診療する必要があると考えられる。治療として、化学療法のみ施行したものが10例、手術を併用したものが38例となっているが、本症例では手術と術後の化学療法を併用し治療経過良好である。MACを含めたNTMによる脊椎炎の治療として現段階でコンセンサスが得られているものはなく、薬剤感受性を考慮しそれに基づく多剤併用化学療法が基本であるが、膿瘍形成を認めるものや神経学的異常所見を認めるものは手術適応である¹⁵⁾とするものもある。しかし、NTMは薬剤抵抗性のものも多く、神経学的異常所見を認めなくとも多剤併用化学療法のみでは麻痺の進行を認めた報告例もある¹⁷⁾ことから、NTMによる脊椎炎と診断しえた場合は早期の手術が望ましいと考えられる。

早期治療のためには早期診断が必要であり、脊椎炎の原因菌を確定するためには脊椎生検あるいは手術による検体採取のうえ、培養を行うことが必要となる。この時に、一般細菌のみならず結核菌やNTMによる脊椎炎を想定し抗酸菌塗抹培養検査に提出することが重要である。しかし、抗酸菌の分離・同定は早くとも数週から数カ月を要することがあり、早期の菌種特定のためには抗酸菌による脊椎炎で多くを占める結核菌のPCRを併用することが望ましいと思われる。

過去のNTMによる脊椎炎55例の検討において、本症例のように近年基礎疾患のない患者に発症するNTMによる脊椎炎の報告が増加傾向にある。肺NTM症も増加傾向にあることから、今後もNTMによる脊椎炎は増加していくものと思われ、このため、免疫抑制宿主でなくとも一般抗菌薬無効の脊椎感染症においてNTMによる脊椎炎も念頭において精査をすすめていく必要があると考えられる。

本症例の要旨は第60回日本結核病学会中国四国支部会(平成22年2月,山口)で発表した。

謝辞: 本症例の診断・治療において大変お世話になりました倉敷中央病院整形外科 林英輔先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Yangco BG, et al.: Nontuberculous mycobacterial joint infections. In: Infections in the Rheumatic Disease, L. Espinoza, et al. eds. Grune & Stratton, Orlando. 1988, 139–157.
- 2) Zventina JR, Demos TC, Rubinstein H, et al.: *Mycobacterium intracellulare* infection of the shoulder and spine in a

- patient with steroid-treated systemic lupus erythematosus. *Skeletal Radiol.* 1982 ; 8 : 111-113.
- 3) Pirofsky JG, Huang CT, Waites KB, et al.: Spinal osteomyelitis due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in an elderly man with steroid-induced osteoporosis. *Spine.* 1993 ; 18 : 1926-1932.
 - 4) Kulasegaram R, Richardson D, Macrae B, et al.: *Mycobacterium xenopi* osteomyelitis in a patient on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Int J STD AIDS.* 2001 ; 12 : 404-406.
 - 5) Niazi S, Batra V, Zangrilli JG, et al.: Atypical mycobacterial osteomyelitis in a non-AIDS patient. *Conn Med.* 2002 ; 66 : 387-389.
 - 6) Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al.: Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *CID.* 2002 ; 35 : e8-13.
 - 7) Petitjean G, Fluckiger U, Scharen S, et al.: Vertebral osteomyelitis caused by non-tuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2004 ; 10 : 951-953.
 - 8) Higuchi T, Takahashi N, Yoshikawa H, et al.: Spinal osteomyelitis due to *Mycobacterium avium-intracellulare*: MR findings. *Internet J Radiol.* 2006 ; 5.
 - 9) Wong NM, Sun LK, Lau PY: Spinal infection caused by *Mycobacterium avium* complex in a patient with no acquired immune deficiency syndrome: a case report. *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2008 ; 16 : 359-363.
 - 10) 高桑 修, 小栗鉄也, 笠井大嗣, 他: 脊椎炎を併発した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の1例. *日呼吸会誌.* 2010 ; 48 : 759-764.
 - 11) 峰松明日香, 澤井豊光, 松竹豊司, 他: 脊椎炎を併発した肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の1例. *感染症学雑誌.* 2011 ; 85 : 523-526.
 - 12) 大和田哲雄, 大坪秀樹, 岡田孝三, 他: Atypical *Mycobacterium*による脊椎炎の1例. *別冊整形外科.* 1989 ; 15 : 252-253.
 - 13) 折居俊彦, 白石秀夫, 西田 淳, 他: 非定型抗酸菌症を疑わせた環軸関節部病変の1例. *東北整災紀要.* 1993 ; 37 : 8-11.
 - 14) 和田政浩, 大坪義昌, 伊藤大介, 他: 非定型抗酸菌による脊椎炎の1例. *整形外科と災害外科.* 1999 ; 48 : 824-828.
 - 15) 山本健吾, 鍋島隆治, 米倉雅之, 他: 非定型抗酸菌による脊椎炎の2例. *中部整災誌.* 1999 ; 42 : 1169-1170.
 - 16) 西口雅彦: 非定型抗酸菌による脊椎炎の1例. *中部整災誌.* 2001 ; 44 : 1125-1126.
 - 17) 松永厚美, 森 健一, 小泉文昭, 他: 非定型抗酸菌による感染性脊椎炎の1例. *西日本脊椎研究会誌.* 2003 ; 29 : 104-106.
 - 18) 丸川将臣, 高田一郎, 甲斐信生, 他: 脊椎炎を合併した肺非定型抗酸菌症の1例. *広島医学.* 2008 ; 61 : 405-408.
 - 19) 太田裕介, 奥谷珠美, 田中雅人, 他: 非結核性抗酸菌による感染性脊椎炎の4例. *西日脊椎研会誌.* 2008 ; 34 : 98-104.
 - 20) 竹内弘毅, 辻 崇, 渡邊航太, 他: インストウルメンテーションを併用して加療した非結核性抗酸菌症による脊椎炎の1例. *関東整災誌.* 2009 ; 40 : 148-153.
 - 21) Sarria JC, Chutkan NB, Figueroa JE, et al.: Atypical mycobacterial vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1998 ; 26 : 503-505.
 - 22) Danesh-Clough T, Theis JC, Van der Linden A.: *Mycobacterium xenopi* infection of the spine: a case report and literature review. *Spine.* 2000 ; 25 : 626-632.
 - 23) Chan ED, Kong PM, Fennelly K, et al.: Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous *Mycobacterium* species after blunt trauma to the back: 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae. *Clin Infect Dis.* 2001 ; 32 : 1506-1510.
 - 24) Otaki Y, Nakanishi T, Nanami M, et al.: A rare combination of sites of involvement by *Mycobacterium intracellulare* in a hemodialysis patient: multifocal synovitis, spondylitis, and multiple skin lesions. *Nephron.* 2002 ; 92 : 730-734.

Case Report

A CASE OF LUNG DISEASE AND SPONDYLITIS DUE TO
MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE IN A IMMUNOCOMPETENT PATIENT

Akihiro ITO, Toru HASHIMOTO, Tadashi ISHIDA, Hiromasa TACHIBANA
Yohei KOROGI, Fumiaki TOKIOKA, and Hiroshige YOSHIOKA

Abstract A 73-year-old immunocompetent woman was diagnosed with pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) infection and followed up without treatment. She developed lumbago and consulted a physician. Spinal magnetic resonance imaging (MRI) indicated pyogenic spondylitis and she was admitted to the orthopedics department at our hospital 4 months after developing lumbago. Spinal MRI on admission revealed spondylitis in L5/S1 and thus antibiotic agents were administered. However, the antibiotics were ineffective and she underwent surgery. *Mycobacterium avium* complex (MAC) was identified from cultures of surgical specimens, and the histopathological findings revealed epithelioid cell granuloma with necrosis. Spondylitis due to MAC was diagnosed and the patient was administered with rifampicin, ethambutol, clarithromycin and streptomycin. She was discharged on hospital day 113 with a good outcome. Recently, the number of spondy-

litis due to NTM infection in immunocompetent patients have been increasing. We should take it into consideration that not only bacteria and *Mycobacterium tuberculosis* but also NTM infection can cause infectious spondylitis.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, Spinal osteomyelitis

Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital

Correspondence to: Akihiro Ito, Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1, Miwa, Kurashiki-shi, Okayama 710-8602 Japan.
(E-mail: ai12306@kchnet.or.jp)