

骨髓異形成症候群患者に合併した *Mycobacterium intracellulare* による播種性非結核性抗酸菌症

香川 友祐 中尾 心人 曾根 一輝 青木佐知子
佐藤 英文 村松 秀樹

要旨：症例は71歳の男性。骨髓異形成症候群の経過中に繰り返す発熱を認め、入院精査を行いつつ抗菌薬および抗真菌薬による治療を1カ月以上行ったが奏効しなかった。骨髓検査を施行したところ骨髓異形成症候群の急性骨髓性白血病への転化と血球貪食像を認めた。また骨髓抗酸菌液体培養にて抗酸菌が検出され、DDH法にて *Mycobacterium intracellulare* と判明した。血液抗酸菌液体培養からも *M. intracellulare* が検出され、播種性MAC症とそれに伴う血球貪食症候群と考えられた。HIV感染は陰性であり、MAC症および血球貪食症候群に対する治療を開始することで全身状態の改善を認めた。その後急性骨髓性白血病に対する治療も開始したが、治療中に咯血死した。造血器疾患をもつ患者に原因不明の発熱を認めた際には、播種性非結核性抗酸菌症も視野に入れた原因検索が必要と考えられた。

キーワード： *Mycobacterium intracellulare*, 播種性MAC症, 骨髓異形成症候群, 血球貪食症候群

はじめに

播種性の非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) 症は稀であり、成人症例の多くは高度の細胞性免疫不全を有する後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) 患者である^{1)~3)}。日和見感染症の1つとされており、AIDS以外では造血器疾患や免疫抑制剤使用などの基礎疾患をもつ者で報告されている^{4)~6)}。

今回われわれは、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) を背景とし、その経過中に骨髓液および末梢血より *M. intracellulare* を検出した播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の1例を経験した。稀ではあるものの教訓的な症例と考えられ、若干の考察を加え報告する。

症 例

症 例：71歳，男性。

主 訴：発熱。

既往歴：気管支喘息，狭心症，高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：X-2年より骨髓異形成症候群にて当院外来で経過観察されており，X-1年11月より輸血依存の状態であった。X年7月5日の定期受診日に発熱を認めた。外来治療にて改善せず，同年8月9日入院となる。

初診時現症：身長150 cm，体重46.5 kg。体温38.9℃。SpO₂ 99% (室内空気下)。血圧138/81 mmHg，脈拍86回/分 (整)。眼瞼結膜貧血様，眼球結膜に黄染なし，頸部リンパ節を触知しない。心音と呼吸音に異常を認めない。腹部は平坦で軟，腸音は正常で圧痛はない。肝脾を触知しない。四肢に浮腫を認めない。皮疹を認めない。

初診時検査所見 (Table)：末梢血では汎血球減少を認めたが，白血球分画に骨髓芽球は認めなかった。生化学検査では，AST，ALT，ALP， γ GTPの軽度上昇を認め，またLDH 702 IU/l，CRP 14.71 mg/dl，CPK 365 IU/lと上昇を認めた。さらにBUN 29.8 mg/dl，Cre 1.46 mg/dlと腎障害を認め，軽度の低Na血症，高K血症も認めた。

Table Laboratory data at first visit

Complete blood count		Biochemical examination of blood	
WBC	1700 / μ l	TP	7.4 g/dl
Neutrophil	61 %	Alb	3.2 g/dl
Lymphocyte	24 %	T-Bil	0.4 mg/dl
Monocyte	4 %	AST	68 IU/l
Eosinophil	0 %	ALT	48 IU/l
Basophil	0 %	LDH	702 IU/l
Myelocyte	4 %	γ GTP	135 IU/l
Metamyelocyte	6 %	ALP	415 IU/l
RBC	247×10^4 / μ l	CPK	365 IU/l
Hb	7.4 g/dl	BUN	29.8 mg/dl
Hct	21.7 %	Cre	1.46 mg/dl
Plt	1.8×10^4 / μ l	Na	131 mEq/l
		K	5.3 mEq/l
		Cl	99 mEq/l
		Ca	8.9 mEq/l
		CRP	14.71 mg/dl
		β -D glucan	< 5.0 pg/ml
Blood test for infenction		Blood coagulation test	
HBs Ag	(-)	APTT	30.7 sec
HCV Ab	(-)	PT-INR	1.14
TP Ab	(-)	Fibrinogen	471 mg/dl
T-SPOT	(-)		
Aspergillus Ag	(-)		
CMV C10 C11	(-)		
HIV 1,2 Ab	(-)		

Abbreviations HBs Ag: hepatitis B virus antigen HCV Ab: hepatitis C virus antibody
 TP Ab: treponema pallidum antibody T-SPOT: T-SOPT TB Aspergillus Ag: aspergillus antigen
 CMV: cytomegalovirus HIV Ab: human immunodeficiency virus antibody

胸部X線写真 (Fig. 1a) : 左中肺野末梢側に淡い結節影を認めた。

胸部CT (Fig. 1b, 1c) : 石灰化を伴う縦隔リンパ節の腫大を認めた。左肺S⁶bの結節影と両側下肺胸膜直下の網状影を認めた。

経過 (Fig. 4) : 入院時の胸部CTにて左肺S⁶bに小結節影の出現を認めたため (Fig. 1a, 1b), 肺アスペルギルス症や細菌感染症を考え、抗真菌薬および抗菌薬にて治療を開始した。バンコマイシンやポリコナゾール, ミカファンギナトリウムなどの抗菌薬, 抗真菌薬を用いて1カ月以上治療を行ったが奏効を認めなかった。第14病日に施行した骨髓検査では, 以前の骨髓所見と比較して軽度の芽球増加を認める以外には, 明らかな変化は認めなかった。繰り返し血液培養や心エコー, 体幹部CTなどの精査を行ったが熱源は不明で, Human immunodeficiency virus (HIV) 抗体も陰性であった。第53病日に再度骨髓検査を施行したところ, 骨髓異形成症候群の急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) への転化と血球貪食像を認め (Fig. 2a, 2b), また血清フェリチン値著増 (30237 ng/ml), 持続的な血小板減少を認め, 頻回の血小板輸血を要する状態となった。ガリウムシンチグラフィでは, 縦隔への集積を認めたが, 他部位には明らかな集積は認めなかった (Fig. 3)。血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) を想定し, ステロイド投与を検討したが, 入院時より左肺S⁶bに小結節影を

認めていたこと, 胸部CTにて石灰化を伴う縦隔リンパ節の腫大を認めたことから (Fig. 1b, 1c), 肺結核および縦隔リンパ節結核を疑い第62病日に気管支鏡検査を行った。気管支内採痰や左肺S⁶b結節のブラシ擦過, 気管分岐部リンパ節穿刺を行ったが, 結核菌は検出されなかった。しかし第53病日に行っていた骨髓抗酸菌液体培養にて抗酸菌が検出され, DNA-DNA hybridization methods (DDH) 法にて *Mycobacterium intracellulare* と判明した。このことから, 第72病日よりリファンピシン, エタンブトール, クラリスロマイシンの3剤による治療を開始するとともに, 第79病日より血球貪食症候群に対してステロイドやエトポシドの投与も行った。これらの治療により解熱し, フェリチン値も治療開始から3週間で9884 ng/mlへと改善を認めた。第62病日の気管支洗浄液において抗酸菌培養陽性であり, また第69病日に施行した血液抗酸菌液体培養からも *M. intracellulare* が検出されたため, 臨床経過も併せて血球貪食症候群を合併した播種性MAC感染症と考えた。今回検出された *M. intracellulare* は, 薬剤感受性検査にてクラリスロマイシンに感受性であった。血球貪食症候群への治療介入後, 全身状態は一旦快方に向かったが, AMLの悪化に伴い, LDH, フェリチン値の再増悪, 発熱を認めた。第130病日よりAMLに対して, シタラビン, アクラルピシンによる治療を開始したが, 第138病日に大量咯血し永眠された。

考 察

本症例は、HIV感染のないMDS患者に発生した播種性MAC症であり、フェリチン値が著増し骨髄検査で血球貪食像を認めたことから、血球貪食症候群が合併して

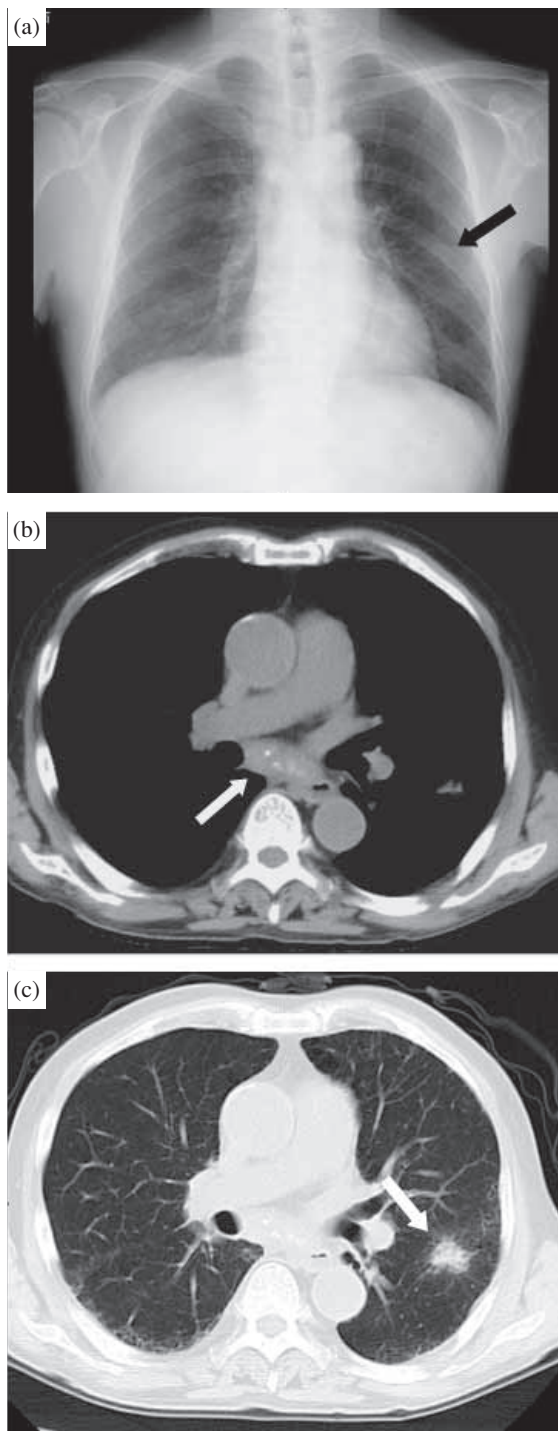
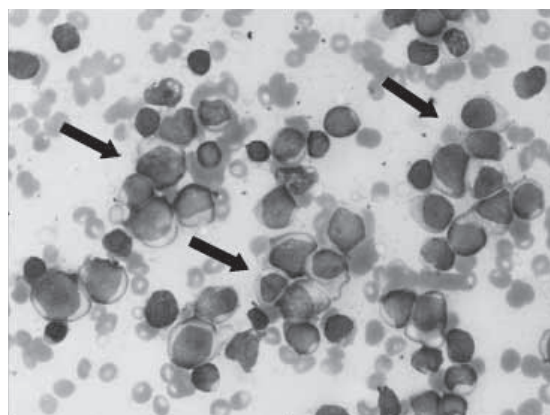


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission shows nodular shadow in the left middle lobe. (b, c) A chest computed tomography scan on admission showing a mediastinal lymph node with calcification. A nodular shadow in S⁶b of the left lung and a reticular shadow adjacent to the pleura are also visible.

(a) Myeloblast cells



(b) Hemophagocytosis

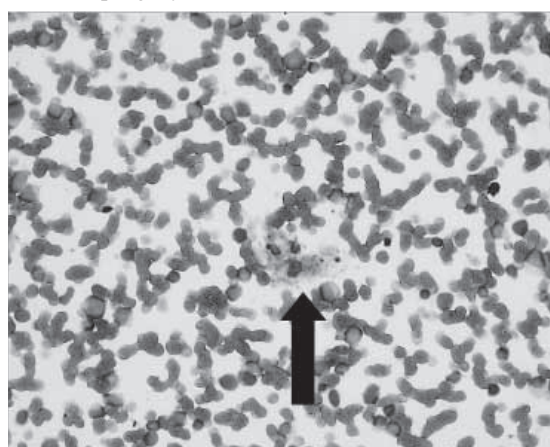


Fig. 2 (a, b) Smear preparation of iliac bone marrow specimen shows increased myeloblast cells and macrophage phagocytosis.



Fig. 3 Gallium (⁶⁷Ga) scintigraphy showing abnormal accumulation in the mediastinal region.

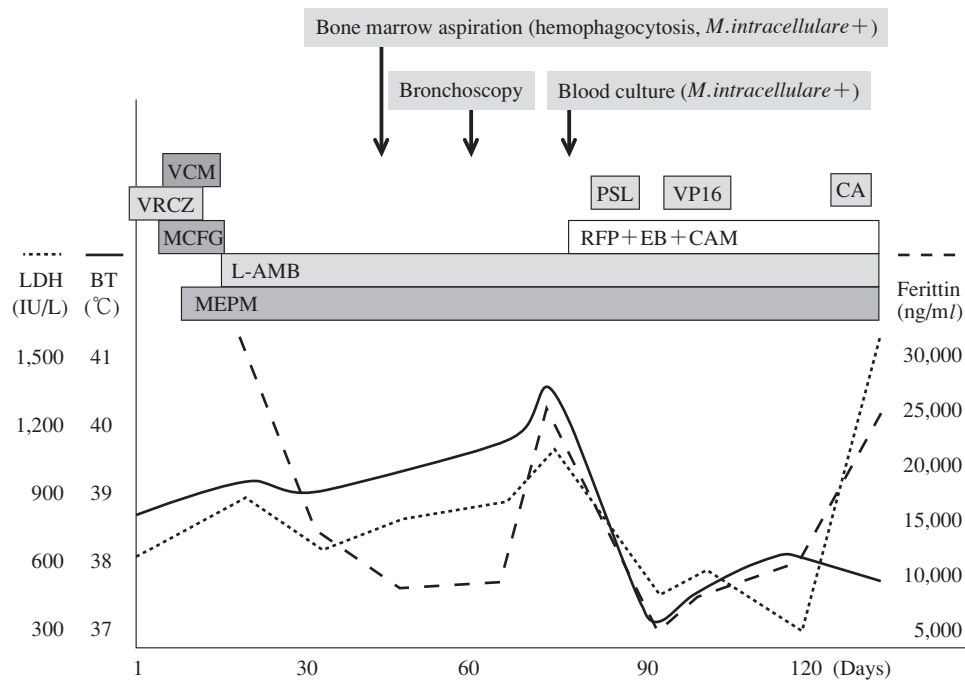


Fig. 4 Clinical course

VCM: vancomycin VRCZ: voriconazole MCFG: micafungin L-AMB: amphotericin B
 MEPM: meropenem PSL: prednisolone VP16: etoposide CA: cytarabine, aclarubicin
 RFP: rifampicin EB: ethambutol CAM: clarithromycin

いたと考えられた。発熱の原因として肺真菌感染症および細菌感染症を考え1カ月以上治療を行ったが解熱しなかったことから、抗酸菌感染症を念頭においた検索を行い、播種性*M. intracellulare*症の診断を得ることができた。しかし本症例では、気管支鏡検査や抗酸菌培養を施行するまでに時間を要しており、今後の教訓とすべき症例と考える。

播種性非結核性抗酸菌症の多くは免疫抑制状態、特にCD4陽性T細胞が減少した場合にみられる日和見感染症である¹⁾。NTMの初期感染の成立はIL-10およびIFN- γ のバランスが重要と考えられており、HIV患者においてはIFN- γ 産生の低下とIL-10が優位なサイトカインとして作用することが関与しているとされる⁵⁾⁷⁾。一方で非AIDS患者ではIFN- γ に対する自己抗体やIFN- γ レセプターの異常が関与しているという報告がある⁴⁾⁸⁾。本症例ではCD4細胞数やIL-10, IFN- γ などのサイトカイン測定を行っておらず、病態の詳細は不明であるが、MDSに伴う白血球減少やサイトカイン異常が関与したと考えている。播種性非結核性抗酸菌症の起原菌としては*M. avium*が最も多く、次いで*M. kansasii*とされている⁹⁾¹⁰⁾。また、播種性MAC症の中では起原菌の98%は*M. avium*とされており、これは菌の侵入門戸である消化管、特に十二指腸壁への侵入能力が*M. intracellulare*に比べ*M. avium*が高いことが原因と考えられている³⁾¹¹⁾。本症例では肺野病変を伴っていたことや、気管支鏡検体の培養において抗

酸菌が後に検出されたことから、肺野病変が*M. intracellulare*の侵入門戸であった可能性を考えている。非AIDS患者における播種性非結核性抗酸菌症では、上述の菌種以外に*M. chelonae*, *M. abscessus*などが関与することも多いとされる¹²⁾。こうしたことから、本症例のような*M. intracellulare*による播種性非結核性抗酸菌症は、AIDSおよび非AIDS患者いずれにおいても稀と考えられる。

造血器疾患と播種性非結核性抗酸菌症について、重症造血器疾患の2%に活動性の非結核性抗酸菌症を合併し、その約半数(1.1%)が播種性であったとの報告がある¹³⁾。非AIDSかつ非造血器疾患患者では、心移植後やステロイド投与中に播種性非結核性抗酸菌症を発症した症例が報告されており、基本的に免疫抑制状態がある場合に播種性非結核性抗酸菌症は発症すると考えられている¹²⁾¹⁴⁾。しかし近年、patients without predisposing conditionとされる基礎疾患を有さない一次型の播種性非結核性抗酸菌症が報告されており¹⁵⁾、播種性非結核性抗酸菌症の頻度や病態について、今後さらなる検討が必要と考えられた。

本症例では骨髓像において血球貪食像を認めたが、MDSの最終形としてHPSを呈したのか、播種性非結核性抗酸菌症に伴いHPS、汎血球減少を呈したのかは不明である。リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの併用治療のみでは、発熱や全身状態の改善、フェリチン値の低下は認めず、血球貪食症候群の治療を

行うことで全身状態や血液所見の改善が認められている。MDSからAMLへの転化自体が発熱や血球貪食症候群の原因であり、播種性非結核性抗酸菌症は合併症にすぎなかった可能性も否定はできない。しかし播種性非結核性抗酸菌症の合併に気づかずに強い骨髄抑制を伴う治療を行うことは、播種性非結核性抗酸菌症の悪化をきたす可能性があり、同様の症例において抗酸菌感染症の検索を考慮することは重要と考える。また近年、肺MAC症の補助診断として抗MAC抗体が注目されているが、本症例のような免疫不全患者での抗MAC抗体測定については、有用性の検討が必要と考えられる。

今回われわれは、MDS患者に発症した*M. intracellulare*による播種性MAC症を経験した。造血器疾患をはじめとした易感染性患者に原因不明の発熱を認めた際には、本症も念頭においた原因検索が必要と考えられた。

[本論文の要旨は第89回日本結核病学会総会（岐阜、2014年5月）にて発表した。]

謝 辞

本症例報告を作成するにあたり、多くのご助言およびご指導をいただきました海南病院血液内科 浅尾優先生、矢野寛樹先生、同呼吸器内科 國枝武文先生に深謝いたします。

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, Brown-Elliott, 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) 岡 秀昭：非結核性抗酸菌 nontuberculous mycobacteria (NTM) 症。「免疫不全者の呼吸器感染症」第1版、大曲 貴夫、上田晃弘、藤田崇宏、他、南山堂、東京、2012、208-215.
- 3) 蛇澤 晶、島田昌裕：全身播種型肺MAC症。「肺MAC症診療 Up to Date」, 倉島篤行、小川賢二、南江堂、東京、2013、107-108.
- 4) 宇津永遠、松岡弘典、小山美鳥、他：非後天性免疫不全症候群（非AIDS）患者に発症した播種性 *Mycobacterium avium* 症. *日呼吸誌.* 2013; 2: 153-156.
- 5) 中田秀二、関川哲明、高原 忍、他：進行性の汎血球減少を呈した非結核性（非定型）抗酸菌感染合併骨髄異形成症候群. *臨床血液.* 2001; 42: 543-548.
- 6) Tsukada H, Chou T, Ishizuka Y, et al.: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a patient with myelodysplastic syndrome (refractory anemia). *Am J Hematol.* 1994; 45: 325-329.
- 7) Azouaou N, Petrofsky M, Young LS, et al.: *Mycobacterium avium* infection in mice is associated with time-related expression of Th1 and Th2 CD4+ T-lymphocyte response. *Immunology.* 1997; 91: 414-420.
- 8) Patel SY, Ding L, Brown MR, et al.: Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol.* 2005; 175: 4769-4776.
- 9) 浅井友香里、大内 洋、大島 司、他：骨髄異形成症候群による2次性肺胞蛋白症に播種性 *Mycobacterium abscessus* 感染症を合併した1例. *日呼吸会誌.* 2009; 47: 1120-1125.
- 10) Mueller PS, Edson RS: Disseminated *Mycobacterium abscessus* infection manifesting as fever of unknown origin and intraabdominal lymphadenitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001; 39: 33-37.
- 11) McGarvey JA, Bermudez LE: Phenotypic and genomic analyses of the *Mycobacterium avium* complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition. *Infect Immun.* 2001; 69: 7242-7249.
- 12) Lai CC, Lee LN, Ding LW, et al.: Emergence of disseminated infections due to nontuberculous mycobacteria in non-HIV-infected patients, including immunocompetent and immunocompromised patients in a university hospital in Taiwan. *J Infect.* 2006; 53: 77-84.
- 13) Funada H, Machi T, Matsuda T, et al.: Disseminated mycobacteriosis in patients with severe hematologic disorders (Engl). *Kansenshogaku Zasshi.* 1991; 65: 1297-1303.
- 14) Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, et al.: Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a heart transplant patient. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 443-444.
- 15) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989; 157: 863-868.

Case Report

DISSEMINATED *MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* INFECTION
IN A PATIENT WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Yusuke KAGAWA, Makoto NAKAO, Kazuki SONE, Sachiko AOKI,
Hidefumi SATO, and Hideki MURAMATSU

Abstract A 71-year-old man with myelodysplastic syndrome (MDS) was admitted to our hospital because of recurrent high-grade fever. He was examined for bacterial and fungal infections and treated with antibiotics and antifungal agents. However, he did not achieve a definitive diagnosis and had no apparent improvement for more than a month. Bone marrow aspiration revealed transformation of MDS to acute myeloid leukemia and hemophagocytosis. In addition, *Mycobacterium intracellulare* was isolated from both a bone marrow specimen and a blood sample. Therefore, he was diagnosed with disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection with hemophagocytosis. An antibody test was negative for human immunodeficiency virus (HIV). His general condition improved with anti-mycobacterial drug and steroid treatments. Clinicians should suspect dissemi-

nated nontuberculous mycobacterial infections in unexplained febrile patients with hematological disorders.

Key words : *Mycobacterium intracellulare*, Disseminated MAC infection, Myelodysplastic syndrome, Hemophagocytosis

Department of Respiratory Medicine, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

Correspondence to: Yusuke Kagawa, Department of Respiratory Medicine, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, 396 Minamihonda, Maegasu-cho, Yatomi-shi, Aichi 498-8502 Japan.
(E-mail: wibasyk@yahoo.co.jp)