

# 多発骨病変がみられた播種性非結核性抗酸菌症の1例

金城 和美 高月 清宣 金森 斎修

**要旨：**症例は54歳男性。発熱，呼吸困難，腰背部痛で入院した。胸部CTでは，左肺に30 mmの腫瘤影と両胸水，多発骨病変，多発リンパ節腫脹，そして皮下膿瘍を認めた。喀痰，胸水，右頸部リンパ節，前胸部皮下膿瘍より *Mycobacterium avium* が同定され，播種性の非結核性抗酸菌症（DNTM症）と診断し，多剤併用化学療法を行ったが，病状は悪化し永眠された。明らかな免疫不全を示す所見は認めず，健常成人の多発骨病変を主病変としたDNTM症は非常に稀であり，若干の考察を加えて報告する。

**キーワード：**播種性非結核性抗酸菌症，*Mycobacterium avium*，多発骨病変

## 緒 言

播種性非結核性抗酸菌症（disseminated nontuberculous mycobacterial infection: DNTM症）は，HIV感染症や悪性腫瘍，臓器移植後状態，慢性腎不全，糖尿病などの免疫不全状態や，生物学的製剤使用により惹起される日和見感染症として，近年増加が指摘されている。しかし，明らかな免疫不全をきたす原因の認められない健常成人にもDNTM症が非常に稀ではあるが認められることがある<sup>1)2)</sup>。

今回われわれは，健常成人に多発骨病変を主病変としたDNTM症の1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患 者：**54歳，男性。

**主 訴：**発熱，呼吸困難感，腰背部痛。

**既往歴：**37歳のとき胆石症で胆嚢摘出術。2010年7月早期大腸癌が認められ，内視鏡的粘膜切除術を行い病理所見にて治癒切除であった。

**家族歴：**特記事項なし。

**喫煙歴：**20本/日×15年（20～35歳）。

**アルコール：**ビール大瓶5本/日。

**アレルギー歴：**なし。

**職業歴：**造園業。

**現病歴：**2010年秋頃より腰背部痛，倦怠感が出現し，他院で肺炎と診断されて抗菌薬による加療を受けた。2011年6月頃より右肩の痛みも出現，8月頃より倦怠感の増悪を認め，食事摂取量も低下した。その後徐々に咳嗽，喀痰，呼吸困難感が出現した。発熱も認められ近医を受診し，胸部X線で右胸水を指摘されたため，当院（旧市立三木市民病院）に紹介入院となった。

**入院時身体所見：**身長170 cm，体重91.6 kg。意識清明，血圧141/86 mmHg，脈拍109/分整，体温39.0℃，SpO<sub>2</sub> 95%（room air），呼吸数28回/分，右頸部に2 cm大のリンパ節腫大を認めた。両下肺野とも呼吸音は低下，腹部異常所見なし。四肢浮腫なし。神経学的異常所見なし。

**入院時検査所見：**白血球29,800/ $\mu$ l，CRP 13.5 mg/dlと増加がみられ，Hb 7.9 g/dl，Plt 48.5万/ $\mu$ lと貧血，血小板増加が認められた。Albは2.1 g/dlと低栄養状態であった。肝酵素，LDHは正常範囲内で，sIL-2Rは7490 U/mlと高値であったが，血清免疫電気泳動検査ではM蛋白などは認められず急性炎症の所見であり，血液G-banding，CD45ゲーティング解析でも異常所見は得られなかった。腫瘍マーカーは陰性，HTLV-1 Ab陰性で，HIV Ag，Ab陰性であった（Table）。入院時の喀痰，胸水の抗酸菌塗抹検査は陰性であった。胸部X線写真では右胸水が認められた（Fig. 1）。胸部CTでは，左下葉に30 mm大の辺縁不整で空洞を伴わない腫瘤影と右側優位の両胸水が認め

られた (Fig. 2)。また、胸骨右側に骨融解像と同部位に皮下膿瘍を認めた (Fig. 3a)。胸腹部CTでは、右鎖骨、右肩甲骨、肋骨、右腸骨 (Fig. 3b)、椎体 (Fig. 3c)、骨盤骨などに全身性に溶骨性の多発骨病変が認められた。縦隔、腋窩リンパ節の腫大、傍大動脈領域にもリンパ節の腫大を認め、肝脾腫も認められた。頭部CTでは頭蓋内の蝶形骨に溶骨性骨病変が認められた (Fig. 3d) ほか、舌骨にも骨融解像が認められた。多発性に両頸部リンパ節腫大、喉頭部にも膿瘍と思われる腫瘤が認められ、喉頭を圧排していた。耳鼻咽喉科にて精査したが頭頸部領域の悪性疾患は認められなかった。

入院後経過：スルバクタムアンピシリン、パズフロキサシンを投与したが発熱、炎症所見などの改善は認められず、クラリスロマイシン (CAM) も追加したが皮疹が出現したため中止した。入院時の喀痰と胸水の培養検体より *Mycobacterium avium* が同定されたため、肺病変は NTM 症と診断し、CAM、リファンピシリン、エタンブトール、カナマイシンの4剤併用療法を開始した。しかしCAMが原因と思われる皮疹が再度出現したため、アジスロマイシンに変更して投薬を続けた。経過中に増大傾

向であった右頸部リンパ節と胸骨右側の皮下膿瘍より生検を行ったところ、すべての検体から Ziehl-Neelsen 染色陽性の菌体が認められ、*M. avium* が同定された。病理組織像は、好中球などの炎症細胞浸潤を伴う非特異的炎症像で、肉芽腫形成や乾酪壊死像は認められなかった。以上の結果より、*M. avium* による DNTM 症と診断して4剤併用療法を続行した。しかし胸水の増加、全身の骨、リンパ節、皮下膿瘍など病変部のさらなる増悪を認め、全身状態は悪化し呼吸不全となり永眠された。ご家族の希望により剖検は行わなかった。

## 考 察

非結核性抗酸菌は元来土壌や水などの環境中に広く存在し、ヒトをはじめとし多くの動物は環境から直接感染することが知られている。ヒトでは、これらがエアロゾル化して経気道感染を起こし、局所免疫、全身免疫の低下に伴い感染症を引き起こす<sup>3)</sup>。NTM 症は主に気道や肺に限局した病変をつくるが、稀に全身感染症として DNTM 症を引き起こす。

DNTM 症のほとんどは高度に進行した HIV 感染症に合

Table Laboratory findings on admission

ALT	14 IU/l	CEA	0.8 ng/ml	WBC	29800 / $\mu$ l
AST	12 IU/l	pro-GRP	33.7 pg/ml	Neut	88 %
LDH	99 IU/l	CYFRA	<1.0 ng/ml	Lym	7 %
CK	9 mg/dl	PSA	0.66 ng/ml	Mon	3 %
TP	6.7 g/dl	sIL-2R	7490 U/ml	Eos	2 %
Alb	2.1 g/dl	$\beta$ -D-glucan	7.8 pg/ml	Bas	0 %
Na	142 mEq/l	HBsAg	(-)	RBC	$319 \times 10^4$ / $\mu$ l
K	3.8 mEq/l	HCVAb	(-)	Hb	7.9 g/dl
Cl	106 mEq/l	RPR	(-)	Plt	$48.5 \times 10^4$ / $\mu$ l
BUN	14 mg/dl	TPHA	(-)		
Cr	0.53 mg/dl	HTLV-1 Ab	(-)		
Glu	75 mg/dl	HIV Ag, Ab	(-)		
CRP	13.5 mg/dl				

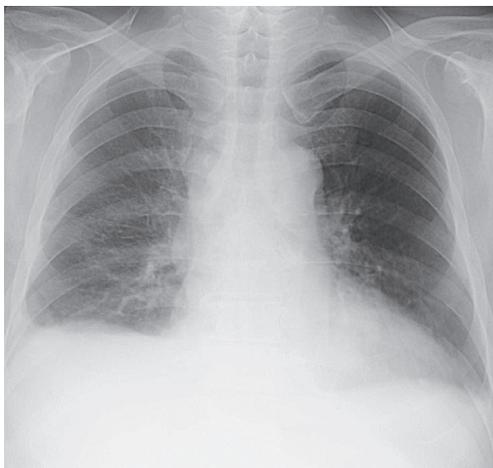


Fig. 1 Chest X-ray showed a right pleural fluid.

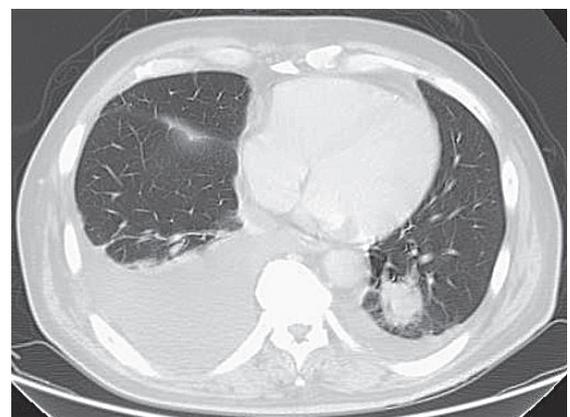
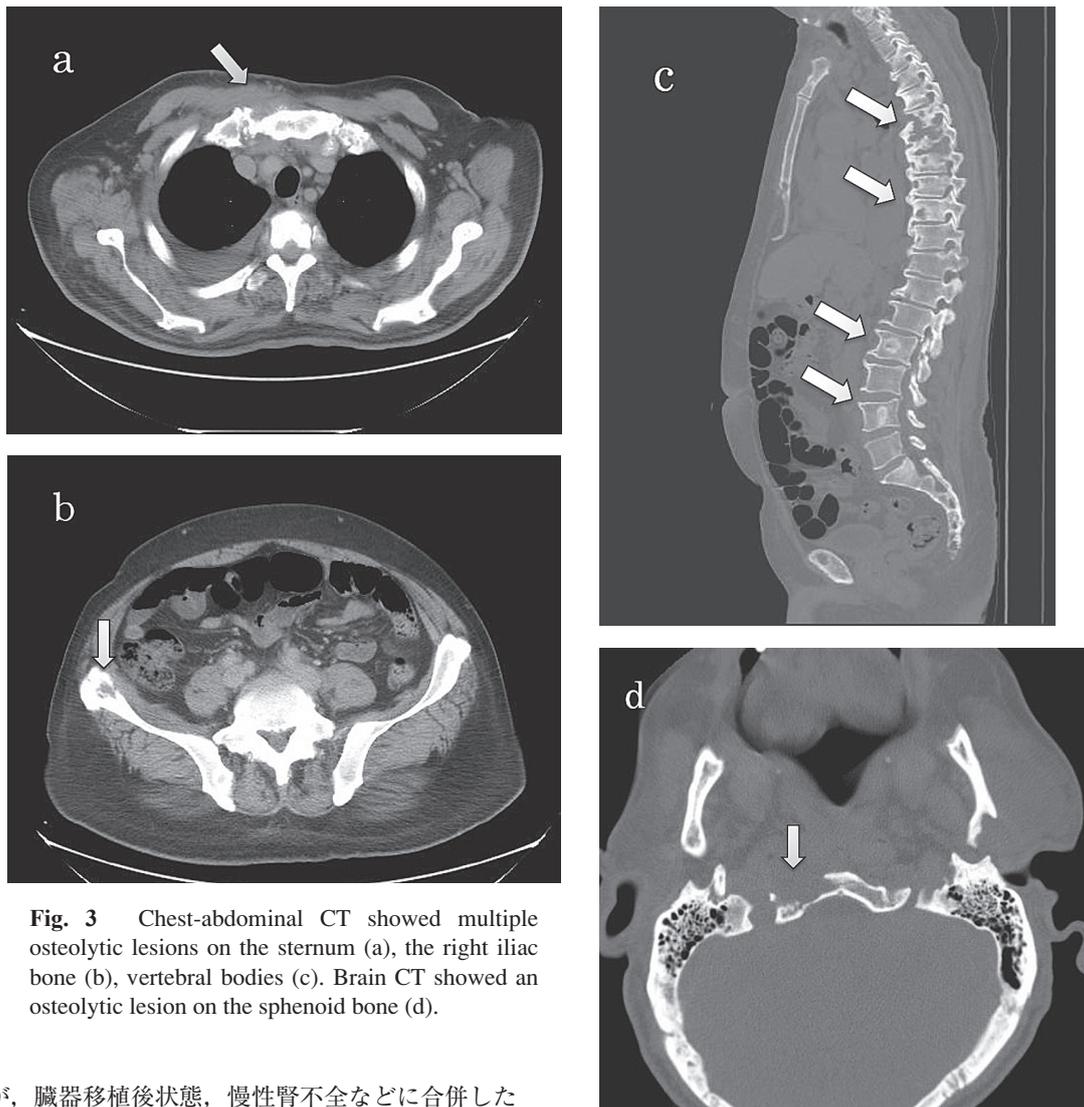


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) showed a 30-mm mass in the left lower lobe and bilateral pleural fluids.



**Fig. 3** Chest-abdominal CT showed multiple osteolytic lesions on the sternum (a), the right iliac bone (b), vertebral bodies (c). Brain CT showed an osteolytic lesion on the sphenoid bone (d).

併するが、臓器移植後状態、慢性腎不全などに合併した DNTM 症の報告も散見される<sup>1)2)</sup>。またこのような後天的な要因だけでなく、抗酸菌などの細胞内寄生菌感染に重要な T helper (Th) 1 型の細胞免疫応答、特に IL-12/IFN- $\gamma$  を介する免疫反応の低下から引き起こされる DNTM 症も報告されており<sup>4)</sup>、本経路のサイトカイン、サイトカイン受容体やシグナル物質の遺伝子変異を有する先天的な Th1 型細胞免疫異常によって小児期から若年期に DNTM 症を発症することがある<sup>5)</sup>。しかし免疫不全状態となりうる既存の基礎疾患をもたない健康成人に発症する DNTM 症は非常に稀である<sup>6)7)</sup>。

今回の症例も、第一に悪性リンパ腫や肺癌などの悪性疾患による全身転移が疑われたが、生検ですべての検体より *M. avium* が認められたため DNTM 症と診断した。骨病変は骨融解像で一部骨硬化像も伴い悪性腫瘍の骨転移と画像上明らかな相違は認めないが、骨病変に連続して認めた皮膚・軟部組織の腫瘍は発赤して圧痛を伴い腫脹しており、内部が膿汁で満たされた膿瘍であった。この膿瘍は、血行性播種による骨感染部からさらに骨と接する皮膚・軟部組織へと感染拡大が起こったと考えられた。

全身の多発骨病変を認める疾患は、そのほとんどが悪性疾患による転移性骨腫瘍で、それらと DNTM 症の骨病変との画像による鑑別は非常に困難である<sup>8)</sup>。しかし骨病変と連続する皮膚・軟部組織の膿瘍形成は他の DNTM 症でも報告されており<sup>9)10)</sup>、悪性腫瘍の骨転移では通常認めず、DNTM 症に特徴的である。骨病変に連続する皮膚・軟部組織の膿瘍が存在する場合は本症を強く疑い、診断のためには生検時に細菌学的検索が必要であると考えられる。

入院時検査所見で sIL-2R が高値であり、全身のリンパ節腫脹がみられたことより、第一に悪性リンパ腫等の造血器悪性腫瘍を疑ったが、その後の検査結果より造血器悪性腫瘍の存在は認めなかった。sIL-2R は T 細胞だけでなく、B 細胞や単球、マクロファージなど様々な免疫細胞の活性化の指標として、造血器悪性疾患以外にも結核や NTM 症など感染症、自己免疫疾患、サルコイドシスなど様々な疾患で上昇する。肺 NTM 症は病巣や排菌量に関係なく sIL-2R の上昇は軽微であることが報告

されている<sup>11)</sup>が、DNTM症では他の症例でもsIL-2Rの高値が認められており<sup>7)12)13)</sup>、全身リンパ節腫脹を認める疾患の鑑別として、DNTM症でもsIL-2Rの高値がみられることに留意しなければならない。

さらに、このような健常成人に発症するDNTM症において、非常に稀ではあるが抗IFN- $\gamma$ 自己抗体が陽性となる症例が近年報告されている<sup>12)~16)</sup>。数年前までは健常であった成人が肺病変だけでなく骨、リンパ節、皮膚などの臓器にDNTM症を発症する。病理組織学的には肉芽形成に乏しく、多剤併用の化学療法にも難治性であるとされ、またそのほとんどがアジア人であることも報告されている<sup>16)</sup>。この症例も抗IFN- $\gamma$ 自己中和抗体の存在が推測されたが、今回詳細な解析には至っていない。

今回われわれは、多剤併用療法を行ったにもかかわらず急速に悪化した多発骨病変を伴うDNTM症を経験した。全身の多発骨病変を認める疾患は、そのほとんどが悪性疾患による転移性骨腫瘍であるが、DNTM症も鑑別疾患として留意する必要がある。DNTM症の死亡率は高く、標準的な多剤併用療法を行った場合でも治療に難渋する例が少なくない<sup>1)17)</sup>。今後、さらなるDNTM症の症例の蓄積により、DNTM症発症メカニズムに対する解析がすすみ、病態に応じた診断や治療が行われ、予後が改善されることが期待される。

このような健常成人に発症するDNTM症は非常に稀で、貴重な症例であり報告した。

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

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, 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.
- 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 他: *Mycobacterium avium* complex 感染症の病態と進展機序. *結核.* 2007; 82: 903-918.
- Collins HL, Kaufmann SH: The many faces of host responses to tuberculosis. *Immunology.* 2001; 103: 1-9.
- 慶長直人, 田中 剛, 床嶋淳子, 他: 肺MAC症の疾患感受性. *呼吸.* 2010; 29: 463-468.
- 楠原浩一, 高田英俊, 原 寿郎, 他: 結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性とIL-12/IFN- $\gamma$ 経路. *日サ会誌.* 2007; 27: 9-19.
- 上野史朗, 宮内俊一, 梅北邦彦, 他: 高 $\gamma$ グロブリン血症紫斑病, C型肝炎の加療中に播種性非結核性抗酸菌症を発症した1例. *感染症学雑誌.* 2008; 82: 644-648.
- 小口はるみ, 佐藤俊夫, 鈴木剛史, 他: 非AIDS患者に発症した*Mycobacterium avium*による全身播種性非結核性抗酸菌症の一例. *日本臨床微生物学雑誌.* 2008; 18: 193-198.
- 大西範生, 岩本誠司, 谷 勇人, 他: 骨シンチグラム, <sup>67</sup>Gaシンチグラムで多発集積を認めた非定型抗酸菌症の一例. *Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal.* 2005; 10: 27-30.
- 佐々木義明, 今井照彦, 大石 元, 他: 全身播種性非定型抗酸菌症の骨シンチグラムで多発性異常集積のみられた2症例. *核医学.* 1996; 33: 267-272.
- 河口治彦, 鳥井義夫, 千田嘉博, 他: 巨大流注膿瘍を合併した全身性播種性非定型抗酸菌症の1例. *結核.* 1994; 69: 19-24.
- 多田敦彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他: 非抗酸菌症患者における血清可溶性インターロイキン2受容体. *結核.* 1999; 74: 499-505.
- Yasuhiro Tanaka, Toshiyuki Hori, Ken Ito, et al.: Disseminated nontuberculous avium complex infection in a patient with autoantibody to interferon- $\gamma$ . *Internal Medicine.* 2007; 46: 6452: 1005-1009.
- 樋田和弘, 渡邊一孝, 久木山清貴, 他: 抗インターフェロン- $\gamma$ 抗体が陽性であった播種性*Mycobacterium avium* complex症の一例. *日呼吸会誌.* 2013; 6: 836-840.
- Patel SY, Ding L, Brown MR, et al.: Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol.* 2005; 175: 4769-4776.
- Browne SK, Holland SM: Immunodeficiency secondary to anti-cytokine autoantibodies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10: 534-545.
- Browne SK, Burbelo PD, Ploenchan C, et al.: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *New Engl J Med.* 2012; 367: 725-734.
- 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012改定. *結核.* 2012; 87: 83-86.

---

**Case Report**

---

**A HEALTHY ADULT WITH DISSEMINATED NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTION WITH MULTIPLE BONE LESIONS**

Kazumi KANESHIRO, Kiyonobu TAKATSUKI, and Kiyonobu KANAMORI

**Abstract** A 54-year-old man was admitted to our hospital because of fever, dyspnea, and low back pain. Chest computed tomography showed a 30-mm mass in the left lung and bilateral pleural fluids, multiple bone lesions, enlarged lymph nodes, and skin abscesses. *Mycobacterium avium* was isolated from his sputum, a pleural fluid sample, the right cervical lymph node, and a precordial skin abscess. We thus diagnosed his illness as disseminated nontuberculous mycobacterial infection (DNTM) and treated him with multiple chemotherapeutic agents. However, the disease progressed, and he ultimately died. He was not in an obvious immunocompromised state. DNTM with multiple bone lesions in a

healthy adult is very rare and we therefore report this case.

**Key words** : Disseminated nontuberculous mycobacterial infection, *Mycobacterium avium*, Multiple bone lesions

Department of Respiratory Medicine, Kitaharima Medical Hospital

Correspondence to : Kazumi Kaneshiro, Department of Respiratory Medicine, Kitaharima Medical Hospital. 926-250, Ichiba-cho, Ono-shi, Hyogo 675-1392 Japan.  
(E-mail: kazumi\_kaneshiro@kitahari-mc.jp)