

# 胸腺腫を合併した重症筋無力症に対する免疫抑制療法中に発症した肺 *Mycobacterium abscessus* 感染症の 1 例

<sup>1</sup>松瀬 厚人 <sup>1</sup>押尾 剛志 <sup>1</sup>岸本久美子 <sup>2</sup>中山 晴雄

**要旨：**症例は58歳の男性で、胸腺腫を合併した重症筋無力症に対し、ステロイドとサイクロスポリンによる免疫抑制療法中に喀痰、咳嗽、微熱が出現し、胸部CTでびまん性の粒状影を認めたため呼吸器内科に紹介された。喀痰から複数回 *Mycobacterium abscessus* が培養同定され、肺 *M. abscessus* 感染症と診断した。画像所見や自覚症状は軽微であったが、免疫抑制療法の継続と、再発性胸腺腫の切除のための全身麻酔のために、肺 *M. abscessus* 感染症の治療が必要と考え、合併症と患者の希望を考慮し、外来での clarithromycin 600 mg/日, levofloxacin 500 mg/日, faropenem 600 mg/日による経口治療を選択した。肺 *M. abscessus* 感染症は軽快し、無事に手術が行われた。免疫抑制下で合併症を有する本症の治療に示唆を与える症例と考えられた。

**キーワード：**非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium abscessus*, 重症筋無力症

## 緒 言

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteriosis: NTM) 症の患者数は近年増加傾向にあり、呼吸器内科領域においても遭遇する機会の多い疾患である。わが国の NTM 症の大半は、*Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* が占めるが、これらの菌種に次いで頻度が高いものとして、*M. abscessus* が挙げられる。*M. abscessus* は、IV群迅速発育抗酸菌 (rapid growing mycobacterium: RGM) 群に分類され、皮膚軟部組織感染症の原因となることが多いが、肺感染症の例も近年報告が増加している<sup>1)2)</sup>。NTM 症の治療は、主に *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* については多くの検討がなされているが、自然耐性傾向の強い *M. abscessus* については症例ごとに手探り状態であり、その予後は不良である。今回われわれは、胸腺腫を合併した重症筋無力症に対し、ステロイドとサイクロスポリンによる免疫抑制療法中に発症した肺 *M. abscessus* 感染症を経験した。本症例においては、画像所見や自覚症状は軽微であったが、免疫抑制療法の継続と、再発性胸腺腫の切除のための全身麻酔のために、肺 *M. abscessus* 感染症の治療が必要と考え、外来での経口抗菌薬治療に

よって肺 *M. abscessus* 感染症は軽快し、無事に手術が行われた。免疫抑制下で合併症を有する本症の治療に示唆を与える症例と考え、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症 例：58歳，男性。

主 訴：咳嗽，喀痰，発熱。

既往歴：48歳，重症筋無力症を発症，胸腺腫に対し拡大胸腺摘出術を施行，55歳，胸腺腫再発に対して胸腔鏡下切除術，放射線療法，cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamideによる化学療法（CAP療法）を施行。

生活歴：既喫20歳から45歳まで20本/日，機会飲酒。

現病歴：48歳時から胸腺腫合併重症筋無力症に対して、当院神経内科と胸部外科において、抗癌化学療法，放射線療法，胸腺腫切除術に加えて，ステロイドとサイクロスポリンによる免疫抑制療法を受けていた。58歳時の20XX年10月頃から，咳嗽と喀痰，37度台の微熱が出現したため，胸部CTを撮影したところ，胸腺腫の再発と考えられる左横隔膜脚部リンパ節腫大と肺野にびまん性の粒状影が認められたため，当科紹介となった。

初診時現症：身長166.8 cm，体重54.0 kg，体温37.4℃，

東邦大学医療センター大橋病院 <sup>1</sup>呼吸器内科，<sup>2</sup>脳神経外科

連絡先：松瀬厚人，東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科，〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6

(E-mail: hiroto.matsuse@med.toho-u.ac.jp)

(Received 24 Jul. 2015/Accepted 15 Oct. 2015)

血圧124/74 mmHg, 脈拍72/分, 整, 呼吸数16回/分。胸部に胸腺腫摘出術の手術創を認め, 心音, 呼吸音は正常。その他異常所見なし。

検査所見 (Table): 血液検査では, 軽度の炎症反応を認めるのみであった。喀痰抗酸菌検査では, 塗抹陰性, 培養陽性であり, DDH法により *M. abscessus* と同定された。繰り返し行った喀痰検査でも *M. abscessus* が再度同定された。薬剤感受性検査はプロスミックNTM (極東製薬工業) で実施した。同検査キットはRGMを対象としていないため参考値ではあるが, Clinical and Laboratory Standards InstituteのRGM薬剤感受性判定基準<sup>3)</sup>では, CAM感受性菌であった。

胸部単純X線および胸部CT (Fig. 1, 2): 胸部単純X線では胸腺腫摘出術による左横隔膜挙上を認めたが, 肺野には明らかな異常を指摘できなかつた。胸部CT肺野条

件では, 左肺舌区から下葉末梢に, びまん性に気管支に沿った大小の結節影, 粒状影が認められた。これらとは別に, 縦隔条件で左横隔膜脚部リンパ節腫大が認められた (未表示)。

臨床経過: 以上の胸部画像所見と, 2回以上の異なった喀痰検体の培養陽性所見から, 本症例のびまん性の肺粒状影は肺 *M. abscessus* 感染症と診断した。左横隔膜脚部のリンパ節腫大は胸腺腫の再発が最も疑われた。重症筋無力症に対する免疫抑制療法は今後も続行する必要があること, 胸腺腫の再発のために全身麻酔下での摘出手術が必要であることから, 肺 *M. abscessus* 感染症の治療が必要と考えられた。重症筋無力症合併のためアミノグリコシド系抗菌薬が使用できず, 患者の仕事の都合のため月単位の入院ができず, また居住地が遠隔で連日注射のための通院も困難であるという理由から, 外来での

Table Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		DDH	
WBC	6200 / $\mu$ l	TP	8.0 g/dl	<i>Mycobacterium abscessus</i>	
Neut	70.6 %	Alb	4.4 g/dl	Drug sensitivity test	
Ly	23.6 %	AST	44 IU/l	AMK	8
Mono	3.7 %	ALT	18 IU/l	CAM	0.12
Eosin	1.6 %	LDH	387 IU/l	EB	16
Ba	0.5 %	BUN	17 mg/dl	KM	8
RBC	449 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr	1.27 mg/dl	LVFX	4
Hb	14.5 g/dl	Na	140 mEq/l	RBT	16
Ht	40.7 %	K	4.8 mEq/l	RFP	>32
Plt	27.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cl	100 mEq/l	SM	128
Serology		Sputum		ETH	>16
CRP	1.8 mg/dl	AFB smear	(-)		
		AFB culture	(+)		
		AFB PCR	Tb (-)		
			MAC (-)		

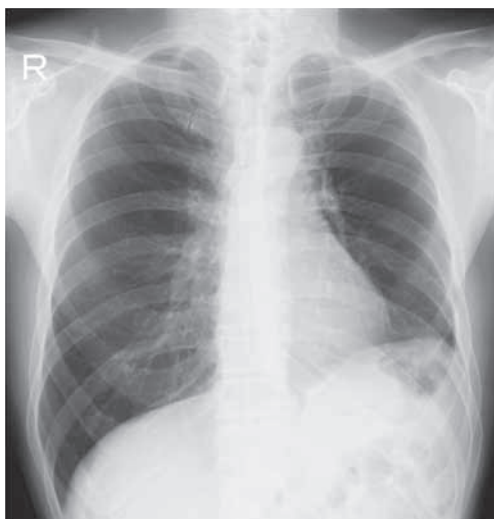


Fig. 1 Chest radiograph showing only left diaphragmatic elevation in the absence of abnormality in lung fields.

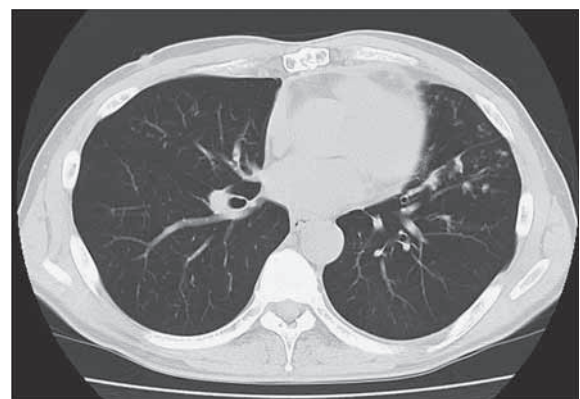


Fig. 2 Chest computed tomogram before treatment showing multiple nodular opacities in the left lung fields.

clarithromycin (CAM) 600 mg/日, levofloxacin (LVFX) 500 mg/日, faropenem (FRPM) 600 mg/日による経口治療を選択した。自覚症状は徐々に改善し, 2カ月後に撮影した胸部CTでも肺野の陰影は改善傾向を示したため (Fig. 3), 再発胸腺腫に対する手術が行われた。術後の経過は良好で, 現在まで外来で重症筋無力症に対する免疫抑制療法と肺 *M. abscessus* 感染症に対する抗菌治療を継続中である。最新の喀痰抗酸菌検査は, 塗抹陰性, 培養陰性が続いている。

## 考 察

*M. abscessus* は, Runyon分類のIV群に分類される迅速発育菌に属するNTMであり, 皮膚軟部組織の感染症の原因となることが多い。近年, 本菌による呼吸器感染症患者の数が増加しており, 迅速発育菌による呼吸器感染症の約80%が *M. abscessus* によるとされている<sup>4)</sup>。典型的には, 肺 *M. abscessus* 感染症は, 陳旧性肺結核, MACなど他の肺NTM症, 気管支拡張症など, 先行する肺の基礎疾患を有する患者に発症することが多い<sup>4)</sup>。今回の症例では, 先行病変として胸腺腫に対して摘出術と放射線照射が行われており, これら肺局所の変化と, 重症筋無力症に対して行われていたステロイドとサイクロスポリンによる免疫抑制が複合的に発症に関与したと考えられる。

肺 *M. abscessus* 感染症の画像は肺MAC症に酷似し, 結節/気管支拡張型の像を呈することも多いが, MACに比較して, 病変の範囲がより広範で, 空洞形成の頻度が高いとする報告もある<sup>5)6)</sup>。今回の症例では, 病変は両側の複数の肺葉に及んでいたが, 空洞形成は認められなかった。胸腺腫の評価のため頻回に胸部CTを撮影されていたことが, 病変が広範になる早期に診断できた要因かもしれない。

肺NTM症の薬物治療に関しては, 最も頻度の高い肺



Fig. 3 Chest computed tomogram after treatment showing the reduction of nodular opacities in the left lung fields.

MAC症と薬物治療が有効な肺 *M. kansasii* 症については治療指針が示されているが, その他のNTMについては標準的な治療法は存在せず, 症例ごとに手探りで治療がなされているのが現状である。病変が局限していれば外科的切除が最も有効であるが<sup>7)</sup>, 本症例では病変が広範であり, 外科手術の適応とはならなかった。肺MAC症や肺 *M. kansasii* 症と同じく, 肺 *M. abscessus* 症においても薬剤感受性を有する薬剤を複数用いて治療を行うことが推奨されている。*M. abscessus* は, リファンピシンとエタンプトールには自然耐性を有し, American Thoracic Societyのガイドラインでは, MAC症と同様の治療は推奨されず, 同症に比べさらに難治性とされている<sup>8)</sup>。欧米ではcefoxitinやclofazimineが使用されるが, わが国ではこれらの薬剤は使用できないため, 通常, マクロライド系薬の経口投与とアミノグリコシドおよびカルバペネムの注射薬を数カ月間点滴投与し, 点滴終了後はキノロン系薬と経口ベネム系薬であるファロベネムの併用が行われる<sup>9)</sup>。本症例においては重症筋無力症のため, 神経筋接合部に作用して伝導障害を起こす可能性のあるアミノグリコシドは投与禁忌であった。また, 患者の住所が遠隔地であり, 仕事の都合で長期の入院もできないため, 頻回の外来受診や入院による注射薬も選択できず, 経口薬のみでは不十分な効果しか得られないかもしれないことを納得していただいたうえで, 外来での経口薬治療を選択した。マクロライド経口薬と併用する経口抗菌薬の選択にあたっては, 経口薬のみで治療した症例<sup>10)11)</sup>や短期間の注射薬投与の後に経口薬にスイッチした症例<sup>12)</sup>の報告も参考にして, 通常であれば点滴薬終了後に推奨されている<sup>9)</sup>キノロン系薬とベネム系薬を選択した。経口薬が注射薬か, 外来か入院かに関しては, 薬剤感受性のみでなく, 患者の希望や併存疾患およびその治療内容等も考慮した患者ごとの対応が必要である。

現在, 肺NTM症に使用される抗菌薬の薬剤感受性試験については, MAC症に対するCAMを除いて確立されたものはない。理想的には, 使用する予定のある抗菌薬について事前に薬剤感受性試験を行い, 患者ごとに感受性を有する薬剤を投与するのが望ましいが, 実臨床の場では不可能である。肺 *M. abscessus* 症においては, *in vitro* の薬剤感受性と *in vivo* での有効性が乖離するという報告もある<sup>10)</sup>。本症例では, 市販のキットを用いて行った薬剤感受性試験において, 参考値ながらCAMに感受性を示していた。一般的に肺 *M. abscessus* 症は治療抵抗性で予後が不良とされているが, 本症例では経口抗菌薬投与により比較的速やかに改善効果が認められた。近年, 遺伝子学的に従来 *M. abscessus* と考えられていた菌の中に, 抗菌薬への感受性が良好な *M. massiliense* が含まれていることが報告されており<sup>13)14)</sup>, 本症例も *M. massiliense* であ

った可能性がある。一方、*M. abscessus*では、*M. massiliense*に比較して、CAMの使用によって耐性が誘導されやすいことが報告されており<sup>15)</sup>、今後の投与において注意を要する。

本症例では診断早期からの多剤併用療法により、自覚症状と画像所見の改善および排菌の陰性化が認められており、抗菌治療が有効であったと考え現在まで投与を続行している。一般的には肺NTMに対する抗菌薬投与は排菌停止後1年とされているが、肺*M. abscessus*症における治療期間は確立されておらず、再排菌例も稀ではないことからできるだけ長期の投与が望まれている。本症例では、現時点では改善傾向が認められているが、重症筋無力症に対する免疫抑制療法は今後も続行されるため、いつまで投与を続けるのか、その場合耐性菌の誘導は起こらないのかを慎重に経過観察してゆく必要がある。

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) 小林信行, 鈴木 学: *M. abscessus*, *M. szulgai*による肺感染症. 日胸. 2007; 66: 558-566.
- 2) De Groot MA, Huitt G: Infections due to rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis. 2006; 42: 1756-1763.
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. Document No. M24-A2, 2011. CLSI, Wayne, PA.
- 4) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr.: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1271-1278.
- 5) Han D, Lee KS, Koh WJ, et al.: Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by *Mycobacterium abscessus*. Am J Roentgenol. 2003; 181: 513-517.
- 6) Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al.: Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. Radiology. 2004; 231: 880-886.
- 7) 山田勝雄, 川澄佑太, 杉山燈人, 他: 肺*Mycobacterium abscessus*症に対する外科治療の検討—MAC症との比較も含めて. 結核. 2015; 90: 407-413.
- 8) 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.
- 9) 倉島篤行: 比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療. 結核. 2011; 86: 923-932.
- 10) 西澤依小, 藤村政樹, 田上敦朗: 薬剤感受性検査結果と臨床経過に乖離を認めた*Mycobacterium abscessus*肺感染症の2例. 日呼吸会誌. 2005; 43: 241-245.
- 11) 長野宏昭, 網谷良一, 岡本菜摘, 他: 当院における肺*Mycobacterium abscessus*感染症の臨床的検討. 感染症誌. 2013; 87: 726-731.
- 12) 橋口波子, 猪島尚子, 猪島一郎: 短期間のCAM, AMK, IPM/cs併用からCAM, LVFX長期内服へのスイッチ療法により軽快した肺*M. abscessus*感染症の1例. 結核. 2015; 90: 549-552.
- 13) Shin SJ, Choi GE, Cho SN, et al.: Mycobacterial genotypes are associated with clinical manifestation and progression of lung disease caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. Clin Infect Dis. 2013; 57: 32-39.
- 14) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al.: Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. J Clin Microbiol. 2012; 50: 3556-3561.
- 15) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al.: Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 405-410.

————— Case Report —————

A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS* INFECTION  
THAT DEVELOPED DURING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY  
FOR MYASTHENIA GRAVIS WITH RECURRENT THYMOMA

<sup>1</sup>Hiroto MATSUSE, <sup>1</sup>Takeshi OSHIO, <sup>1</sup>Kumiko KISHIMOTO, and <sup>2</sup>Haruo NAKAYAMA

**Abstract** A 58-year-old man developed cough, sputum, and low-grade fever during immunosuppressive treatment with corticosteroids and cyclosporine for myasthenia gravis with recurrent thymoma. Since chest CT revealed diffuse nodular opacities in both lung fields, he was referred to our department. *Mycobacterium abscessus* was repeatedly cultured from his sputum, and he was diagnosed with pulmonary *M. abscessus* infection. Although both chest radiological findings and clinical symptoms were mild, he required treatment with immunosuppressive agents and systemic anesthesia for resection of the recurrent thymoma. Based on complications and according to the patient's preference, oral treatment with clarithromycin 600 mg/day, levofloxacin 500 mg/day, and faropenem 600 mg/day was initiated on an outpatient basis. Following these treatments, his chest CT findings and clinical symptoms subsided, and the thymoma

was successfully resected. Our experience with the present case suggests a possible treatment strategy for *M. abscessus* infection in immunocompromised and complicated cases.

**Key words:** Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium abscessus*, Myasthenia gravis

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Toho University Ohashi Medical Center

Correspondence to: Hiroto Matsuse, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, 2-17-6, Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515 Japan.

(E-mail: hiroto.matsuse@med.toho-u.ac.jp)