

M. avium と *M. abscessus* subsp. *massiliense* の重複感染治療後に生じた難治性気胸の 1 例

^{1,2}宮腰 純 ¹村田 研吾 ¹橘 昌利 ¹福島 貴大
¹矢野 光一 ¹山本 美暁 ¹佐藤 祐 ¹和田 暁彦
¹高森 幹雄

要旨：症例は61歳女性。悪性関節リウマチおよび膠原病関連間質性肺障害に対してメチルプレドニゾロン内服、シクロフォスファミド大量療法が行われていた。シクロフォスファミド大量療法2サイクル終了後に右上葉に空洞形成を指摘され、抗酸菌培養検査で*M. avium*および*M. abscessus*が各々2回検出された。その後、*M. abscessus*は*M. abscessus* subsp. *massiliense*と同定された。重複感染としてクラリスロマイシン、エタンブトール、アミカシン、イミペネム／シラスタチンの併用療法を2カ月行い、以降クラリスロマイシン、エタンブトール、ファロペネムで継続した。抗酸菌培養は治療開始4カ月目以降培養陰性が継続しており、これらの化学療法の併用が有効であることが示唆されていたが、同時期に空洞病変より続発性気胸を生じ、保存的加療を行うも難治性であり、外科的治療が必要となった。その際の切除検体からも抗酸菌培養陰性が示された。肺非結核性抗酸菌症の増加に伴い、この管理は重要な臨床的課題となりつつある。これらの重複感染や胸膜合併症としての続発性気胸について文献的考察を交え報告する。

キーワード：膠原病関連間質性肺炎、肺非結核性抗酸菌症、*M. avium*、*M. abscessus* subsp. *massiliense*、続発性気胸

序 文

非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria: NTM) 症は結核に代わり近年増加傾向にある難治性感染症である。最も多く認められる肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症のほか、近年、肺 *Mycobacteroides abscessus* complex (MABC) 症も増加している¹⁾。

今回、われわれは *Mycobacterium avium* と *Mycobacteroides abscessus* subsp. *massiliense* の重複感染が示され、治療中に難治性気胸を合併した1例を経験した。NTMの重複感染の報告はいくつかあるが、その治療を検討した報告は少ない。また、以前より肺NTM症の胸膜合併症が注目されてきたが²⁾³⁾、われわれが検索しえた範囲で病理組織学的な検討がなされている報告は見当たらない。本症例では、重複感染の治療が奏効していたにもか

かわらず難治性の気胸を生じ、切除標本の病理組織検体からその発生機序についても検討することが可能であった点で貴重な症例と考えられたので報告する。

症 例

患 者：61歳，女性。

職 業：元電話交換手。

主 訴：咳嗽，喀痰増加。

既往症：関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA)。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒程度。粉塵曝露歴，アスベスト曝露歴なし。

内服歴：メチルプレドニゾロン (mPSL) 12 mg/日，スルファメトキサゾール／トリメトプリム 80 mg/日 (トリメトプリムとして)，ラベプラゾール 10 mg/日，アルファカルシドール 0.25 μg/日，セレコキシブ 400 mg/日，デ

¹東京都立多摩総合医療センター呼吸器腫瘍内科，²現：東京労災病院呼吸器内科

連絡先：村田研吾，東京都立多摩総合医療センター呼吸器腫瘍内科，〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

(E-mail: kengo_murata@tmhp.jp)

(Received 11 Jan. 2019/Accepted 7 May 2019)

キストロメトルフアン90 mg/日, コデインリン酸塩20 mg/日。

現病歴: X-41年に近医でRAと診断された。以後無治療で経過観察されていたが再燃あり, アクタリット, ブシラミン, ミゾリビン使用されるもコントロール不良であった。メソトレキセートを開始するも薬剤性肺障害が出現し中止された。経過中左下腿の感覚低下が出現し, 同部位からの神経生検で血管炎を証明され, 悪性関節リウマチと診断された。その後もサラゾスルファピリジン, アザチオプリン, タクロリムス, 生物学的製剤(エタネルセプト, アダリムマブ, ゴリムマブ)を導入されたが, コントロール不良であり, X年3月よりmPSL内服下にシクロフォスファミド大量療法を開始した。経過観察目的に撮影されたX年5月のCTで右S1背側に18 mm大の空洞を伴う結節影を認め, その他の肺葉にも小結節影の散在を認めた。3日間, 喀痰抗酸菌検査を提出し, 2つの検体より*M. avium* (いずれもPCR陽性)を認めた。肺MAC症の診断となり, その後のCTで空洞影の増大を認めた (Fig. 1C)。治療適応と判断し, 6月23日よりクラリスロマイシン (CAM), エタンブトール (EB), リファンピシリン (RFP) を開始した。しかしその後, 2種類の形態のコロニーが発育したため分離培養を

行ったところ, 2つの検体から*M. abscessus* (いずれもDDH法で証明)も検出された。Multiplex PCRにて, *M. abscessus* subsp. *massiliense*と同定した。以上より肺*M. avium*症および肺*M. abscessus* subsp. *massiliense*症と診断し, 加療目的に入院した。

入院時現症: 身長157 cm, 体重52.4 kg (BMI 21.3), 意識清明, 体温36.1℃, 脈拍数75回/分, 血圧109/74 mmHg, SpO₂ 92% (室内気)。

身体所見: 胸部聴診上, 両側全肺野で吸気時の断続性ラ音を聴取する。両側手指関節の変形および拘縮を認める。

入院後経過: 空洞病変が*M. avium*および*M. abscessus* subsp. *massiliense*のいずれによるものかを同定することは非侵襲的手段では困難と考えられたため, それぞれに対する化学療法の併用が必要と考えられた。CAM, EB, RFPの内服に加え, 7月14日よりアミカシン (AMK), イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) の点滴静注での加療を開始した。また, 外科的治療も検討されたが, 責任病巣が複数想定されること (Fig. 1BC) や, 間質性肺炎 (Fig. 1D) やこれによる低肺機能を考慮し, 切除は困難と判断した。入院約1週間後に発熱および関節痛の増悪を認めたため, RFPによる副作用である可能性やマクロ

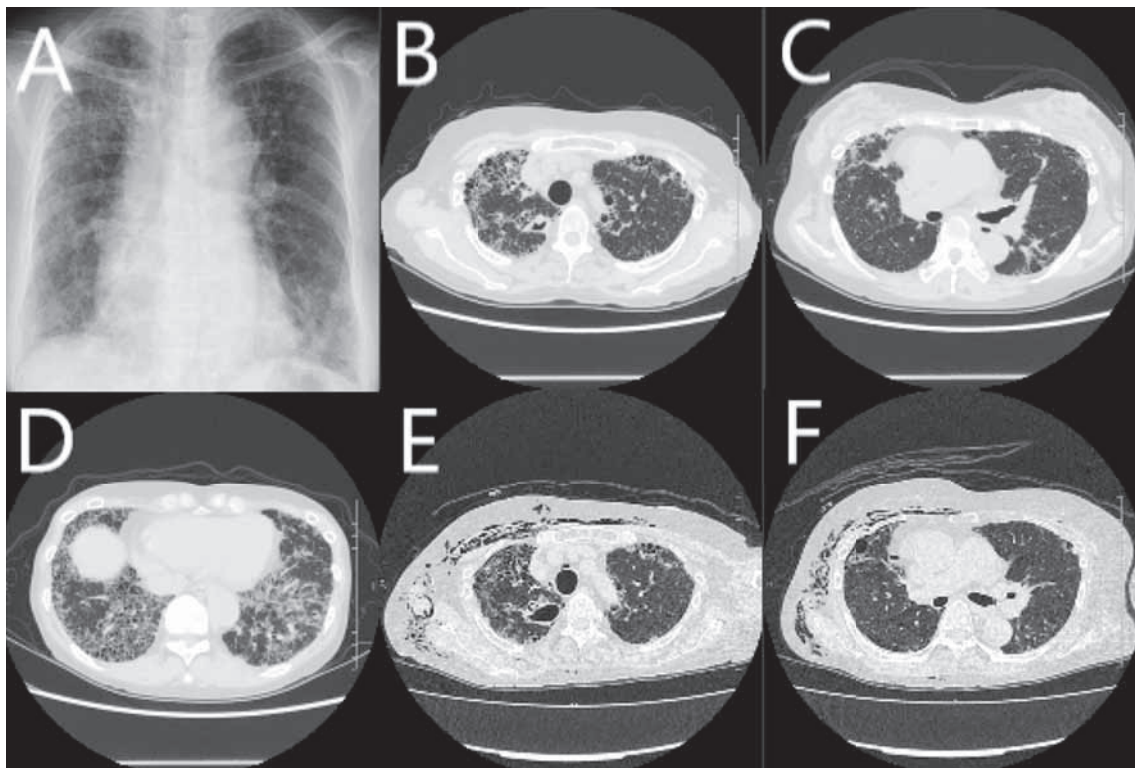


Fig. 1 A: Chest X-ray before chemotherapy. B–D: HRCT before chemotherapy. E, F: HRCT on 2nd admission. Chest X-ray before administration of anti-mycobacterial chemotherapy exhibits reticular shadows in the both lungs (A). Chest CT scans before administration of anti-mycobacterial chemotherapy show a cavity with a thick wall in the right upper lobe (C), nodules in the right middle lobe and the left lower lobe (B), and reticular shadows in the basal lungs (D). After 4 months from administration of chemotherapy, the cavity wall became thin (E) and the nodules became small (F).

ライド系抗生剤の血中濃度を低下させる懸念があること、CAM, EBを用いている場合RFPの有無で喀痰培養の陰性率に差はないとする報告があり⁴⁾, *M. avium*と*M. abscessus* subsp. *massiliense*のいずれにも有効性が期待される抗菌薬が3剤以上投与されていることからRFPを中止とした。中止後、関節痛、発熱は改善した。IPM/CSを1カ月投与した後、ファロペネムの内服に切り替えて継続した。AMKは合計2カ月投与した。11月には喀痰抗酸菌培養が陰性化した。

10月25日呼吸困難および胸痛を主訴に当院ERを受診し、右気胸が認められた。その際のCT検査で、病変と考えられていた右上葉空洞性病変は治療開始前と比較し空洞壁が菲薄化し、小結節影も縮小していた (Fig. 1EF)。胸腔ドレーンを留置し保存的に加療したが、気漏が継続した。胸腔造影では上葉背側から気漏が認められ、CT上の空洞影の位置と一致していたことから、同病変による続発性気胸と考え、難治性気胸の治療および感染巣の切除を目的として空洞病変を胸腔鏡下に部分切除した。手術検体の一部を無菌的にすりつぶして抗酸菌検査に提出したが、培養は陰性であった。術後気漏を認めないことを確認し、退院とした。

考 察

近年、肺結核に代わり肺NTM症が増加している。本邦でも2014年を境に肺結核と肺NTM症の罹患率が逆転し、中でも肺MAC症および肺MABC症の増加が指摘されている¹⁾。高柳らはRAに合併した呼吸器感染症の頻度について報告している⁵⁾。この中では肺NTM症が最多となっており、近年の免疫抑制療法の進歩に伴い、さらに肺NTM症の発症数が増加している可能性がある。

2006年に発表されたATS/IDSA statementでは、線維空洞型肺MAC症の治療は経口マクロライド系抗生剤にRFP, EB, アミノグリコシド系抗生剤 (ストレプトマイシン, カナマイシン, AMK) の併用療法が推奨されているが、肺MABC症に関しては、根治を期待しうる多剤併用療法のレジメンはないとされた⁶⁾。2017年のBTS guidelineでは、MAC症およびMABC症に関して、重症度や薬剤感受性ごとの化学療法が推奨されている。特にMABC症に関しては、初期にAMK, チゲサイクリン, IPM, CAMの併用化学療法を1カ月以上継続し、その後吸入AMKおよびCAMを含む1~3種類の抗生剤を、感受性を考慮し併用する化学療法を推奨している⁷⁾。本邦では経口マクロライド系抗生剤に治療開始数カ月の間AMKとIPM/CSを併用し、その後経口カルバペネムやニューキノロンが併用されている⁸⁾。

近年 *M. abscessus* の subspecies は, *abscessus*, *bolletii*, *massiliense* に分類されるようになり、これらの間にも治

療感受性の差があることが報告されている⁹⁾。本症例におけるMABCはsubsp. *massiliense*と同定され、これはsubsp. *abscessus*, *bolletii*と異なりS23リボソームのメチル化を介してマクロライド系抗生剤に対する耐性を誘導する遺伝子 *erm* (41) の活性をもたないとされる¹⁰⁾。Kohらの報告⁹⁾では*M. abscessus* subsp. *abscessus*群では経口マクロライド系抗生剤の使用により高率に耐性を誘導されたが、*M. abscessus* subsp. *massiliense*群では耐性が誘導されなかった。MABCの治療の際には事前に専門施設において菌種同定を行うことを日本結核病学会も推奨しており、実際には同定検査が困難である場合も多いが、本症例の治療には寄与した部分も大きく、同定検査の普及が期待される。

NTMの重複感染の同時治療について検討した研究はわれわれが検索しえた範囲ではShinらの報告¹¹⁾のみであった。この中で、本症例と同様に数カ月の経静脈的抗生剤治療の後に経口マクロライド系抗生剤を含む経口抗生剤の併用が行われている。重複感染時の喀痰抗酸菌培養の陰性化は、本症例のように*M. avium*と*M. abscessus* subsp. *massiliense*の混合感染群で、*M. abscessus* subsp. *abscessus*との混合感染群に比較して有意に得られやすいことが示されており、これは前述した耐性化の獲得の特徴と一致する。これらのことから、治療前のPCRなどの遺伝子検査を用いた菌種の同定は今後さらに重要性を増すことが予測される。

肺NTM症に合併した続発性気胸の報告も近年増えてきている。従来福元らが報告したように¹²⁾、胸水や気胸などの胸膜合併症は肺NTM症に少ないと考えられていたが、国内の報告では、萩原らの2.3%、Kobayashiらの4.1%が肺NTM症に気胸を合併しており、結核における1.5%と比較し少ないとは言えない²⁾³⁾。

肺NTM症が気胸を直接生じる機序については、これまでも検討されてきた。萩原らは気胸発生時に抗酸菌排菌が陽性である症例が多いこと、結核における学会分類の拡がりの3に相当する病変や、胸膜下の病変を有すること、NTMが*M. fortuitum*などの迅速発育菌であることが気胸を生じるリスクとなることを報告している²⁾。西川らは*M. abscessus*感染症に伴う気胸の1例を報告しているが、この症例では、術前後の胸水検体よりいずれも*M. abscessus*が検出され、抗酸菌病変の胸腔内穿破が原因と考えられている¹³⁾。同様に、肺NTM症に伴う続発性気胸の報告で、病変部位や胸水の培養より抗酸菌が検出され、病変からの穿破や胸膜炎が原因と考えられる報告は散見される¹⁴⁾。本症例では痰および手術検体の一部をすりつぶして行った組織の抗酸菌培養はいずれも陰性であり、少なくとも気漏部位の抗酸菌感染は良好にコントロールされていたと考えられ、NTM感染巣の増悪によ

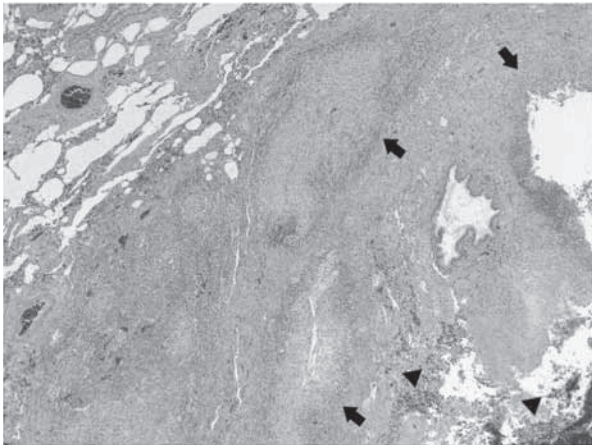


Fig. 2 Subpleural caseating granuloma (➡) with rough connective tissue. Infiltration of neutrophils was noted around the granuloma and in the subpleural connective tissue (▲).

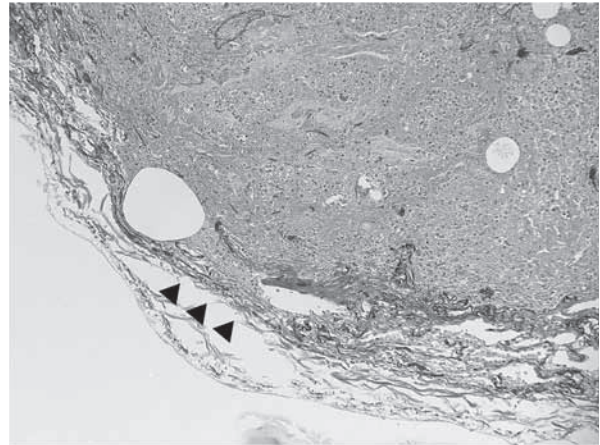


Fig. 3 Microabscess in the subpleural alveolar space infiltrated into the pleural lamina elastica (▲), which was getting thin.

って穿破したとは考えにくい。

抗酸菌感染が間接的に気胸を生じる可能性も報告されている。胸膜下の空洞形成を伴う肺NTM症治療中に合併した続発性気胸の症例報告では、治療経過中に菲薄化した空洞壁と壁側胸膜の癒着が剥離し、気漏が形成された可能性を考察している¹⁵⁾。しかし、保存的加療で改善が得られたため病理学的な検討はなされておらず、胸水や喀痰の抗酸菌培養が陰性であることから肺NTM症の活動性を否定しており、痰や胸水には出ない肺組織中の抗酸菌感染が直接的に気胸を招いた可能性を除外できない。本症例では切除組織に乾酪肉芽腫は認められたが、同部位のZiehl-Neelsen染色でも菌体は確認できず、組織の抗酸菌培養も陰性であったことから肺NTM症は治癒過程であったと考えられた。また、臓側胸膜面に壁側胸膜の付着などは認めず、気胸が胸膜癒着の剥離によって引き起こされたとは考えられなかった。組織学的には、間質性肺障害を背景に生じた胸膜直下の乾酪肉芽腫が退縮し牽引性に拡張した脆弱な気腔に微小膿瘍が形成されていた。また、その周囲の胸膜下結合織に好中球浸潤がみられた (Fig. 2)。明らかな弾性板の破綻は指摘しえなかったが、拡張した肺胞腔内の微小膿瘍の進展による弾性板の菲薄化が指摘された (Fig. 3)。本症例において気胸を生じた機序としては、既存の膠原病関連間質性肺障害による気腔拡張や肺NTM症の肉芽腫の退縮過程で胸膜下結合織が脆弱化し、これらを背景に生じた細菌感染に伴う好中球浸潤により弾性板が破綻したことで気胸に至ったと推測された。

以上より、NTMの混合感染はそれぞれに対する化学療法を併用することで治療しうること、肺NTM症に伴う胸膜合併症は、非結核性抗酸菌症それ自体だけでなく、

既存の肺疾患や他の一般細菌感染にも起因している可能性が示唆された。

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

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-1117.
- 2) 萩原恵理, 椎原 淳, 榎本崇宏, 他: 気胸を合併した非結核性抗酸菌症16例の臨床的検討. *日呼吸会誌.* 2010; 48: 104-106.
- 3) Kobayashi Y, Mouri K, Obase Y, et al.: Clinical analysis of patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease complicated by pneumothorax. *Intern Med.* 2013; 52: 2511-2515.
- 4) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 23-29.
- 5) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永大道: 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. *日呼吸会誌.* 2017; 45: 465-473.
- 6) 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.
- 7) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72: ii1-ii64.
- 8) 倉島篤行, 他: 稀な非結核性抗酸菌の臨床的意義. *呼吸.* 2012; 31: 131-40.
- 9) 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.
- 10) Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr., et al.: A novel gene, *erm* (41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 ; 53 : 1367–1376.
- 11) Shin SH, Jhun BW, Kim SY, et al.: Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases Caused by Mixed Infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 ; 10 : 1105–1118.
- 12) 福元重太郎, 猪島一郎, 藤田昌樹, 他: 気胸・胸膜炎を合併した肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の1例. *結核*. 2005 ; 80 : 571–575.
- 13) 西川敏雄, 高橋正彦, 森 雅信, 他: *Mycobacterium abscessus* 肺感染症による続発性気胸の1手術症例. *日呼吸会誌*. 2015 ; 29 : 84–88.
- 14) 水谷尚雄, 萱野公一: 肺末梢孤立性の *Mycobacterium avium intracellulare* complex 感染巣による続発性自然気胸の一例. *日呼外会誌*. 2008 ; 22 : 943–947.
- 15) 安藤克敏, 石井正紀, 米永暁彦, 他: 非結核性抗酸菌症治療中に気胸を発症した高齢女性の1例. *日老医誌*. 2018 ; 55 : 136–142.

————— Case Report —————

A CASE OF SECONDARY PNEUMOTHORAX AFTER A TREATMENT OF MIXED INFECTION OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* AND *MYCOBACTEROIDES ABSCCESSUS* SUBSP. *MASSILIENSE*

^{1,2}Jun MIYAKOSHI, ¹Kengo MURATA, ¹Masatoshi TACHIBANA, ¹Takahiro FUKUSHIMA, ¹Koichi YANO, ¹Miake YAMAMOTO, ¹Yu SATOH, ¹Akihiko WADA, and ¹Mikio TAKAMORI

Abstract: A 61-year-old woman with rheumatoid arthritis and connective tissue disease-related interstitial pneumonia visited our department for cavitation in upper lobe of right lung. She had been treated with oral methylprednisolone and 2 cycle of cyclophosphamide pulse therapy. Sputum acid-fast bacterium (AFB) culture was positive, of which mycobacterium was two species of nontuberculous mycobacterium (NTM), *M. avium* and *M. abscessus* complex. Each NTM was shown two times respectively and *M. abscessus* complex was identified as *M. abscessus* subsp. *massiliense*. So she was diagnosed as mixed infection of *M. avium* and *M. abscessus* subsp. *massiliense*. She was treated with clarithromycin, ethambutol, amikacin, imipenem and cilastatin first 2 months, followed by clarithromycin, ethambutol and faropenem. Sputum AFB culture became negative after 4 months from treatment started, and thereafter it was kept to be negative. But soon after she developed secondary pneumothorax. Air leak was shown from the cavity. This pneumothorax was not able to be treated

with conservative therapy and needed surgical treatment. Our experience of the present case suggest the treatment strategy of NTM mixed infections and the mechanism that NTM infection cause secondary pneumothorax.

Key words: Connective tissue disease-related interstitial pneumonia, Nontuberculous mycobacteria, *M. avium*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, Secondary pneumothorax

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center Hospital; ²Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital

Correspondence to: Kengo Murata, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center Hospital, 2–8–29, Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183–8524 Japan. (E-mail: kengo_murata@tmhp.jp)