

非結核性（非定型）抗酸菌による多発性脾膿瘍を呈した 骨髄異形成症候群（MDS）の1例

沖津庸子, 佐々木 徹, 遠藤一靖
 長沼 廣*

はじめに

非結核性（非定型）抗酸菌症は日和見感染症の一つとされ、後天性免疫不全症候群、造血器疾患、免疫抑制剤の投与中などの免疫不全患者に発症することが多いとされる。造血器疾患の場合には、化学療法、骨髄移植、あるいは疾患自体による血球減少等による免疫不全状態を背景として発症する。その多くは *Mycobacterium avium* complex (MAC) による播種性感染症で、予後不良となりやすい。今回われわれは、原因不明の発熱と炎症所見を呈し死に至った、播種性非結核性抗酸菌感染合併骨髄異形成症候群の1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：79歳，男性
 主訴：下痢，腰痛
 既往歴：78歳時胆嚢炎
 家族歴：特記すべきことなし。現病歴：平成12年12月より骨髄異形成症候群（RA）の診断で当科外来通院中，平成13年2月頃より徐々にヘモグロビン（Hb）が低下し，8月にはHb4.9g/dlとなり，8月中旬入院となった。経過中に38～39度の発熱がみられ，右顎下部毛嚢炎による下顎部骨髄炎が疑われたため，切開排膿や抗生剤投与にて加療後解熱し，10月下旬退院となった。その後外来にて経過観察中，腰痛が増強し，下痢，肝腎機能

表1. 入院時検査成績

Peripheral blood		Biochemistry			
RBC	360×10 ⁴ /μl	GOT	103 IU/L	Na	141 mEq/L
Hb	11.2 g/dl	GPT	99 IU/L	K	5.2 mEq/L
Ht	32.7%	ALP	323 IU/L	Cl	109 mEq/L
Plt	7.4×10 ⁴ /ul	LDH	588 IU/L	Ca	7.9 mg/dl
WBC	5.1×10 ³ /ul	γ-GTP	64 IU/L	P	3.9 mg/dl
Blast	0.0%	T-BIL	1.3 mg/dl	CRP	17.70 mg/dl
Band	26.0%	TP	4.8 g/dl		
Poly	68.0%	ALB	2.1 g/dl		
E	0.0%	BUN	69 mg/dl		
B	0.0%	Cr	1.4 mg/dl		
Mo	3.0%	UA	8.5 mg/dl		
Ly	2.0%	T-Chol	85 mg/dl		
At・Ly	1.0%	TG	129 mg/dl		
		LDL-Chol	54 mg/dl		

仙台市立病院内科
 *同 病理科

の悪化を認めたため、11月末再入院となった。

入院時現症：体温 36.8°C。眼瞼結膜は軽度貧血あり，黄疸なし。右顎下部に毛嚢炎数ヶ所あり。胸

部に心雑音，ラ音を聴取せず。肝脾，表在リンパ節を触知せず。神経学的にも異常を認めず。

入院時検査成績（表1）：末梢血血液検査では，RBC $360 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，Hb 11.2 g/dl，Plt $7.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と軽度の貧血と血小板減少を認め，白血球数は $5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ であったが，リンパ球数は $10^2 / \mu\text{l}$ と著明な低下を示した。その他肝機能障害，腎機能障害を認め，総蛋白 4.8 g/dl，アルブミン 2.1 g/dl と低下していた。また，CRP は 17.70 mg/dl と上昇していた。

画像所見：平成13年8月のGaシンチ検査では上腹部の正中に tracer の集積を認めるものの，CT検査では明らかな腫瘍像，胸腹水は認めなかった。平成13年12月のCTでは，単純CTで脾臓が著明に腫大し，内部濃度が不均一で低吸収域が多発しており，両側の胸水貯留を認めた。造影CTでは，造影効果が不十分なものの，脾腫瘍の増強効果は認められなかった（図1）。また，腹部超音波検査では，脾臓内に多発性の低エコー像を認めた。

経過（図2）：入院時よりセフトリアキソンの投与を開始した。12月初旬には再び39度の発熱に加え，左側腹部痛が顕著となり，白血球数の上昇，DIC傾向も認めたため，抗生剤をイミペネム・シラスタチンに変更し，ダルテパリン，メシル酸ナ

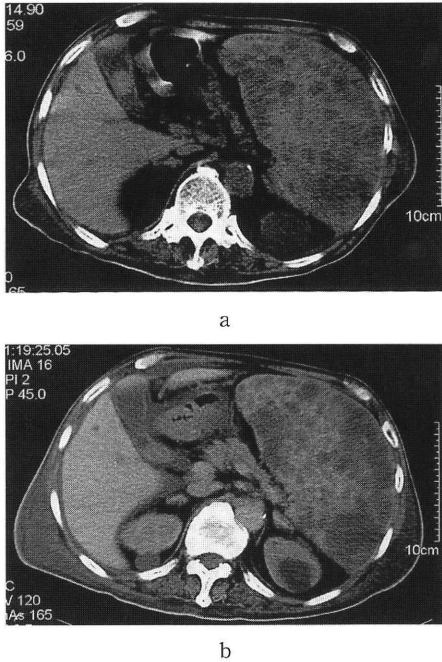


図1. 腹部CT所見
a. 単純，b. 造影
脾臓の腫大・内部の多発低吸収域，両側胸水貯留を認める。

経過

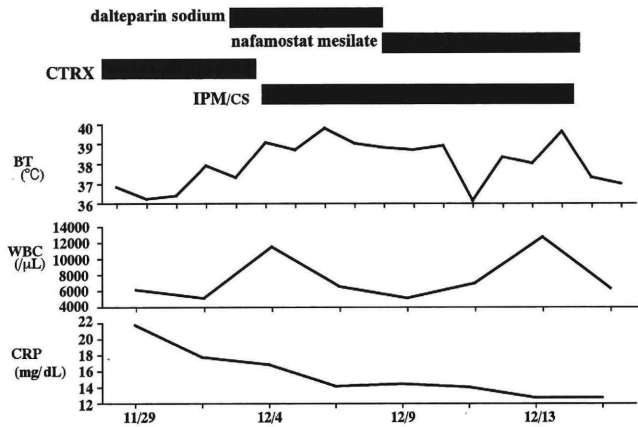


図2. 入院後経過図

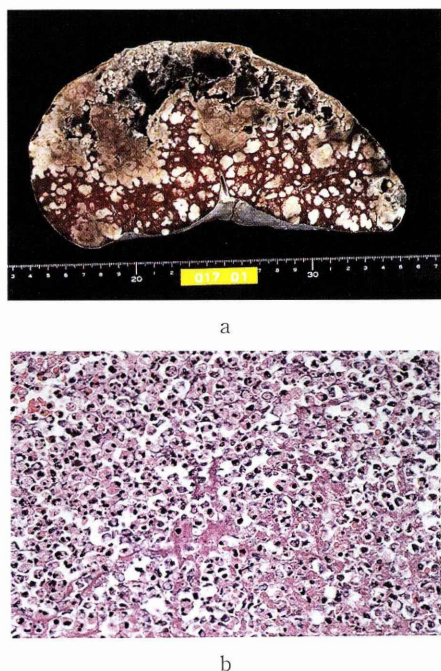


図3. 病理所見（脾臓）

- a. 肉眼所見
重量 1,730 g, 多発性の膿瘍, 結節を認める。
b. HE 染色（強拡大）
HE 染色では膿瘍に一致して好中球・組織球の浸潤を認める。

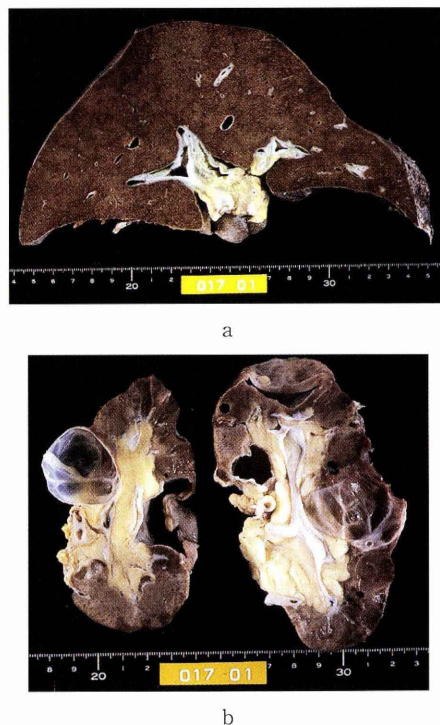


図4. 肉眼所見

- a. 肝臓, b. 腎臓
はっきりとした膿瘍形成は見られない。

ファモスタットの投与も行った。その後も肝機能障害や腎機能障害, 高熱が持続, 低蛋白血症も進行し, 12月中旬に死亡した。

家族の同意を得て病理解剖を実施した。

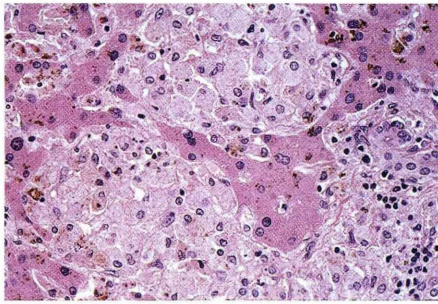
病理組織学的所見: 脾臓の重量は 1730 g で, 多発性の膿瘍, 結節像を認めた(図 3a)。組織学的には膿瘍部に多数の好中球, 組織球の浸潤を認めた(図 3b)。両側腎臓に嚢胞を認める他は, 肝臓, 肺, 腸管等の臓器では, 肉眼的に特記すべき所見は認められなかった(図 4a, b)。脾臓以外の臓器でも, 組織学的には, 好中球, 組織球など多数の炎症性細胞の浸潤, 集簇像を認めた(図 5a, b)。多数の臓器の Ziehl-Neelsen 染色を施行したが, 脾, 肝, 腎, 肺, 腸管壁では, 組織球による抗酸菌の貪食像を多数認めた(図 6a, b, c)。また, 膿汁の塗抹標本では多量の抗酸菌を認め, ナイアシンテストは陰性で, PCR 法にて膿汁より *mycobacterium avium*

が分離された。このことから, 抗酸菌感染が, 肺, 肝, 脾, 腎, 腸管をはじめとする多臓器に及んでいたことが明らかとなった。

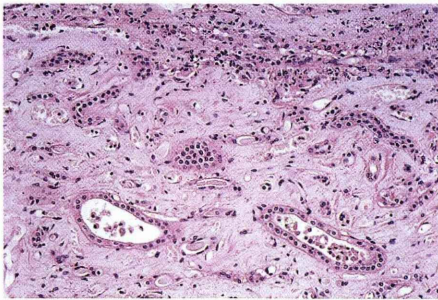
考 察

非定型抗酸菌は土壌, 水などの自然界に分布し, 免疫低下状態の宿主において呼吸器や消化管を介して感染する。*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* などの菌種があるが, 分類上極めて近縁な *M. avium* と *M. intracellulare* を合わせて MAC とよび, 我が国の非結核性抗酸菌感染症例の約 70% を占める¹⁾。現在核酸増幅法や DNA プローブ法を用いて比較的簡単に両者を分することが可能になっており, 本症例でも PCR 法により, *M. avium* が分離された。しかし, 両者の感染症の病像に大差がないため, MAC 症としてまとめてとらえられることが多い。

ヒトの MAC 感染症は全身播種型の dis-



a

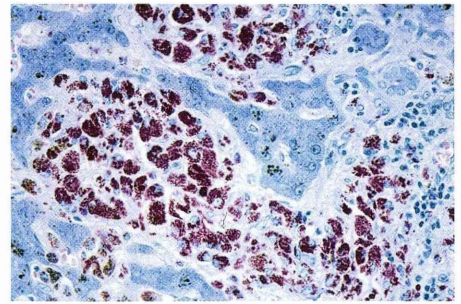


b

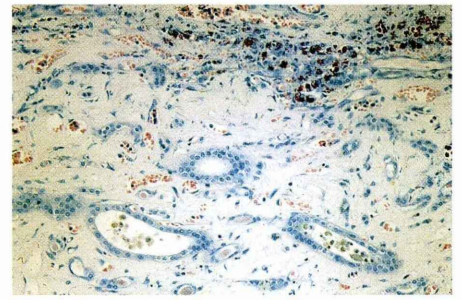
図5. 組織所見 (HE 染色)

a. 肝臓, b. 腎臓

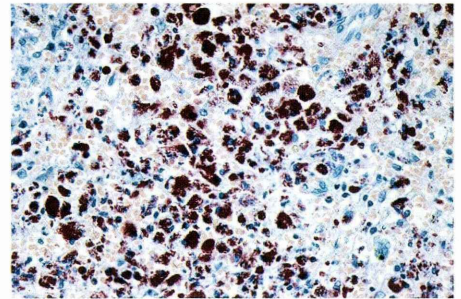
好中球・組織球など多数の炎症性細胞の浸潤・集簇像を認める。



a



b



c

図6. 組織所見 (Ziehl-Neelsen 染色)

a. 肝臓, b. 腎臓, c. 脾臓

組織球による多数の抗酸菌の貪食像を認める。

seminated MAC disease (DMAC) と肺に限局した慢性病変を形成する pulmonary MAC disease (PMAC) に大別される。本症例は抗酸菌感染が、肺、肝、脾、腎、腸管をはじめとする多臓器に及んでいたことから、DMAC と考えられた。非結核性抗酸菌は細胞内寄生菌に属し、宿主では細胞外と同様に細胞内でも増殖し得る。そのため菌はマクロファージに取り込まれても死滅せずに増殖し、さらに細胞性免疫が低下した状態では、マクロファージ内の菌増殖が促進され全身性感染症を起しやすいためといわれている¹⁾。造血器疾患との関係では、舟田ら²⁾によると、重症造血器疾患の2% に活動性の非結核性抗酸菌症が合併し、その約半数の1.1% が播種性であるとしている。その一因として、原疾患による免疫不全状態、化学療法や骨髄移植による高度の免疫抑制状態などが考えられる。また、Torriani らの報告³⁾ では、同様な免疫不全状態にある AIDS 患者のうち、MAC

感染で死亡した剖検例 44 例中、70% に臓器浸潤が確認されている。浸潤臓器では脾臓が 90% と最も多く、以下、リンパ節、肝臓、小腸等に MAC が証明されており、骨髄浸潤は 30% であった。AIDS 患者における骨髄穿刺液からの MAC 検出率は、18.4~24% と報告されている^{4,5)}。

MAC 感染症を代表とする全身播種性の非定型抗酸菌症は発熱、下痢、腹痛、体重減少、リンパ節腫脹、貧血などが主症状であり、しばしば肝脾腫も伴う。本症例でも経過中、発熱、下痢、腹痛、

脾腫を認めた。また、肺、肝、脾、腎、腸管など多臓器に、組織球による抗酸菌の貪食像を認めたことから、病理解剖によりはじめて診断し得たが、造血器疾患や免疫不全例に原因不明の発熱を認めたときは、非結核性抗酸菌症の合併も考慮して、骨髓液や胃液など各部位からの培養を積極的におこなう必要があると考えられた。ただし、非結核性抗酸菌は広く自然界に分布し、ヒトへの侵入門戸は呼吸器や消化管とされているため、これらの部位からの非結核性抗酸菌の検出が直ちに感染症の診断につながらない点には注意が必要である⁴⁾。

非結核性抗酸菌症の標準的な化学療法は確立されておらず、経験的に抗結核薬を中心とした多剤併用療法が行われている。非結核性抗酸菌のうち、薬剤感受性を示す *M. kansasii*, *M. szulgai* 感染症の治療は比較的容易であるが、MAC は薬剤感受性が乏しく治療が困難なことが多い。MAC にはクラリスロマイシン (CAM) 以外に感受性を示す薬剤がないので、抗結核薬の多剤併用療法やアミカシン (AMK)・ニューキノロン・リファンピシン (RFP) 誘導体であるリファブチン (RBT) の併用も行われている⁶⁾。MAC には日和見感染の傾向があるが、米国では AIDS に合併する DMAC 感染症の治療には、CAM (500 mg×2 回/日) またはアジスロマイシン (AZM) (250-500 mg/日)、エタンブトール (EB) (最初 2 ヶ月は 25 mg/kg/日、以後 15 mg/kg/日) に RBT (300 mg/日) を加える生涯治療を推奨し、ヘルパー T リンパ球数が 50/μl 以下で日和見感染症を合併した AIDS 患者は DMAC の発症率が高いので、RBT (300 mg/日) あるいは CAM (500 mg×2 回/日)、または AZM (1200 mg/週) の単独あるいは RBT と AZM の併用による予防内服を生涯ないし発病するまで行うことを推奨している⁷⁾。

わが国において、化学療法や骨髄移植による高度の免疫抑制状態にある重症造血器疾患の患者に対する、確立された治療、予防法はなく、以上の

ような HIV 感染患者の DMAC に対する治療、予防法に準じるものと考えられる。しかし、わが国での経験は乏しく、HIV 感染患者の DMAC に対する治療、予防においても未だ確立されたものがないのが現状である。よって、今後の研究による有効な治療法の確立が望まれる。

結 語

非結核性抗酸菌による多発性脾膿瘍を形成した骨髄異形成症候群の一例を経験した。剖検により、肺、肝、脾、腎、腸管等、全身の臓器において組織球による抗酸菌の貪食像を認めたことから、全身播種型の非定型抗酸菌感染症と考えられた。MAC の感染様式を考える上で貴重な症例と思われるここに報告した。

文 献

- 1) 荻原 剛 他: 巨大肝脾腫を呈し全身播種性非定型抗酸菌症を合併した AIDS 症例, 結核 **70**: 423-429, 1995
- 2) Funada H, et al.: Disseminated mycobacteriosis in patients with severe hematologic disorders (Engl). Kansenshogaku Zasshi **65**: 1297-1303, 1991
- 3) Torriani FJ, et al.: Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. J Infect Dis **170**: 1601-1605, 1994
- 4) 伊藤 満 他: 慢性骨髄性白血病に合併した播種性非定型抗酸菌症. 臨床血液 **42**: 209-215, 2001
- 5) Harris CE, et al.: Peripheral blood and bone marrow findings in patients with acquired immune deficiency syndrome. Pathology **22**: 206-211, 1990
- 6) 和田 雅子: 非結核性抗酸菌症各論 (I). 非結核性抗酸菌症 (非定型抗酸菌症). 財団法人結核予防会, 東京, pp 44-72, 2001
- 7) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria, Am J Respir Crit Care Med, **156**-P2: S1-25, 1997