

高 γ 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

宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野

上野 史朗 宮内 俊一 梅北 邦彦
楠元 規生 高城 一郎 黒木 昌幸
甲斐 泰文 長友 安弘 岡山 昭彦

(平成19年9月10日受付)

(平成20年7月8日受理)

Key words: dissemination, nontuberculous mycobacteriosis, purpura, hepatitis type C

序 文

非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis, 以下NTM症)の罹患臓器は主に肺であり,その他皮下,関節などの限局性感染の報告が散見される.播種性NTM症は日和見感染症のひとつであり,後天性免疫不全症候群等の合併症として近年注目されている.今回われわれはC型肝炎と高 γ グロブリン血症による紫斑病の加療中に,発熱と腰痛で発症した播種性NTM症の症例を経験したので報告する.

症 例

症例:74歳,女性.

主訴:発熱,腰痛.

現病歴:1996年,近医にてC型肝炎と診断され,グリチルリチンの静注投与にて経過観察されていた.2003年4月初めより下腿に皮疹が出現し,近医でプレドニゾン(以下PSL)10mg/dayが開始されたが改善せず,2003年4月21日に精査のため当科に第1回の入院となった.抗核抗体陽性,抗SS-A抗体高値,高 γ グロブリン血症(総蛋白9.51g/dL, γ グロブリン分画30.0%)を認めた.ドライアイやドライマウスなどの症状がなく,シェーグレン症候群の診断基準は満たさなかったが,シェーグレン症候群においては高 γ グロブリン血症にともなう紫斑病が知られており¹⁾,その治療に準じてPSL 30mg/dayに増量した.増量3週間後には γ グロブリンは低下し(総蛋白6.34g/dL, γ グロブリン24.1%),紫斑も改善した.以上より高

ガンマグロブリン血症にともなう紫斑病と診断した.PSLは徐々に減量し,2004年4月からPSL 3mg/dayとなった.2005年2月中旬より37~38℃台の発熱があり,腰痛も認められるようになったため4月28日近医へ入院した.PSL 5mg/dayに増量されたが,発熱は改善しなかった.抗tuberculous glycolipid抗体(以下抗TBGL抗体)が4.9U/mLと高値であり,また胸部Computed tomography(以下CT)にて粒状影,無気肺が認められたことから結核やNTM症が疑われた.気管支鏡での採痰にてガフキー8号であり,*Mycobacterium intracellulare*のPCRが陽性であった.全身精査目的で6月10日に当院に転院した.

身体所見:体温38.2℃と発熱を認めたが,紫斑は認めなかった.胸腹部に異常を認めなかった.

入院時検査成績(Table 1):血沈は160mm/hrと亢進,総蛋白7.78g/dL, γ グロブリン31.6%と高 γ グロブリン血症を認めた.当院での抗TBGL抗体は3.1U/mLと軽度上昇していた.また汎血球減少,肝障害が認められた.CD4/8比は正常であり,human immunodeficiency virus(以下HIV)抗体陰性であった.

入院時画像検査:胸部X線では,亀背以外あきらかな異常所見を認めなかった.胸部CTでは右上葉,中葉,左上葉に小葉中心性粒状影を認め,また右中葉に無気肺像,右下葉に空洞影を認めた(Fig. 1).またガリウムシンチグラフィでは下部腰椎に異常集積を認めた(Fig. 2A).ガドリニウムによる造影Magnetic resonance imaging(以下MRI)検査ではL4とL5,またその間の椎間板に異常増強効果を認めた(Fig. 2B).

入院後経過(Fig. 3):入院約2週間後,前医で施

別刷請求先:(〒889-1692)宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200

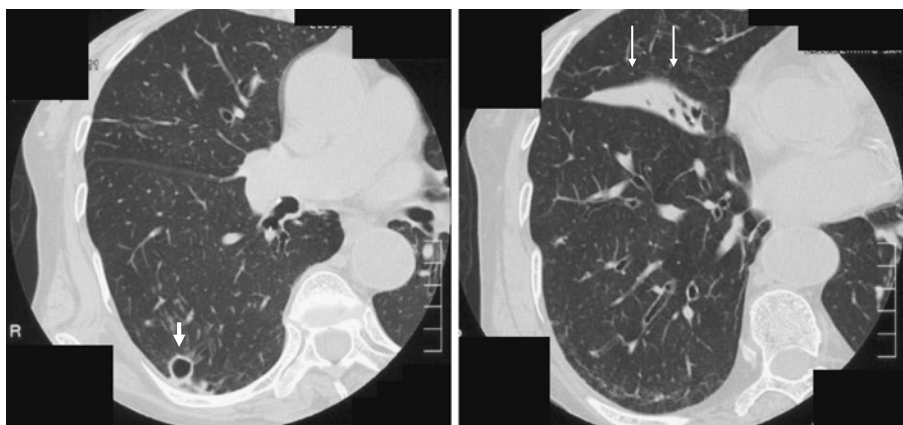
宮崎大学医学部附属病院免疫感染病態学分野

上野 史朗

Table 1 Laboratory findings on admission

<Urinalysis> normal	Red blood cell 248 × 10 ⁴ /μL	LD 222 IU/L
<ESR> > 160 mm/hr	Hemoglobin 9.0 g/dL	γ-GT 44 IU/L
<Complete blood count>	Hematocrit 26.8 %	ALP 365 IU/L
White blood cell 2,300 /μL	Platelet 14.3 × 10 ⁴ /μL	Glucose 95 mg/dL
n-mye 1.0 %	<Blood chemistry>	BUN 10.1 mg/dL
stab 14.0 %	Total protein 7.78 g/dL	Creatinine 0.9 mg/dL
seg 65.0 %	alb 45.8 %	<Serology>
lymph 9.0 %	α1-glo 4.0 %	CRP 0.2 mg/dL
mono 11.0 %	α2-glo 9.2 %	ANA < 1:20
eosin 0.0 %	β-glo 9.4 %	HCV-Ab (+)
baso 0.0 %	γ-glo 31.6 %	Anti tuberculous
	Albumin 3.33 g/dL	glycolipid antibody 3.1 U/mL
	T-bil 0.8 mg/dL	CD4/8 ratio 1.6
	AST 117 IU/L	
	ALT 63 IU/L	

Fig. 1 Chest-computed tomography showing atelectasia in the right middle lung lobe (arrows) and a nodule with a cavity in the right lower lobe (arrowhead).



行された血液培養で抗酸菌が検出され、PCRにて *Mycobacterium intracellulare* と報告を受けた。当院で腰椎、椎間板の生検を7月7日に行った。椎間板に好中球を主とした炎症細胞浸潤と軟骨の壊死性変化が認められた (Fig. 4)。チールニールセン染色で抗酸菌を認め、*M.intracellulare* のPCRが陽性であった。培養でも *M.intracellulare* 陽性であった。以上より、前医での血液培養陽性、肺、腰椎、椎間板に病変を有した播種性NTMと診断した。グリチルリチンによる治療は継続されていたが、肝機能障害は続いていたため、Clarithromycin (以下CAM) 400mg/dayから投与を開始した。その後Ethambutol (EB) 750mg/dayを追加した。視力低下や肝障害等の副作用はなかったため、さらにRifampicin (以下RFP) 150mg/dayを追加した。しかしRFP内服3日目より38℃前後の発熱が出現し、薬剤性の発熱が考えられたためRFPを中止した。その後も発熱が続いたため、EBも中止したところ解熱傾向となった。RFPの再投与を行ったが再度発熱したため、2005年8月からStreptomycin(以

下SM) 700mg/dayの週2回筋注を追加し、退院した。

退院後経過：外来で治療を継続したが、SM投与1カ月後に聴力の低下を自覚したため、SM投与を中止した。RFPおよびEBの使用が困難であり、NTM症においてニューキノロン薬の使用報告もあることから²⁾、2005年9月からLevofloxacin (以下LVFX) 400mg/day内服を追加した。2008年3月現在、抗菌薬による治療を継続している。肺病変は画像上あきらかな変化なく、腰椎病変は臨床症状、画像所見とも改善傾向である。

考 察

NTMの罹患臓器は主に肺であり、その他皮下、関節などの限局性感染の報告は散見される。播種性NTM症はまれな疾患と考えられてきたが、近年HIV感染症の増加に伴い、その合併症として注目されるようになった。しかし非HIV感染症例でも、血液悪性腫瘍、ステロイド治療中の発症が報告されている³⁾⁴⁾。播種性NTM症の死亡率は高く、海外の報告では死亡

Fig. 2

A: Gallium scintigraphy showing abnormal accumulation in the lower lumbar vertebra (arrow).
 B: Lumbar magnetic resonance imaging showing abnormal enhancement at L4, L5 (arrowhead), and the intervertebral disc.

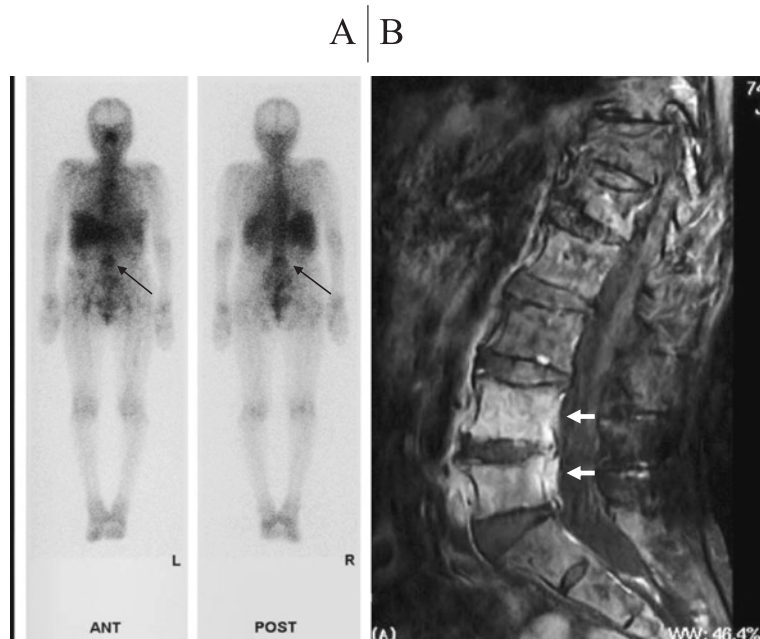
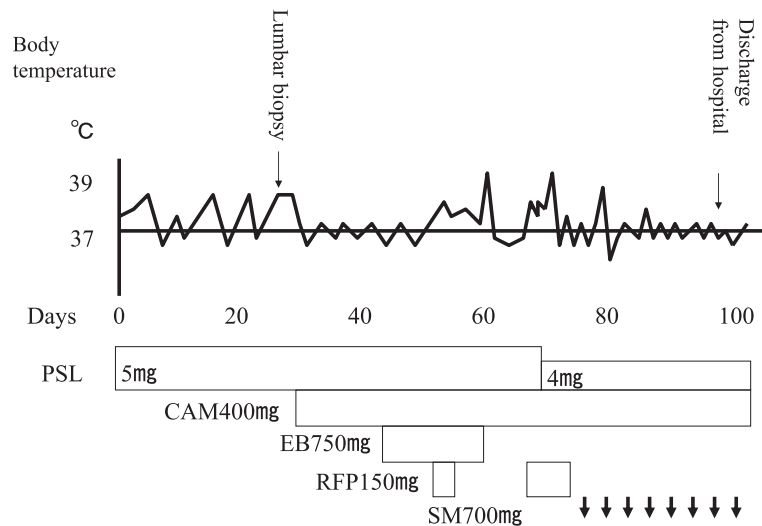


Fig. 3 Clinical course



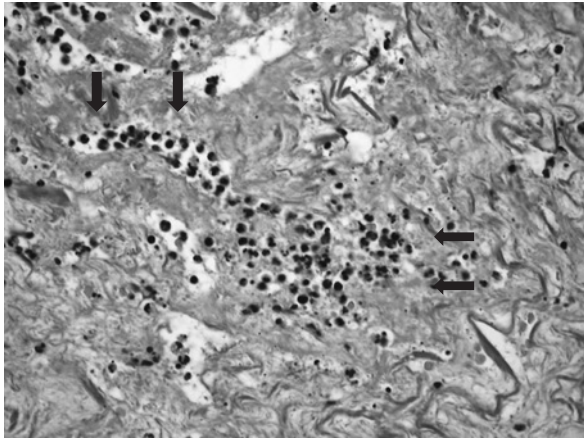
率 20~90% に達する.

本邦での非 HIV 感染症例の報告はまれであり、著者が検索した範囲では本症例を含めて 16 例のみである (Table 2). 原因抗酸菌としては 16 例中 12 例が *Mycobacterium avium* complex (以下 MAC), 1 例が *Mycobacterium kansasii*, 1 例が *Mycobacterium marinum*, 2 例が菌種不明であった. 年齢は 31~83 歳で, 平均年齢 55 歳であった. 男性 6 例, 女性 10 例で, やや女性に多い傾向にあった. 16 例中 9 例が白血病

や副腎皮質ステロイド内服中など免疫抑制状態にある症例であった. しかし免疫力低下をきたすような基礎疾患があきらかでない症例でも播種性 NTM が認められている^{5)~9)}. 本報告例は副腎皮質ステロイド薬を投与されていたが PSL3mg と少量であった.

これまでの報告では 16 例中 14 例が発熱で発症しており, 不明熱の精査の結果, 診断にいたった症例も少ない. 菌が検出された臓器, 検体としては骨が 14 例, 肺などの呼吸器が 7 例, 血液が 4 例, リンパ節 3

Fig. 4 Histopathological examination of the intervertebral disc (L4-5) showing infiltration of inflammatory cells and necrotic change in cartilage (arrows).



例、皮下が2例、肝脾1例、髄液1例であった。本例ではCTにて肺に空洞を伴う結節影を認め、また造影MRIで腰椎と椎間板に造影効果を認める病変があり、いずれからも *M.intracellulare* が検出された。前医にて血液培養からも同菌が検出され、播種性NTM症と診断した。

NTM症では薬剤感受性試験の評価について定まった見解はなく、薬剤選択に難渋する。American Thoracic Societyのガイドラインでは、播種性MAC症の初期治療は、CAMまたはazithromycin(以下AZM)、rifabutin、EBの最低3剤を含むべきであるとされている¹⁰⁾¹¹⁾。本邦の13例では上記の抗菌薬による多剤併用療法が行われており、その他1例は原疾患のため治療前に死亡、残りの2例の治療薬は不明だった。治療が行われた6例が播種性NTM症により死亡したとされており、死亡率は46%と予後は不良であった。本症例では基礎疾患として活動性C型肝炎があり、薬剤の選択に苦慮した。RFP、EBに対するアレルギーのためCAM、SM、LVFXによる治療を行った。MACによる播種性NTM症は多剤併用療法による治療を行った場合でも難治である例が少なくなく、効果的な治療プロトコルの開発が必要と考えられる¹²⁾。本邦では、NTM症に対して保険適応のある薬物は少ないという問題もある。このためガイドライン作成を含め、更なる検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Yoshioka R, Hirose Y, et al. : Hypergammaglobulinemic purpura in patients with Sjogren's syndrome : A report of nine cases and a review of the Japanese literature. Jpn J Med 1989 ; 28 : 148.
- 2) Kourbeti IS, Maslow MJ : Nontuberculous My-

Table 2 Case reports of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in Japan

Number	Age (years)	Gender	Underlying Diseases	Mycobacterium	Affected area	Medication	Outcome	Year reported	Reference
1	49	F	none	MAC	Multiple bones	INH, RFP, ST, EB	alive	1986	(7)
2	55	M	Multiple bronchopulyps	MAC	Respiratory tract, blood, bone marrow	SM, INH, RFP, EB	alive	1990	(6)
3	32	M	CML	unknown	Lung, liver, spleen, kidney, thyroid, bone, lymph node	SM, INH, RFP	dead	1990	(13)
4	66	M	None	MAC	Bone, skin	INH, RFP, SM	dead	1991	(8)
5	49	M	None	<i>M.marinum</i>	Bone marrow, lymph node, urinary tract, skin, respiratory tract	SM, INH, RFP	alive	1992	(14)
6	47	F	CML	MAC	Respiratory tract, spinal fluid, bone marrow	EB, INH, RFP, SM → EB, OFLX, SM, CS	alive	1992	(15)
7	31	F	MDS	MAC	Blood, bone marrow, gastric juice	INH, SM, RFP, CPFX, TOB → EB, CS, EM	dead	1994	(16)
8	52	F	None	MAC	Multiple bones	INH, RFP, EB, OFLX, SM	dead	1994	(9)
9	49	F	None	MAC	Multiple bones	unknown	alive	1996	(5)
10	78	F	None	MAC	Multiple skin sites	unknown	alive	1996	(5)
11	38	F	MDS	<i>M.kansasii</i>	Lymph node, bone	INH, RFP, EB	alive	1996	(17)
12	64	M	MDS	photochromogens	Bone marrow, respiratory tract	INH, RFP, EB, CAM	dead	2001	(18)
13	61	F	CML	MAC	Bone marrow	RFP, EB, CAM, LVFX	dead	2001	(19)
14	83	F	Malignant lymphoma	MAC	Bone marrow	None	dead	2003	(4)
15	56	M	Sweet's syndrome	MAC	Blood, lung	SM, RFP, EB, CAM	dead	2004	(3)
16	74	F	Purpura, chronic hepatitis	MAC	Blood, lung, bone	CAM, EB, RFP → CAM, LVFX, SM	alive	2008	Present case

CML: chronic myelogenous leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, MAC: Mycobacterium avium complex, CMV: cytomegalovirus

- cobacterial Infections of the Lung. *Curr Infect Dis Rep* 2000 ; 2 (3) : 193—200.
- 3) 高畑むつみ, 福原 敬, 武藤桃太郎, 千葉広司, 三宅高義, 神田 誠: Sweet 病の経過中に非定型抗酸菌症敗血症を生じ死亡した症例. *旭市病誌* 2005 ; 36 : 14—7.
 - 4) 宮川明子, 大道信之, 奥田 薫, 佐藤 仁, 高谷宏樹, 奥村嘉章, 他: 未分化大細胞リンパ腫に合併した播種性非定型抗酸菌症. *滋賀医学* 2003 ; 25 : 73—6.
 - 5) 佐々木義明, 今井照彦, 大石 元, 打田日出夫, 塚口勝彦, 森川高司, 他: 全身播種型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—72.
 - 6) 後藤武近, 藤井恒夫, 平盛法博, 藤田幸久, 木田隆雄, 岩崎吉伸, 他: 多発性気管支ポリープを認めた全身播種型非定型抗酸菌症の1例. *日胸疾会誌* 1990 ; 28 : 1628—33.
 - 7) 塚口勝彦, 三上理一郎, 伊藤新作, 沢木政好, 成田亘啓: 発熱, 多発骨病変で発症した *M. avium complex* による全身播種型非定型抗酸菌症の1例. *結核* 1986 ; 61 : 509—14.
 - 8) 桐戸敬太, 千葉直彦: 全身播種型非定型抗酸菌感染症の1剖検例. *日内会誌* 1991 ; 80 : 1818—20.
 - 9) 河口治彦, 鳥井義夫, 千田嘉博, 戸谷康信, 鈴木雅之, 大鹿裕幸, 他: 巨大流注膿瘍を合併した全身播種型非定型抗酸菌症の1例. *結核* 1994 ; 69 : 77—82.
 - 10) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1335—41.
 - 11) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1766—72.
 - 12) Tomioka H: Present Status and Future Prospects of Chemotherapeutics for Intractable Infections due to *Mycobacterium avium* Complex. *Curr Drug Discov Technol* 2004 ; 1 : 255—68.
 - 13) Watanabe K, Sueishi K, Tanaka K, Nagata N, Hirose N, Shigematsu N, *et al.*: Pulmonary alveolar proteinosis and disseminated atypical mycobacteriosis in a patient with busulfan lung. *Acta Pathol Jpn* 1990 ; 40 : 63—6.
 - 14) 城口朝雄, 岡田貴典, 松本 勲, 岩下明德: *Mycobacterium marinum* による全身性非定型抗酸菌症の1症例. *松山赤十字病院医学雑誌* 1993 ; 18 : 105—11.
 - 15) 三宅修司, 大玉信一, 熊谷隆志, 石川めぐみ, 海野 剛, 高野省吾, 他: 慢性骨髄性白血病(CML)経過中, 全身播種型非定型抗酸菌症の合併と胞隔肥厚を認めた肺胞蛋白症の1例. *日胸症患会誌* 1992 ; 30 : 1770—6.
 - 16) Tsukada H, Chou T, Ishizuka Y, Ogawa O, Saeki T, Ito S, *et al.*: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a patient with myelodysplastic syndrome (refractory anemia). *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 325—9.
 - 17) Komeno T, Itoh T, Ohtani K, Kamoshita M, Hasegawa Y, Hori M, *et al.*: Disseminated non-tuberculous mycobacteriosis caused by *Mycobacterium kansasii* in a patient with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 1996 ; 35 : 323—6.
 - 18) 中田秀二, 関川哲明, 高原 忍, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 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—8.
 - 19) 伊藤 満, 種田絵美, 岩井一也, 岡崎俊朗, 田嶋政郎, 内山 卓: 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* 2001 ; 42 : 209—15.

A Case of Disseminated Nontuberculous Mycobacteriosis During Purpura Associated with
Hypergammaglobulinemia and Hepatitis Type C

Shiro UENO, Shunichi MIYAUCHI, Kunihiko UMEKITA,
Norio KUSUMOTO, Ichiro TAKAJO, Masayuki KUROKI,
Yasufumi KAI, Yasuhiro NAGATOMO & Akihiko OKAYAMA

Department of Rheumatology, Infectious diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine,
University of Miyazaki

A 74-year-old woman with hepatitis due to hepatitis C virus followed up using oral prednisolone (3mg/day) for two years because of hypergammaglobulinemia-associated purpura reported fever and lumbago in February 2005. Upon admission in June, she was found in chest-computed tomography to have atelectasia in the right middle lung lobe and a nodule with a cavity in the right lower lobe. She tested positive for tuberculous glycolipid antibody. Gallium scintigraphy showed an abnormal accumulation in the lower lumbar vertebra. Magnetic resonance imaging showed abnormal enhancement at L4, L5, and their intervertebral disc. *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) was detected in blood culture, bronchoalveolar lavage, and a biopsy specimen from the intervertebral disc, yielding a diagnosis of disseminated nontuberculous mycobacteriosis (NTM) due to *M. intracellulare*. She was treated with clarithromycin (CAM), ethambutol (EB), and rifampicin (RFP), but EB and RFP were discontinued due to the fever they induced. She was then treated with a combination of CAM, levofloxacin, and streptomycin and followed up as an out patient. Based on case reports of disseminated NTM infection in Japan, the prognosis is poor and a protocol must be established for its treatment.

[J.J.A. Inf. D. 82 : 644~649, 2008]