

〈症例報告〉

急性リンパ性白血病の治療経過中に迅速発育抗酸菌による 敗血症性肺塞栓症を来した1例

白鳥恵理佳^{1,2)}・石和田稔彦³⁾・奥主朋子¹⁾・長澤耕男¹⁾・
安藤久美子¹⁾・日野もえ子¹⁾・木谷 豊²⁾・落合秀匡¹⁾・
菱木はるか¹⁾・佐藤純一²⁾・下条直樹¹⁾

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

²⁾ 船橋市立医療センター小児科

³⁾ 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

(2016年11月18日受付)

*Mycobacterium mucogenicum*による敗血症性肺塞栓症の6歳男児例を経験した。患児は1年前にB前駆細胞性急性リンパ性白血病と診断され以降化学療法中であった。6コース目の化学療法中に発熱を来し、血液培養が陽性となった。グラム染色で菌体が確認されず、チール・ネルゼン染色で菌体が確認された。質量分析計を用い迅速同定を行ったところ*Mycobacterium phocaicum*の可能性が高いと判定された。また、胸部CTを施行したところ肺に多発する小結節影を認め、迅速発育抗酸菌による敗血症性肺塞栓症と診断した。迅速発育抗酸菌が分離されてから早期に中心静脈カテーテル抜去と多剤抗菌薬投与を行い、速やかに症状改善に至った。迅速発育抗酸菌は最終的に遺伝子解析により*M. mucogenicum*と同定された。*M. mucogenicum*は迅速発育抗酸菌の1種であり、水や土壌などから検出される環境細菌である。日和見感染の原因となり、肺や皮下に膿瘍を形成することがあるがその頻度は稀である。血液培養陽性であるにもかかわらずグラム染色で菌体が確認されない場合には、迅速発育抗酸菌の可能性も考慮し対応することの重要性が示唆された。

はじめに

*Mycobacterium mucogenicum*は迅速発育抗酸菌の1種であり、水中や土壌で増殖する環境寄生菌である。病原性は比較的弱いとされるが、日和見感染の原因となり肺や皮下に膿瘍を形成することがあり、その頻度は稀とされる。また、一般的な

抗結核薬に耐性であり治療に難渋することも多い¹⁾。我々は、急性リンパ性白血病の治療経過中に迅速発育抗酸菌*M. mucogenicum*による敗血症性肺塞栓症を来した6歳男児に対して、中心静脈カテーテルの抜去と抗菌薬の併用療法が奏功した1例を経験した。小児の迅速発育抗酸菌による敗血症性肺塞栓症を来した報告は稀であるが、その診断および治療経過は、臨床上有用な情報を提供

するものと考えたので報告する。

症例

症例：6歳男児。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：サイトメガロウイルス肝炎（肝機能障害を契機に診断確定。抗体陰性化を確認している）。

周産期歴・発達歴：特記すべきことなし。

予防接種歴：BCG接種済，その他の定期接種ワクチン及び水痘ワクチン，ムンプスワクチン接種済。

現病歴：

X-1年4月にB前駆細胞性急性リンパ性白血病と診断された。診断ののち右鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルを留置し，以降治療のため維持していた。4コースの入院化学療法と外来中間維持療法を終了し，X年2月より入院し6コース目の化学療法を開始した。化学療法開始25日目に38.3°Cの発熱を認めた。

発熱時身体所見：

体温38.3°C，心拍数88回/分，呼吸数16回/分，血圧106/60mmHg，SpO₂ 98%（室内気）。発熱による全身倦怠感あり。咳嗽や鼻汁などの呼吸器症状は認めなかった。胸部聴診所見は異常所見なし。その他，全身のリンパ節腫大や皮膚所見は認めなかった。

検査所見（表1）：

化学療法の影響により汎血球減少を認めた。肝逸脱酵素の上昇は初期の化学療法開始後より認めており，更なる上昇もなく，今回の発熱によるものではないと考えられた。CRPは0.2mg/dLと上昇は認めなかった。（1→3）β-D-グルカン，各真菌抗原や血中Epstein-Barr virus (EBV) DNA，血中サイトメガロウイルス (CMV) 抗原は全て陰性であった。

経過（図1）：

急性リンパ性白血病に対する治療薬のcytarabineを投与した翌日に38.3°Cの発熱を認めた。発熱性好中球減少症に準じて，中心静脈カテーテルから血液を採取培養し，ceftazidime (CZOP) 120mg/kg/day投与を開始した。発熱時の末梢血培養は行なわなかった。また，気道症状を認めていなかったため，胸部画像検査も行なわなかった。血液培養は培養開始30時間で陽性となったが，グラム染色で菌体は確認されなかった。チール・ネルゼン染色を行ったところ菌体が確認されたため，培養時間と染色結果から迅速発育抗酸菌の菌血症と判断した（図2）。質量分析計（matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry：MALDI-TOF MS）による迅速同定を行ったところ*Mycobacterium phocaicum*の可能性が高いと判定された。CZOP投与を中止し，既報より*M. phocaicum*に対して抗菌力が強いとされる pazufloxacin (PZFX) 40mg/kg/day投与に変更した²⁾。小児においてPZFXの投与は関節異常などを生じる可能性があるため原則禁忌とされている。しかし本症例においては，血液培養結果より*M. phocaicum*が疑われたこと，カテーテル関連血流感染症の可能性が考えられたことから，経静脈的に抗菌薬を投与することが望ましいと判断した。そのため，治療効果を期待し両親に説明と同意を得てPZFXの投与を選択した。抗菌薬変更後も発熱が続いたため，発熱4日目に胸部CTを実施したところ，肺野に小結節影を認めた。その後も発熱が持続したため，カテーテル関連血流感染症を疑い，化学療法開始33日目（発熱7日目）に中心静脈カテーテルを抜去した。最初に血液培養陽性が判明した3日後に薬剤感受性結果（表2）が判明し，感受性を参考に，PZFX投与を中止し，amikacin (AMK) 8mg/kg/dayとclarithromycin (CAM) 15mg/kg/day投与へ変更した。また，化学療法開始37日目（発熱11日目）に胸部CTを再度施行したところ，肺

表1. 発熱時検査所見

生化学			血算		
AST	320	U/L	WBC	1300	/ μ L
ALT	720	U/L	Seg	73	%
LDH	578	U/L	Eo	1	%
ALP	386	U/L	Ba	1	%
TP	4.4	g/dL	Mo	2	%
Alb	2.6	g/dL	Lym	13	%
BUN	7	mg/dL	RBC	375×10^4	/ μ L
Cre	0.16	mg/dL	Hb	11.8	g/dL
T-Bil	0.7	mg/dL	Plt	4.4×10^4	/ μ L
D-Bil	0.1	mg/dL			
CRP	0.2	mg/dL			

感染症関連

(1→3) β -D-グルカン	<2.92	pg/mL
エンドトキシン	<1.31	pg/mL
カンジダマンナン抗原	<0.02	U/mL
CMV抗原	陰性	
クリプトコックス抗原	陰性	
アスペルギルス抗原	陰性	
EBV-DNA定量	$\leq 2.0 \times 10$	コピー/ 10^6 cells

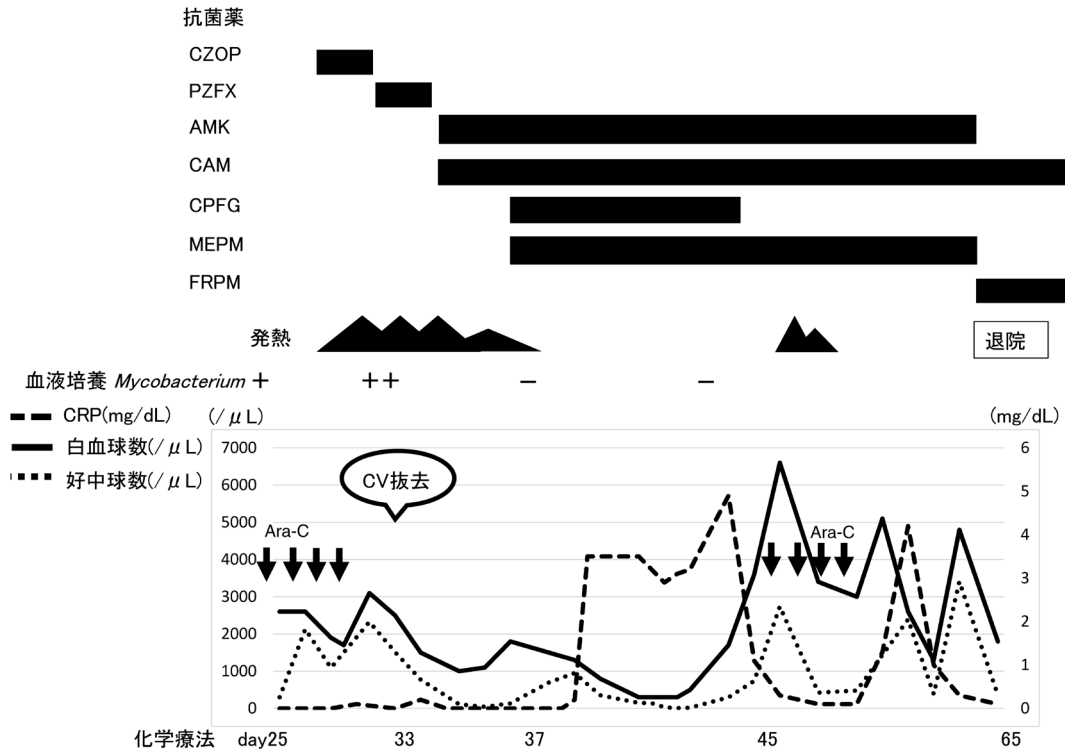
野に血行性に多発する小結節を認め、初回検査に比べて悪化していた(図3a)。敗血症性肺塞栓症が最も考えられたが、真菌症の可能性も否定はできず、発熱性好中球減少症も関与していると考え、caspofungin (CPFG) 50 mg/m²/day と meropenem (MEPM) 120 mg/kg/day 投与も追加した。その後は解熱を維持し、CRPも陰性化した。胸部CTでも多発小結節影の改善を認めた(図3b)。肺塞栓症に対する抗菌薬治療を継続しつつ、化学療法開始45日目(発熱19日目)より化学療法を再開した。血液培養から分離された迅速発育抗酸菌は、遺伝子解析(16S rRNAと*rpoB*解析)を行い最終的に*M.*

*mutogenicum*と同定された。CAM 15 mg/kg/day と faropenem (FRPM) 15 mg/kg/day を内服しつつ化学療法開始65日目(発熱39日目)に退院し、外来維持化学療法を開始した。抗菌薬は合計8週間投与で終了し、胸部CT所見も増悪なく経過した。(図3c)

考察

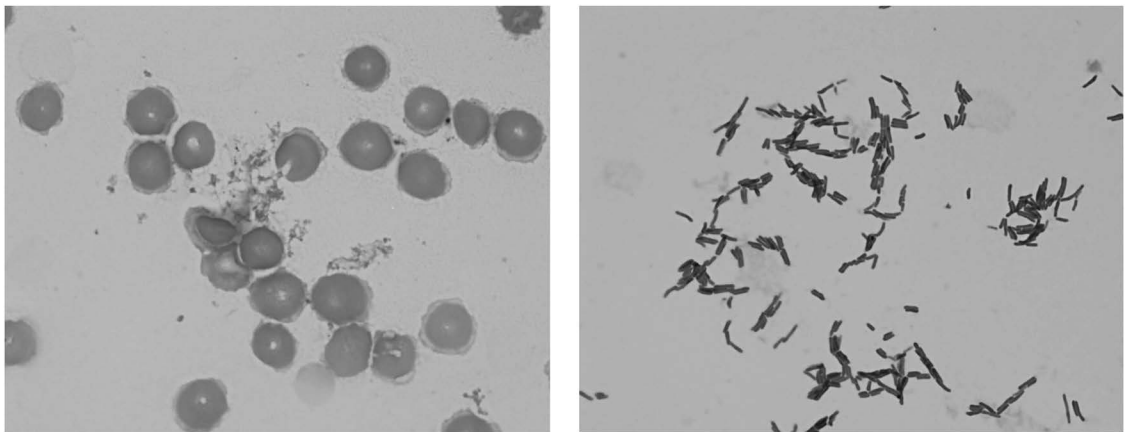
非結核性抗酸菌は、抗酸菌の中で、結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)と特殊栄養要求菌(*Mycobacterium leprae*など)を除いた菌

図1. 発熱後経過



CZOP: cefozopran, PZFX: pazufloxacin, AMK: amikacin, CAM: clarithromycin, CPFG: caspofungin, MEPM: meropenem, FRPM: faropenem, Ara-C: cytarabine, CV: central venous catheter

図2. 血液培養染色結果



グラム染色像

チール・ネルゼン染色像

グラム染色では菌体を確認できないが、チール・ネルゼン染色で菌体を確認された。

群の総称である。Runyon分類では非結核性抗酸菌を発育の早さにより、遅発育菌と迅速発育菌の2つに分類している³⁾。迅速発育菌は培養すると7

日以内にコロニーを形成する菌である。迅速発育菌はRunyon分類IV群に分類され、その菌種は60種以上とされているが、ヒトの病原菌となるのは

表2. 薬剤感受性結果

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	S/I/R
MEPM	0.25	S
SM	4	I
KM	1	S
AMK	≤ 0.5	S
CAM	≤ 0.03	S
LVFX	2	I
RFP	16	R
EB	0.13	S
ETH	≥ 32	R
RBT	2	I

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

MEPM: meropenem, SM: streptomycin, KM: kanamycin, AMK: amikacin, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, ETH: ethionamide, RBT: rifabutin

図3. 胸部CT画像所見



図3a(治療開始11日目)

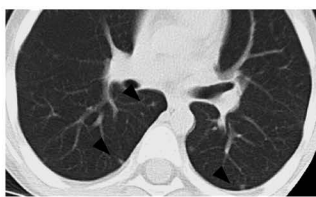


図3b(治療開始19日目)



図3c(治療開始78日目)

治療開始11日目 (a) では、肺野に血行性に多発する小結節を認めた (矢印)。治療開始19日目 (b)、小結節影の改善を認めた。治療終了後 (治療開始78日目) (c)、増悪所見なく経過した。

Mycobacterium abscessus や *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* などごくわずかである。実際、日本国内の菌種別非結核性抗酸菌感染症の割合について検討した報告によると、*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) が80%、*Mycobacterium kansasii* が8%を占め、次いで *M. abscessus* を代表とする迅速発育菌とされている⁴⁾。

迅速発育抗酸菌は土壌や水中に広く分布する環境細菌であり、病原性は比較的弱いとされる。しかしながら、免疫不全者では皮膚軟部組織や骨など深部感染症を生じることがあり、まれにカテーテル関連血流感染症の原因となる⁵⁾。

本症例は、血液培養陽性であったこと、胸部CTで血行性に多発する結節影を認めたこと、咳嗽や

喀痰などの呼吸器症状を伴っていなかったことから、血流感染により敗血症性肺塞栓症を来したと推察された。

診断に関して、迅速発育抗酸菌は血液培養では蛍光法で陽性となるが、グラム染色では菌体が確認できないという特徴がある⁶⁾。また、抗酸菌の同定には、抗酸菌群核酸同定検査やMALDI-TOF MSによる同定、遺伝子解析などいくつかの検査方法で行う必要がある。

本症例では、血液培養陽性にも関わらずグラム染色で菌体が確認できないこと、培養陽性までの時間が30時間であったことから、迅速発育抗酸菌を疑いチール・ネルゼン染色を行った。チール・ネルゼン染色で菌体が確認されたこと、血液培養陽性であり菌種の同定を急ぐ状況であったことか

ら、MALDI-TOF MSによる迅速同定を行い、治療を開始した。MALDI-TOF MSによる抗酸菌の同定は簡便で正確であり、その同定率は95%以上との報告がある⁷⁾。しかし迅速発育抗酸菌の中には類似した菌も多く存在し、例えば*M. mucogenicum*のグループには、*M. mucogenicum*, *M. phocaicum*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium llutzerense*が属しているが菌同士に遺伝的相同性があることからそれぞれの識別が困難となることもあり、注意が必要である⁸⁾。本症例では、MALDI-TOF MSでも同定を誤る可能性のある稀な菌であったが、早期に遺伝子解析を行い正確な菌種同定をすることができた。

治療に関して、迅速発育抗酸菌はMACや*M. kansasii*と異なり抗結核薬に耐性であるため、治療にはCAM, AMK, cefoxitin (CFX), imipenem/cilastatin (IPM/CS)などが有効とされており、一部の迅速発育抗酸菌はフルオロキノロン系の感受性も良好とされている。しかし、同じグループに属している菌でも、抗菌薬に対する感受性が一部異なる。例えば*M. mucogenicum*はCAM, AMK, CFX, IPM/CS, sulfamethoxazole/trimethoprim (ST)合剤に対して感受性良好であるが、フルオロキノロン系に対して感受性が低下している株があるとされている。一方で*M. phocaicum*はCAM, AMK, CFX, IPM/CS, フルオロキノロン系には感受性良好であるが、ST合剤に対しては感受性が低下している株がある⁹⁾。実際、迅速発育抗酸菌感染症は、治療に難渋する症例も多く、多剤抗菌薬治療を要する症例も多くみられる¹⁰⁾。本症例は菌の同定を進めつつ、感受性結果に基づき多剤抗菌薬治療を早期に開始し、敗血症性肺塞栓症の早期改善を得ることができた。

米国感染症学会による血管内カテーテル関連感染症の診断と治療に関する実践的臨床ガイドライン(2009年改訂版)では、小児患者は成人と同様、カテーテル関連血流感染症患者で有効な抗菌薬を

投与しても72時間以上血流感染が持続する場合は、長期留置型カテーテルを抜去すべきとされている¹¹⁾。本症例では、化学療法の途中であったが、敗血症性肺塞栓症の治療を優先し、カテーテルを抜去するに至った。

最後に感染経路に関して、非結核性抗酸菌は水や土壌など自然界に広く生息し、水道水や製氷器などからも検出される。生活圏で同様に暴露されるものの、感染症に至る個体は一部であり、血液疾患などの免疫能低下が危険因子となることは広く理解されている。また、何らかの遺伝的要因も感染症発症に寄与しているとの報告もあるが、明らかではない¹²⁾。なお、最近、小児血液疾患患者の病棟で複数例の迅速発育抗酸菌による中心静脈カテーテル感染の報告がなされ、水を介した感染が疑われている¹³⁾。本症例では、中心静脈カテーテル先端の培養は陰性であった。しかし、抗菌薬投与後の検体採取であったこと、患児に手術歴や外傷歴がなかったことより、中心静脈カテーテルが感染経路となった可能性は高い。推察となるが、何らかの要因でカテーテル刺入部付近に水が接触し、そこから血流感染に至り、敗血症性肺塞栓症に進展したと考えられた。その要因としては、患児の免疫能が関与していたのではないかと考えられた。今回、患児の血液培養から迅速発育抗酸菌が検出されたため、病室の洗面や入浴設備を確認したが、可視的に明らかに汚染された部位は認めなかった。また、周囲の入院患者に同様の感染症を認めなかったため、水道設備などの培養検査は施行しなかったが、複数例の患者が認められた場合には、環境調査を実施すべきと思われた。

結語

*M. mucogenicum*による敗血症性肺塞栓症を経験した。迅速発育抗酸菌の中には類似性のある菌も

あり、同定や抗菌薬の選択に難渋することもある。血液培養陽性であるにも関わらずグラム染色で菌体が確認されない場合には、迅速発育抗酸菌の可能性を考慮し対応することの重要性が示唆された。

謝辞

本症例の菌の同定をしていただいた千葉大学医学部附属病院検査部 上原麻美様、佐海知子様、石毛崇之様、村田正太先生に深謝いたします。

なお、本論文の主旨の一部は第47回日本小児感染症学会学術集会で発表した。

利益相反

利益相反に関する開示事項はありません。

文献

- 今井梨乃, 杉原栄一郎, 内藤俊夫, 他: *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の1例。呼吸29: 923~927, 2010
- SIMKINS, J. & J. D. ROSENBLATT: A case of catheter-related bloodstream infection caused by *Mycobacterium phocaicum*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 76: 103~105, 2013
- 川原 治, 富岡治明: 肺非定型抗酸菌症。治療82: 324~328, 2000
- 菊池利明: 非結核性抗酸菌症 update。呼吸33: 325~331, 2014
- APIWATTANKUL, N.; P. M. FLYNN, R. T. HAYDEN, *et al.*: Infections caused by rapidly growing *Mycobacteria* spp in children and adolescents with cancer. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 4: 104~113, 2015
- 田沢節子, 新井祐司, 丸茂健治: *Mycobacterium fortuitum*。臨床と微生物36: 115~119, 2009
- MARÍA CONCEPCIÓN MEDIIVILLA-GRADOLPH, INMACULADA DE TORO-PEINADO, MARÍA PILAR BERMÚDEZ-RUIZ, *et al.*: Use of MALDI-TOF MS for identification of nontuberculous *Mycobacterium* species isolated from clinical specimens. *BioMed Res. Internat.* Article ID 854078, 6 pages, 2015
- COOKSEY, R. C.; M. A. JHUNG, M. A. YAKRUS, *et al.*: Multiphasic approach reveals genetic diversity of environmental and patient isolates of *Mycobacterium mucogenicum* and *Mycobacterium phocaicum* associated with an outbreak of bacteremias at a Texas hospital. *Appl. Environ. Microbiol.* 74: 2480~2487, 2008
- ADÉKAMBI, T.: *Mycobacterium mucogenicum* group infections: a review. *Clin. Microbiol. Infect.* 15: 911~918, 2009
- 関山忠孝, 勝呂 元, 大木隆史, 他: クラリスロマイシン, エタンブトール, リファンピシンによる化学療法が有効と考えられた *Mycobacterium abscessus* 肺感染症の1例。日本胸部臨床72: 1380~1385, 2013
- MERMEL, L. A.; M. ALLON, E. BOUZA, *et al.*: IDSA guidelines for intravascular catheter-related infection. *Clin. Infect. Dis.* 49: 1~45, 2009
- 澤幡美千瑠, 萩原恵里, 小倉高志, 他: 健康な若年男性に発症した肺 *Mycobacterium peregrinum* 感染症の1例。日本呼吸器学会雑誌48: 866~870, 2010
- SHACHOR-MEYOUHAS, Y.; Y. GEFFEN, N. ARAD-COHEN, *et al.*: *Mycobacterium phocaicum* bacteremia: an emerging infection in pediatric hematology-oncology patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33: 1299~1301, 2014

<CASE REPORT>

**A case of septic pulmonary embolization
due to rapidly growing mycobacteria
during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia**

ERIKA SHIRATORI^{1,2)}, NARUHIKO ISHIWADA³⁾, TOMOKO OKUNUSHI¹⁾, KOO NAGASAWA¹⁾,
KUMIKO ANDO¹⁾, MOEKO HINO¹⁾, YUTAKA KITANI²⁾, HIDEMASA OCHIAI¹⁾,
HARUKA HISHIKI¹⁾, JUNICHI SATO²⁾ and NAOKI SHIMOJO¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾ Department of Pediatrics, Funabashi Municipal Medical Center

³⁾ Division of Control of Infectious Diseases,
Medical Mycology Research Center, Chiba University

We report a case of septic pulmonary embolization due to *Mycobacterium mucogenicum*. A 6-year-old boy was diagnosed B precursor cell type acute lymphoblastic leukemia a year ago, and thereafter he had been receiving chemotherapy. During the 6th chemotherapy treatment, he had fever and blood culture was positive. The Gram staining of his blood culture sample did not show any bacteria but Ziehl-Neelsen staining showed bacteria. We did a rapid identification test using mass spectrometer, which proved that the results were highly positive for *Mycobacterium phocaicum*. Computed tomography of his chest revealed multiple small nodules images, so we diagnosed his infection as a septic pulmonary embolization due to rapidly growing mycobacteria. We removed the central venous catheter in an early stage and started multiple antibiotic agents. After that his fever rapidly subsided. The pathogen was finally identified as *M. mucogenicum* by gene analysis. *M. mucogenicum* is one of the rapidly growing mycobacteria which could be found in water and soil. It causes opportunistic infectious disease including abscess in lung and skin. In the case of immunocompromised patient with positive blood culture and negative Gram staining, we should consider the possibility of bloodstream infection due to rapidly growing mycobacteria.