

[症 例]

Mycobacterium fortuitum による腹部ポート感染の 1 例

河村 亨¹⁾・宮里明子²⁾・岩佐紀宏³⁾・関 沙織¹⁾・田地功忠¹⁾
橋北義一⁴⁾、渡辺典之⁴⁾・霜島正浩⁵⁾・光武耕太郎²⁾・池淵研二¹⁾

- 1) 埼玉医科大学国際医療センター中央検査部
- 2) 埼玉医科大学国際医療センター感染症科感染制御科
- 3) 埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科
- 4) 埼玉医科大学病院中央検査部細菌検査室
- 5) 株式会社ビー・エム・エル安全試験部細菌課

(平成 21 年 3 月 16 日, 平成 21 年 7 月 1 日)

腹部ポート部に生じた *Mycobacterium fortuitum* 感染症の 1 例を報告する。症例は 39 歳女性で、卵巣がんの化学療法目的に留置されたポートの感染が疑われ、ポート抜去術が施行された。摘除されたポート検体は、BHI ブイヨンによる増菌培養を実施し、培養 2 日後、Ziehl-Neelsen 染色により抗酸菌が確認され、後日の培養結果で、*M. fortuitum* と同定された。薬剤感受性検査は寒天平板希釈法で実施され、各薬剤の MIC は CPFYX 0.2 µg/ml, MINO 0.78 µg/ml, CAM >100 µg/ml, AMK 6.25 µg/ml, IPM 100 µg/ml であった。*M. fortuitum* に対する抗菌薬は当初、IPM, CAM, AMK の 3 薬剤を使用した。IPM を CPFYX に変更後、症状の改善が見られた。その後 LVFX の内服で治療を継続し合計 6 カ月の治療を行った。今回の症例ではポートの抜去に加え、迅速な菌種推定と薬剤感受性検査結果を踏まえた抗菌薬療法が、短期間での臨床所見改善の一つの要因と思われる。

Key words: *Mycobacterium fortuitum*, ポート感染, 非結核性抗酸菌感染症

序 文

非結核性抗酸菌は環境中に常在する菌であり、抗酸菌の中で結核菌群を除く培養可能な抗酸菌を一括した呼称である。そのうち、*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* などは Runyon の分類 4 群に属する迅速発育菌であり、自然界の土壌、水、河川など環境中に広く存在し、局所的な皮膚軟部組織感染症を起こすことが知られている^{1), 2)}。

今回、われわれは迅速な菌種推定と薬剤感受性検査が、診断と治療に有用であった *M. fortuitum* による腹部ポート部感染の 1 例を経験したので報告する。

I. 症例

患者: 39 歳, 女性
主 訴: 右下腹部痛, 発熱
既往歴: 特になし

現病歴: 2008 年 4 月頃より腹部膨満感, 腹痛を主訴に近医を受診。卵巣がんを疑い, 当院紹介となった。5 月 7 日に腹式子宮全摘術, および化学療法目的でポート留置術が施行された。退院後, 当院外来通院治療となるが 6 月中旬より腹痛出現, 炎症反応高値にて腹部ポート部からの感染を疑い, ポート除去術施行のため当院へ入院となった。

入院時現症: 体温 37.5°C, 血圧 102/60 mmHg, 脈拍 73/分, ポート部周囲に発赤・腫脹は見られなかったが, 下腹部に圧痛を認めた。

入院時検査所見: 血液検査の結果は, 赤血球数 $263 \times 10^4/\mu\text{l}$, ヘモグロビン 7.7 g/dl, ヘマトクリット 23.9%, 血小板数 $14.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, 白血球数 $3.89 \times 10^3/\mu\text{l}$ (分画比: 好中球 80.4%, リンパ球 15.9%, 単球 3.1%, 好酸球 0.3%), 主要な生化学検査値は尿素窒素 10 mg/dl, クレアチニン 0.54 mg/dl, アルブミン 3.4

著者連絡先: (〒350-1298) 埼玉県日高市山根 1397-1
埼玉医科大学国際医療センター中央検査部
河村 亨
TEL: 042-984-4371
FAX: 042-984-4384
E-mail: toru@saitama-med.ac.jp

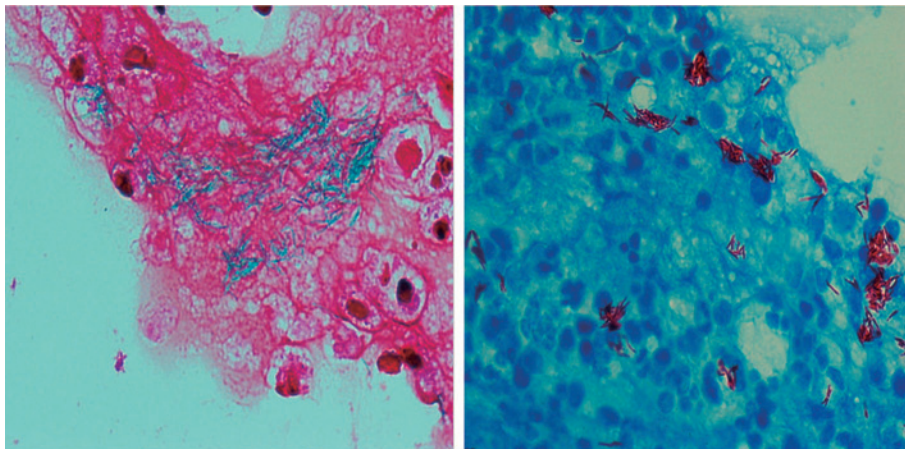


図1. BHI ブイヨン混濁液のグラム染色 (左), Ziehl-Neelsen 染色 (右)

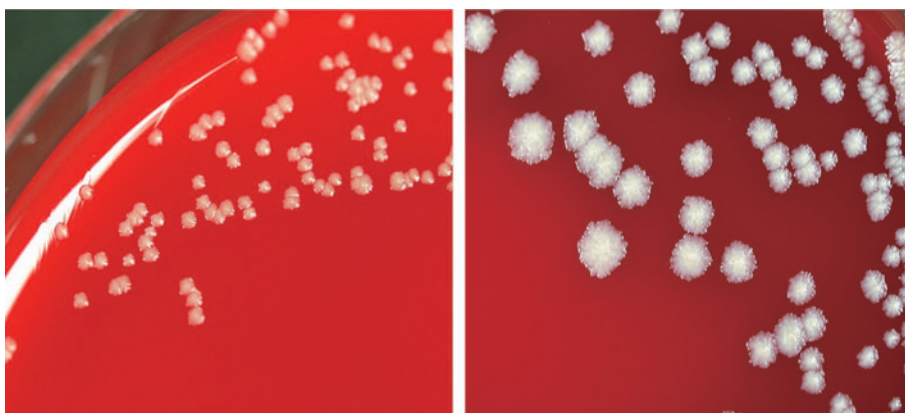


図2. 血液寒天培地培養後3日目 (左), 培養後6日目 (右)

g/dl, AST 13 IU/L, ALT 16 IU/L, LDH 115 IU/L, CRP 11.1 mg/dl であった。

II. 細菌学的検査および結果

一般細菌検出を目的に, 摘除されたポート検体を Brain Heart Infusion Broth (BHI ブイヨン; 日水製薬) で 35°C, 5% CO₂ 培養を行った。培養 2 日目培養液の混濁と白色沈殿物を認めたため, 血液寒天培地による培養とグラム染色 (フェイバー G; 日水製薬) を実施した。グラム染色にて難染色性のグラム陽性桿菌を多数認め, 非結核性抗酸菌を疑い Ziehl-Neelsen 染色を実施したところ抗酸菌と確認された (図 1)。培養 3 日後の血液寒天培地上に白色 R 型で直径約 2 mm のコリネバクテリウム様コロニーを形成し, 培養 6 日目には直径 3~4 mm で表面がさらに R 型を呈するバチルス様コロニーを形成した (図 2)。菌種同定は DNA-DNA hybridization 法 (DDH マイコバクテリア: 極東

製薬) により *M. fortuitum* と同定された。なお, その他一般細菌の発育は認められず, 嫌気性菌培養は検体の提出状況より検出は難しいと判断し実施していない。

薬剤感受性検査は以下の方法にて実施した。

基礎培地として, Middlebrook 7H10 agar (DIFCO) を使用し, 121°C, 10 分加圧滅菌を行い, 50°C に保温した培地に, サプリメントとして, Middlebrook OADC Enrichment (BBL) を 180 ml に対し 20 ml 添加した。薬剤の希釈系列を 13 段階 (10,000~2.5 µg/ml) 作成し, 滅菌シャーレに各 100 µl 分注する。薬剤の分注してある滅菌シャーレに, サプリメント添加寒天培地を 10 ml 分注 (100 倍希釈されるので, 薬剤最終濃度は 100~0.025 µg/ml) し, 室温にて固める。滅菌生理食塩水にて McFarland 標準濁度 0.5 相当になるように調製した菌液を, 滅菌綿棒にて薬剤希釈培地に塗布し, 37°C, 好気状態で 72 時間培養後, 発育の阻止された濃度を minimum inhibi-

表1. *Mycobacterium fortuitum* に対する薬剤感受性結果

抗菌薬	MIC (μg/ml)
Ciprofloxacin	0.2
Minocycline	0.78
Amikacin	6.25
Clarithromycin	>100
Imipenem	100

tory concentration (MIC: μg/ml) とした。なお、72 時間で判定が困難な場合は、さらに培養を継続した。抗菌薬は clarithromycin (CAM), ciprofloxacin (CPFX), amikacin (AMK), imipenem (IPM), minocycline (MINO) の 5 薬剤を使用した。*M. fortuitum* に対する各薬剤の MIC を表 1 に示す。

III. 入院後経過 (図 3)

入院翌日の 6 月 28 日にポート抜去術が施行され、抜去したカテーテルを培養後 2 日目に抗酸菌が検出された。迅速発育抗酸菌が考えられたため、*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* に有効な IPM/CS 1.5 g/日, CAM 800 mg/日, AMK 200 mg/日の併用療法を 30 日より開始したが、IPM/CS 投与後に吐き気が見られ 7 月 2 日より IPM/CS を CPFX 600 mg/日に変更した。ポート抜去および抗菌薬投与開始後より解熱および腹痛が軽快し、血液検査でも炎症反応の

改善が見られた。7 月 6 日に培養された菌が *M. fortuitum* と同定され、薬剤感受性の結果 (表 1), CAM は耐性であったため中止し、CPFX および AMK の 2 剤で治療を 2 週間継続した。その後外来で CPFX 内服および AMK の点滴を行っていた。経過中 CPFX による肝機能障害が疑われたため levofloxacin (LVFX) 400 mg/日の内服に変更していたが、9 月 16 日よりイレウスを併発し再入院となった。その際には、最初の薬剤感受性検査に加え後日感受性があることが判明した MINO 200 mg/日を点滴で 1 週間投与し、内服可能となった時点で外来での LVFX の内服を継続とした。10 月 15 日に卵巣癌の転移巣に対して骨盤内リンパ節廓清術が行われたが、その際に提出された腹腔内の滲出液の培養では抗酸菌は検出されなかった。感染の悪化を認めなかったため、治療開始時より 6 か月経過した 12 月末に LVFX の内服も中止となったが、その後感染の再発は認めていない。

IV. 考 察

M. fortuitum は自然界に生息しているだけでなく、水道水や製氷器などからも検出されることがあり、汚染された水や氷に起因する医療施設での集団発症例も報告されている³⁾。また、非結核性抗酸菌症のほとんどは肺疾患であるが、皮膚感染症⁴⁾、髄膜炎⁵⁾、カテーテル感染⁶⁾ の報告も散見され、そのうち、*M. fortuitum* は皮膚、骨、軟部組織感染症の原因菌として重要

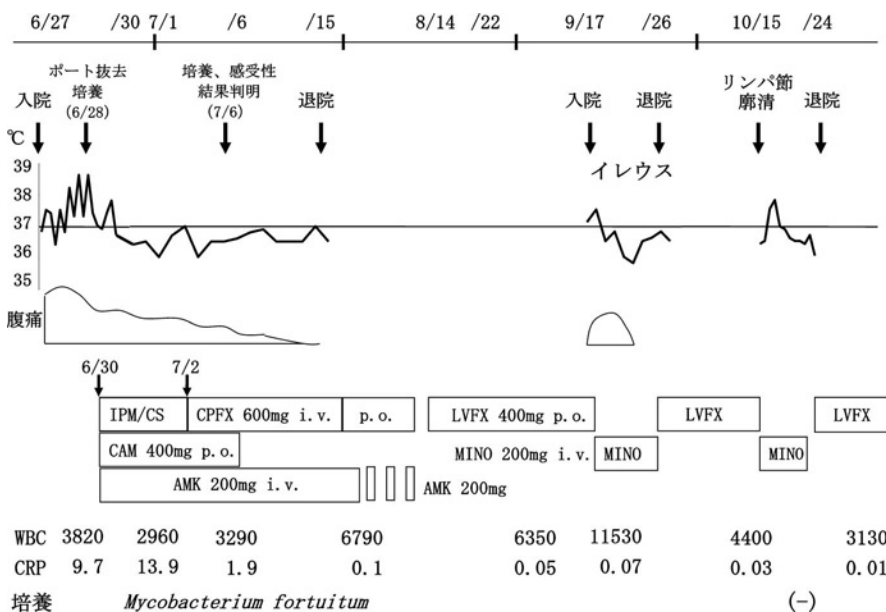


図3. 臨床経過表

な位置を占め、皮膚損傷、爪損傷、自動車事故による開放創や骨折部位による発症が多いとされている²⁾。今回の症例も、患者は基礎疾患があり外科的治療を受けたことが誘因となったと思われるが、生活環境に存在する *M. fortuitum* の感染経路は不明である。

当院では、CV ラインなどのカテーテル関連検体はすべて BHI ブイヨンによる増菌培養を実施しており、今回提出されたポート検体についても同様に処理をした。培養 2 日目のグラム染色、Ziehl-Neelsen 染色の結果より「非結核性抗酸菌、Runyon の分類 IV 群迅速発育菌による感染が考えられます」とのコメントを担当医に連絡し、迅速な対応が可能であった。本症例では当初実施したグラム染色により抗酸菌を推定することができたが、血液寒天培養コロニー (図 2) から菌種の同定を進めた場合、コリネバクテリウムあるいはバチルスといった一般細菌を疑い安易に同定が進められる可能性があり注意が必要である。また、今回は 48 時間培養で *M. fortuitum* の検出が可能であったが、小川培地上で 3 日以内に発育する菌群であり、グラム染色、患者背景などで迅速発育抗酸菌が疑われる場合は 72 時間以上の観察が必要と思われる。

非結核性抗酸菌症については AMK, doxycycline (DOXY), MINO, CPFX, CAM で通常 4 カ月以上の治療が必要とされており⁷⁾、深部組織まで感染が及ぶ場合には 2 剤以上の併用療法を行い、骨へ浸潤している場合には 6 カ月の治療が推奨され、薬物療法のみで治療困難な場合には外科的治療も考慮する必要があるとされている。また、米国胸部疾患学会、米国感染症学会⁸⁾ ガイドラインによると、*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* は抗結核薬に抵抗性を有するが一般抗菌薬のいくつかに感受性を示すとされ、*M. fortuitum* では AMK (100%), CPFX と ofloxacin (OFLX) (100%), cefoxitin (CFX) (50%), IPM (100%), CAM (80%), DOXY (50%), また、*M. abscessus* では、CAM (100%), AMK (90%), CFX (70%), IPM (50%), *M. chelonae* については、AMK (50%), tobramycin (TOB) (100%), CAM (100%), IPM (60%), DOXY (25%), CPFX (20%) に感受性があるとされている⁸⁾。国内においては山根らが行った、Middlebrook 7H9 broth 液体培地による *M. fortuitum* 臨床分離株 33 株を用いた薬剤感受性検査の検討があり、MIC₅₀ が LVFX 0.125 µg/ml, CAM 16 µg/ml, AMK 4.0 µg/ml であったとする報告がある⁹⁾。本症例では当初前記ガイドラインを参考に、迅速発育抗酸菌すべてに有効と考えられる IPM/CS, CAM, AMK 3 剤による治療が開始されたが、IPM/CS 投与後に吐き気が見られ

CPFX に変更となった。

本例では治療開始後に判明した薬剤感受性結果で、5 薬剤のうち CPFX 0.2 µg/ml, MINO 0.78 µg/ml が優れた抗菌力を示し (表 1)、これは National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), (現: Clinical Laboratory Standards Institute; CLSI) M24-A¹⁰⁾ のブレイクポイントより、CPFX susceptible (S), AMK (S), CAM resistant (R), IPM (R) と判定される。海外データではあるが CPFX 200 mg 投与により腹膜中薬剤濃度は 1.6 ± 1.3 µg/ml に達するとされており¹¹⁾、7 月 2 日より開始された CPFX 600 mg/日 (300 mg × 2) の投与により腹膜中薬剤濃度は有効域に維持されていたと考えられる。今回のように比較的短期間での解熱および腹痛の軽快は、感染源であるポート抜去が大きな要因と考えられるが、早期に CPFX を投与できたことも症状改善の一因であり、治療開始 3 カ月後の腹腔内滲出液の培養検査から本菌が検出されなかったことは、抗菌薬療法が有効であったものと推測される。

薬剤感受性検査については、迅速発育抗酸菌に対する標準法が国内に存在しないことから寒天平板希釈法により実施したが、その煩雑さから一般の細菌検査室での実施は困難と思われる。すでに市販されている非結核性抗酸菌感受性キット、プロスミック NTM (極東製薬) は MAC, *M. kansasii* などが対象菌種であり迅速発育抗酸菌群は対象外であるが、本法による感受性検査が有用であったとの報告も見られていることから¹²⁾ その有用性についてさらなる検討が望まれる。また、*M. fortuitum* に対する E test での MIC 測定について検討されており、まれな菌ではあるが院内細菌検査室での対応も可能と思われる¹³⁾。

今回の症例では検体提出 2 日後には抗酸菌感染症が疑われ、発育の速さから迅速発育抗酸菌に的を絞った治療が開始されたが、薬剤感受性の結果からもわかるように、非結核性抗酸菌感染症の治療に使用される薬剤である、CAM, AMK, IPM などは高い MIC を示した。迅速発育抗酸菌感染症については、*in vitro* の薬剤感受性検査に基づく治療が患者に良好な結果を示しており、菌種間で、または同一菌種内においても感受性結果が異なっているため⁸⁾、治療失敗や再発例と同様に臨床上重要な分離菌に対する抗菌薬治療にあたっては、MIC 測定を含めた薬剤感受性検査の実施が望まれる。

カテーテル関連感染で血液培養から、またはカテ挿入部の軟部組織感染の膿より *M. fortuitum* が検出された報告は見られる。しかし、本例はポートのカテ先は腹腔内に留置されており血液に菌は直接入らず、さ

らにポート周囲組織の炎症も明らかでなく、抜去されたカテーテルの培養でのみ菌の検出が可能であった。カテーテル感染が疑われる例では、非結核性抗酸菌も念頭におくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 川合さなえ, 山中新也, 藤沢智美, 他. 2007. 非結核性抗酸菌による皮膚感染症の3例. 皮膚臨床 49(4): 479-483.
- 2) Brown-Elliott, B. A., R. J. Wallace, Jr. 2005. p. 2909-2915. In: Principle and Practice of Infectious Diseases 6th ed. (Mandell, G. L. ed.), Philadelphia: Churchill Livingstone.
- 3) Wallace, Jr. R. J. 1989. The clinical presentation, diagnosis, and therapy of cutaneous and pulmonary infection due to the rapidly growing mycobacteria *M. fortuitum* and *M. chelonae*. Clin. Chest Med. 10: 419-429.
- 4) 吉澤定子, 布施 関, 山口恵三. 2007. マイコバクテリウム皮膚感染症の1症例. 治療学 41: 100-104.
- 5) 藤川敬太, 末永章人, 本村政勝, 他. 2006. 髄膜腫摘出後に発症した *Mycobacterium fortuitum* 髄膜炎の1例. 臨床神経学 46: 480-484.
- 6) 田澤節子, 丸茂健治, 樋口道生, 他. 2006. 中心静脈カテーテル挿入部位の *Mycobacterium fortuitum* 皮下膿瘍が原因の血流感染の1例. 結核 81: 609-612.
- 7) Reena, J., S. K. Tyring. 2004. Therapy of nontuberculous mycobacterial infections. Dermatologic Therapy 17: 491-498.
- 8) American Thoracic Society Documents. 2007. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175: 367-416.
- 9) 山根誠久, 翁長小百合, 齊藤 宏, 他. 2002. Middlebrook 合成培地での抗酸菌薬剤感受性試験(第4報): Nontuberculous Mycobacterial を対象とする微量液体希釈法, Broth MIC NTM の開発評価. 臨床病理 50: 381-391.
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard. M24-A.
- 11) Silverman, S. H., M. Johnson, D. W. Burdon, M. R. Keighley. 1986. Pharmacokinetics of single dose intravenous ciprofloxacin in patients undergoing gastrointestinal surgery. J. Antimicrob. Chemother. 18(1): 107-112
- 12) 萩原恵理, 関根朗雅, 佐藤友英, 他. 2008. *Mycobacterium fortuitum* による肺感染症の臨床的検討. 日呼吸会誌 46: 788-792.
- 13) 田中洋輔, 青柳恵美子, 粕谷佳奈子, 他. 2003. 血液寒天培地から分離した *Mycobacterium fortuitum* の4症例. 医学検査 52: 1441-1444.

A Case of Subcutaneous Port Infection Due to *Mycobacterium fortuitum*

Toru Kawamura,¹⁾ Akiko Miyazato,²⁾ Norihiro Iwasa,³⁾ Saori Seki,¹⁾ Yoshitada Taji,¹⁾
Masahiro Shimojima,⁴⁾ Yoshikazu Hashikita,⁵⁾ Noriyuki Watanabe,⁵⁾
Kotaro Mitsutake,²⁾ Kenji Ikebuchi¹⁾

¹⁾ Department of Laboratory Medicine

²⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control

³⁾ Department of Gynecologic Oncology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

⁴⁾ Bio Medical Laboratories, Inc.

⁵⁾ Department of Laboratory Medicine, Saitama Medical University Hospital

A 39-year-old woman demonstrated abdominal pain and fever and was suspected of developing an infection from the infusion port subcutaneously implanted for chemotherapy of her ovarian cancer. The port was removed and subjected to a culture of microbes containing brain heart infusion broth (BHI). On the second day, acid-fast bacilli (AFB) smear-positive organisms had grown and were subsequently identified as *Mycobacterium fortuitum*. Susceptibility tests demonstrated that the isolate was resistant to imipenem (IPM, MIC 100 µg/ml) and clarithromycin (CAM, MIC > 100 µg/ml), although MIC of ciprofloxacin (CPFX), minocycline (MINO) and amikacin (AMK) were 0.2, 0.78 and 6.25 µg/ml, respectively. Removal of the infected device followed by combination therapy caused rapid improvement of the patient's symptoms. During the 6-month course of treatment, which included oral CPFX monotherapy, no recurrence was observed.