

空洞を伴う肺非結核性抗酸菌症を合併した 成人チアノーゼ性先天性心疾患の1例

加藤 愛章¹⁾, 堀米 仁志¹⁾, 高橋 実穂¹⁾, 徳永 千穂²⁾
平松 祐司²⁾, 仁科 秀崇³⁾, 船山 康則⁴⁾

筑波大学大学院人間総合科学研究科・臨床医学系小児内科¹⁾,
心臓血管外科²⁾, 筑波メディカルセンター病院循環器内科³⁾,
筑波学園病院呼吸器内科⁴⁾

Key words:

nontuberculous mycobacterium, Mycobacterium kansasii, tuberculosis, cyanotic congenital heart disease

Cavitory Pulmonary Nontuberculous Mycobacterium Infection in an Adult Patient with Cyanotic Congenital Heart Disease

Yoshiaki Kato¹⁾, Hitoshi Horigome¹⁾, Miho Takahashi-Igari¹⁾, Chiho Tokunaga²⁾,
Yuji Hiramatsu²⁾, Hidetaka Nishina³⁾, and Yasunori Funayama⁴⁾

Departments of ¹⁾Pediatrics, ²⁾Cardiovascular Surgery, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, ³⁾Department of Cardiology, Tsukuba Medical Center Hospital, and ⁴⁾Department of Pulmonary Medicine, Tsukuba Gakuen Hospital, Tsukuba, Japan

We report a 23-year-old man with cyanotic congenital heart disease complicated by cavitory pulmonary nontuberculous mycobacterium (NTM) infection. The heart defect consisted of dextrocardia *in situs solitus*, double-outlet right ventricle, pulmonary stenosis, hypoplastic left ventricle, mitral atresia and atrial septal defect. The patient had undergone bidirectional Glenn anastomosis and had had cough and low-grade fever for the last few months. Cavitory lesions in the left upper lung lobe, which had not been found on previous chest X-ray films, were clearly demonstrated by computed tomography (CT). *Mycobacterium* detected from the patient's sputum was identified as *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*). Cough and low-grade fever disappeared after oral administration of antibiotics. The number of patients with NTM is increasing worldwide these days, and the clinical features of NTM infection, especially by *M. kansasii*, resemble tuberculosis. As patients with cyanotic congenital heart disease are possibly at high risk not only of pulmonary tuberculosis but also NTM infection, CT of the chest and identification of organisms using the polymerase chain reaction (PCR) technique are needed without delay when cough, sputum, or low-grade fever persist.

要 旨

空洞を伴う肺非結核性抗酸菌症を合併した成人チアノーゼ性先天性心疾患の症例を報告する。症例は右胸心(内臓心房位正位), 両大血管右室起始, 肺動脈狭窄, 左室低形成, 僧帽弁閉鎖, 心房中隔欠損の両方向性Glenn手術後でチアノーゼのある23歳, 男性。2~3カ月前から嗽咳, 微熱が続いていた。胸部単純X線写真では肺野の異常は指摘されなかったが, CTで左肺上葉に空洞がみられ, 喀痰から検出された抗酸菌同定の結果, *Mycobacterium kansasii*(*M. kansasii*)感染と診断された。抗菌剤内服治療で嗽咳と微熱は消失した。非結核性抗酸菌, 特に*M. kansasii*感染は結核と類似した症状を呈し, 患者数は全世界で増加傾向にある。チアノーゼ性先天性心疾患は肺結核だけでなく肺非結核性抗酸菌症のリスクが高い可能性があり, 嗽咳や痰, 微熱が長引く場合は胸部CT検査とポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)を含めた迅速な細菌学的検索が必要である。

平成20年6月5日受付
平成20年12月3日受理

別刷請求先: 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻小児内科学分野
加藤 愛章

はじめに

チアノーゼ性先天性心疾患では慢性的な低酸素や赤血球増多症、血液凝固異常に伴って全身諸器官に合併症を生じることがある^{1, 2)}。呼吸器系の合併症としては喀血や肺動脈内血栓症、肺感染症などが知られている。われわれは*M. kansasii*感染により肺に空洞を形成したチアノーゼ性先天性心疾患の成人例を経験した。近年、結核と類似した症状を呈する肺非結核性抗酸菌症の増加が世界的に問題となっており³⁾、特に成人チアノーゼ性先天性心疾患では、その存在を認識する必要があると考え報告する。

症 例

1) 患者

23歳、男性。

2) 主訴

咳嗽、微熱。

3) 既往歴

生後3カ月時に右胸心(内臓心房位正位)、両大血管右室起始症、肺動脈狭窄、左室低形成、僧帽弁閉鎖、心房中隔欠損と診断された。1歳時、ウイルス感染による発熱時に脳梗塞を発症したが、神経学的後遺症を残さず治癒した。2歳時に右classical Blalock-Taussig短絡術を施行された。11歳時の心臓カテーテル検査で平均肺動脈圧27mmHgと高く、さらに7、10歳時に感染性心内膜炎、16、17歳時に喀血を呈したため、右心バイパス手術は施行されずに経過観察されていた。17歳時に施行された心臓カテーテル検査ではシャント血管が自然経過で狭窄してきたために、平均肺動脈圧12mmHg、肺血管抵抗1.3Wood単位・m²、肺動脈指数[pulmonary artery (PA) index]288と肺動脈圧が低下していた。主要側副動脈のコイル塞栓術に引き続き、19歳時に両方向性Glenn手術を施行された。術後は心不全症状が改善して活動性も上昇し、胸部単純X線写真の心胸郭比(cardiothoracic ratio: CTR)は64%から53%に改善した(Fig. 1)が、経皮的動脈血酸素飽和度(percutaneous oxygen saturation: SpO₂)は70%台で、二次性赤血球増多症が強く、側副血行路の発達や血液凝固異常のために2回の喀血があった。その都度、肺結核の合併も考慮し胸部単純X線写真、胸部CT、胃液PCR法を含めた細菌検査を施行されたが、特に異常はみられなかった。23歳時に再び橋の脳梗塞を発症したが、梗塞範囲は小さく、後遺症はなかった。

4) 現病歴

2~3カ月前から咳嗽を繰り返したが程度は軽く、

持続しなかったため感冒薬で対処された。2週間前から咳嗽がやや増強したが、胸部単純X線写真では明らかな異常はなかった。以前に同様の症状で結核を疑われて胸部CTや胃液検査が行われたが異常がなかったという経過もあり、その段階では胸部CTは施行されなかった。total cavo-pulmonary connectionを含めた治療方針決定のためにCTを施行した際に、左肺の空洞を指摘された。肺結核が疑われたため結核病床のある前医へ入院した。喀痰塗沫検査ではGaffky 4号であったが、繰り返し施行された*Mycobacterium tuberculosis complex*(MTC)-PCR、*Mycobacterium avium complex*(MAC)-PCRは陰性であったため、肺結核や肺MAC症の可能性は低く、他の肺非結核性抗酸菌症が予想された。その後、入院時の抗酸菌培養が陽性となり、DNA-DNA hybridization法(DDH法)で*M. kansasii*が同定された。

5) 入院時身体所見

体温36.7°C、血圧92/60mmHg、HR 82bpm。口唇、四肢のチアノーゼが著明(SpO₂ 78%)で、ばち状指を認めた。呼吸音は清であった。心音はI音、II音ともに亢進。心雑音は聴取されなかった。肝脾腫はなかった。

6) 検査所見

血算: WBC 8,000/μl (SEG 60.5%, BAND 8.7%, LYM 20.2%, EOS 0.0%, BASO 0.0%, MONO 10.6%), RBC 7.79 × 10⁶/μl, Hb 20.2g/dl, Ht 67.9%, MCV 87.2fl, MCH 25.9pg, MCHC 29.7%, PLT 171 × 10³/μl

血液凝固系: PT-INR 1.27, APTT 43.7sec, fibrinogen 331mg/dl, AT-III 61.0%, FDP 0.8μg/ml

血液生化学: TP 6.7g/dl, ALB 3.7g/dl, AST 17U/l, ALT 8U/l, LDH 275U/l, ALP 306U/l, T-BIL 1.0mg/dl, BUN 24.4mg/dl, CRE 0.65mg/dl, CK 22U/l, CRP 2.0mg/dl, BNP 69.5pg/ml

胸部単純X線写真: CTR 53%, 左上葉の空洞は不明瞭であった(Fig. 1B)。

胸部CT: 左上肺に大きな空洞を認めた(Fig. 2)。

喀痰塗沫検査: 蛍光法²⁺、Ziehl-Neelsen法 Gaffky 4号
ナイアシンテスト: 陰性

7) 入院後経過

*M. kansasii*感染に対しイソニアジド(300mg/day)、リファンピシン(450mg/day)、エタンブトール(750mg/day)による内服治療が開始された。結核が否定された時点で退院し、外来治療に移行した。3カ月間の治療により呼吸器症状、微熱は完全に消失した。

考 案

近年、Eisenmenger症候群を含め成人未手術チアノー



Fig. 1 Chest X-ray before Glenn anastomosis (A), showing dextrocardia *in situs solitus* with a cardiothoracic ratio (CTR) of 64%. Chest X-ray on admission (B), showing CTR of 53% without pulmonary congestion. Pulmonary cavitory lesions are not evident on this image.

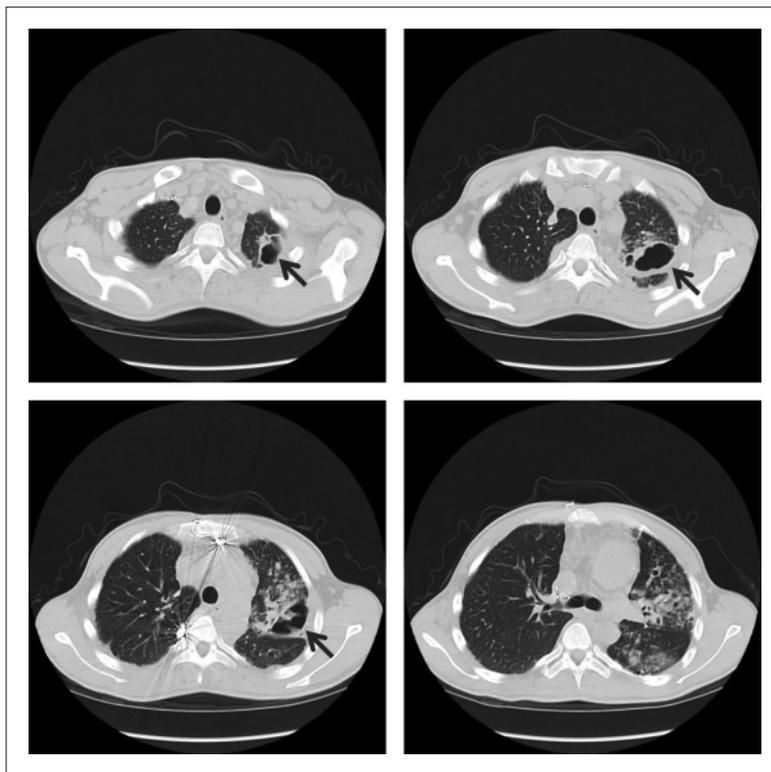


Fig. 2 Computed tomograms of the chest, showing cavitory lesions in the left upper lobe (arrows).

ゼ性心疾患患者は減少しているが、本例のようにチアノーゼが残存したまま成人期に達した患者が一定数存在する¹⁾。これらの患者では低酸素の影響のみならず二次的な赤血球増多と血液凝固系異常⁴⁾によりさまざまな合併症を生じることが知られ、特に中枢神経系、呼吸器系、心筋・冠循環、腎臓の合併症は予後を大きく左右する^{1, 2, 5)}。

呼吸器系の合併症として重要なのは咯血、肺動脈内

血栓症、感染症等であるが、近年、結核を代表とする抗酸菌症の文献は少なく、実態は把握されていない。1900年代初頭には結核と心疾患の関連について数多くの報告があり、多数の剖検例の解析から肺血流の少ない先天性心疾患に肺結核の合併が多いと報告された⁶⁾。日本においても結核が蔓延していた半世紀前、肺血流減少性チアノーゼ性心疾患において肺結核の合併が多いと報告された⁷⁾。その後、結核の減少に伴い、抗酸

Table 1 Clinical characteristics of pulmonary NTM infection in patients with congenital heart disease^{2, 8, 9)}

| Sex/age | Congenital heart disease | Cyanosis | Hemoptysis | Cavitary lesion | Mycobacterium | Reference |
|---------|--|----------|------------|-----------------|--------------------|--------------|
| F/28 | Corrected TGA Pulmonary stenosis Ventricular septal defect | (+) | ND | (+) | MAC | 8) |
| F/53 | Atrial septal defect Eisenmenger syndrome | (+) | (+) | (+) | MAC | 9) |
| M/28 | Patent ductus arteriosus Atrial septal defect Corrected TGA Pulmonary atresia | (+) | (+) | (+) | MAC | 9) |
| M/41 | Ventricular septal defect Pulmonary stenosis Corrected TGA | (+) | ND | (+) | ND | 2) |
| M/23 | Dextrocardia in situs solitus Double-outlet right ventricle Pulmonary stenosis Mitral atresia | (+) | (+) | (+) | <i>M. kansasii</i> | Present case |

MAC: *Mycobacterium avium* complex, ND: not described, NTM: nontuberculous mycobacterium, TGA: transposition of great arteries

菌症と心疾患との関連についての報告はあまりみられなくなった。診断の進歩により結核と非結核性抗酸菌症が区別されるようになったが、先天性心疾患と非結核性抗酸菌症を合併した症例は、これまで4例報告されたのみである^{2, 8, 9)}(Table 1)。これら4例に共通しているのはチアノーゼを伴っていたこと、肺に空洞を形成し、結核に類似した症状を呈していたことである。多剤併用の抗結核薬投与により2例は軽快したが、抗結核薬が無効で、心臓手術をすることで血行動態、チアノーゼが改善し、感染症状が改善した例が1例ある⁸⁾。しかし、感染の活動期に心臓手術をすることには議論の余地がある。

日本で肺非結核性抗酸菌症の原因菌として報告されているのは14種類で¹⁰⁾、1997年の報告では76.5%がMAC、13.4%が*M. kansasii*であった¹¹⁾。一般に非結核性抗酸菌は土壌や水などの環境に存在する環境寄生菌であるが、*M. kansasii*は水道水などから分離された報告はあるものの、土壌や自然界の水から分離された報告はほとんどない³⁾。菌を含んだ塵埃や霧などの小水滴を吸入することで経気道的に人体に入り、結核のようにヒト-ヒト感染はみられないとされている³⁾。非結核性抗酸菌はいずれも毒性は弱く、感染防御能の低下している宿主にのみ発症すると推測されていた。しかし、近年は基礎疾患のない宿主への感染が増えており、日本においては*M. kansasii*は若年男性への感染が

多いと報告されている^{10, 11)}。

現在、日本の診療において喀痰などの検体からPCR法で検出できる抗酸菌は結核菌とMACのみである。それ以外の抗酸菌の同定には、抗酸菌培養で陽性になった菌株を小川培地で増菌してから行うDDH法を用いることが多い。

本症例は咳嗽や微熱を繰り返し、血液検査上はCRP弱陽性が続き、非結核性抗酸菌症としては典型的な経過であったが、前回、同様の症状を呈したときに胸部CTや喀痰培養で感染が否定された経緯があり、CT検査が遅れたことは否めない。今回は単純X線写真での確認は困難であったが、CTで肺尖部の空洞形成が明らかとなり、肺結核と類似した像を呈した。特に*M. kansasii*によるものは肺結核と類似することが多い¹²⁾。空洞形成には数カ月～数年を要すると考えられているが、本例では後方視的に単純X線写真を見ても、どの時期から空洞があったかは不明であった。一般に非結核性抗酸菌症は治療抵抗性ではあるが、*M. kansasii*は比較的薬剤感受性が良好である。イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールによる1年間の内服が有効とされ³⁾、本例でも同様の治療が有効であった。

先天性心疾患に肺結核が合併する機序に関しさまざまな推測がされているが、明確な結論は得られていない。中村らの検討では肺血流減少型のチアノーゼ性心疾患に肺結核の合併が多く、機序として肺血流の低下

している肺組織では相対的に酸素濃度が高くなるためと推測している⁷⁾。また反対にチアノーゼのない肺血流増加型の先天性心疾患のほうが肺結核の合併が多いとする南アフリカからの報告¹³⁾では、肺血流が増加し、肺動脈血酸素飽和度が高いことで結核菌が繁殖しやすい環境となるためと推測されている。肺組織の酸素濃度が問題なのか、低酸素や血液粘度の上昇が局所免疫能の低下に関係しているのか、それらが複合的に作用しているのか、感染機序に関しては不明な点が少なくない。

本論文の要旨は第10回日本成人先天性心疾患研究会(2008年1月, 東京)において発表した。

【参考文献】

- 1) 黒澤博身, 赤木禎治, 石澤 瞭, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004-2005年度合同研究班報告)成人先天性心疾患診療ガイドライン(2006年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>
- 2) 篠原徳子, 門間和夫: 青色症の全身合併症. 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, ほか(編): 臨床発達心臓病学. 改訂3版, 東京, 中外医学社, 2001, pp853-857
- 3) 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
- 4) Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al: Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1072-1077
- 5) Horigome H, Iwasaki N, Anno I, et al: Magnetic resonance imaging of the brain and haematological profile in adult cyanotic congenital heart disease without stroke. *Heart* 2006; **92**: 263-265
- 6) Norris GW: Tuberculosis and heart disease. *Am J Med Sci* 1904; **128**: 649-668
- 7) 中村 隆, 渡部哲也, 香取 瞭: 先天性心疾患にみられる肺結核. *日胸臨* 1961; **20**: 297-304
- 8) 高本正祇, 石橋凡雄, 篠田 厚, ほか: 先天性心疾患に合併した肺非定型抗酸菌症の1例. *結核* 1980; **55**: 57-62
- 9) 下出久雄, 小松彦太郎, 浦上栄一: 非定型抗酸菌症の臨床研究—第14報 先天性心疾患に合併した肺非定型抗酸菌症(2例). *日胸臨* 1982; **41**: 688-694
- 10) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003. *結核* 2003; **78**: 569-572
- 11) 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則: 非結核性抗酸菌症の疫学. *呼吸と循環* 2004; **52**: 561-564
- 12) 永井英明: 非結核性抗酸菌症. *日本臨牀* 2003; **61**(増刊号): 523-530
- 13) van der Merwe PL, Kalis N, Schaaf HS, et al: Risk of pulmonary tuberculosis in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1995; **16**: 172-175