

原著

## 肺ノカルジア感染症の検討

滝口 恭男 潤間 励子

要旨：当院における肺ノカルジア症を検討した。過去6年間に男性5例、女性5例の計10例が本症と診断された。平均年齢は49.3歳(25~80歳)であり、全例が悪性腫瘍などの基礎疾患を有しており、うち6例はステロイドや免疫抑制剤が投与されていた。胸部X線写真所見は結節影が6例(孤立性3例、多発性3例)に、浸潤影は5例(両側性4例、片側性1例)に、胸水貯留は1例に認められた。起病菌であることが確実な感染例8例の生存率は75.0%(6/8)であり、なかでもグラム染色で本症が強く疑われて確定診断が得られる前からST合剤などで治療がおこなわれた症例の生存率は85.7%(6/7)であった。今回の検討ではグラム染色で本症を疑って適切な治療を開始できた症例が多かったが、起病菌としての判断に苦慮する症例もみられた。しかしグラム染色のみでは限界があり、今後より確実な早期診断法の確立が望まれる。

キーワード：肺ノカルジア症，グラム染色

Pulmonary Nocardiosis, Gram-stain procedure

## 1. 緒言

肺ノカルジア症は日和見感染症として発症することが多い比較的古き感染症である。慢性閉塞性肺疾患・気管支拡張症・肺線維症などの呼吸器疾患患者や、糖尿病・悪性腫瘍・後天性免疫不全症候群などの免疫低下状態の患者に発症することが多く、なかでもステロイド剤や免疫抑制剤の投与中の発症の報告が多い<sup>1)~9)</sup>。本症は迅速に診断して早急に適切な治療を開始する必要があるが、早期診断は必ずしも容易ではない。また、喀痰培養でノカルジアが検出されても起病菌であるとの判断がときに困難な症例もみられる。

今回、当院で肺ノカルジア症と診断された症例を検討するとともに、グラム染色の意義についても若干の考察を加えて報告する。

## 2. 対象と方法

1998年から2003年までの6年間に当院で細菌学的に確定診断が得られた肺ノカルジア症症例を対象とした。基礎疾患・ステロイド剤などの免疫抑制作用のある薬剤の投与歴・初発症状・画像所見・血液検査所見・グラム染色の結果・起病菌および予後などをレトロスペクティブに検討した。

また、予後に関しては症例を以下の2群に分けて検討した。①通常無菌な部位からノカルジアが検出された症

例、②2回以上喀痰からノカルジアが検出され、かつ、臨床的・画像的に肺ノカルジア症に矛盾しない症例を感染例(Group 1)とし、喀痰などからノカルジアが検出されるが、新たな陰影の出現が確認できないなどの理由で感染例に入らない症例を検出例(Group 2)とした。

## 3. 結果 (Table 1~3)

代表的な症例(症例2)を呈示する。59歳、女性で自己免疫性肝炎の再燃のために入院し、プレドニゾロン50mg連日投与を受けていた。経過中、偶然に胸部X線写真で右中肺野の結節影を指摘された。胸部CT写真(Fig. 1)では右S<sup>6</sup>に境界明瞭な結節影が認められた。翌日行われたCT透視下肺生検により *Nocardia nova* が検出され、肺ノカルジア症と診断された。その後の喀痰からも *Nocardia nova* が検出された。グラム染色の結果から検査当日よりST合剤投与が開始され、約1カ月後には結節影は消失した。

6年間に男性5例、女性5例の計10例の患者からノカルジアが検出された。年齢は25から80歳で、平均は49.3歳であった。全例、悪性腫瘍・後天性免疫不全症候群などの基礎疾患を有しており、うち6例の患者はステロイド剤や免疫抑制剤が投与されていた。症例1, 5~9の6例は院外での発症であり、症例2~4, 10の4例は院内での発症であった。発症時の症状は咳嗽・喀痰・呼吸困難などの呼吸器症状を呈する症例が多かった。また、抗真菌薬の予防投与や、すでに抗真菌薬の投与が開始されている症例もみられた。

胸部X線写真所見は結節影が6例(孤立性3例、多

Table 1 Patient characteristics with nocardial patients

Age/Sex	Underlying disease	Immunosuppressive agent: daily dose
Infected ( Group 1 )		
1 60/F	acute myelocytic leukemia	
2 59/F	autoimmune hepatitis	PSL 50 mg
3 25/M	acute lymphocytic leukemia ( post-BMT )	PSL 15 mg
4 39/M	acquired immunodeficiency syndrome	
5 31/M	acute myelocytic leukemia ( post-BMT )	PSL 20 mg, CYA 100 mg
6 80/F	malignant lymphoma	PSL 20 mg
7 50/F	bronchial asthma	
8 55/M	aplastic anemia	PSL 25 mg
Isolated ( Group 2 )		
9 66/M	multiple myeloma	
10 28/F	malignant lymphoma ( post-BMT )	PSL 10 mg

BMT: bone marrow transplantation, PSL: prednisolone, CYA: ciclosporin

Table 2 Patient characteristics with nocardial patients

Symptom(s)	Pre-treatment	Radiological finding(s)	WBC ( /mm <sup>3</sup> )	CRP ( mg/dL )
Infected ( Group 1 )				
1 headache	LVFX + FLCZ	nodule	249,000	7.7
2		nodule	8,200	0.1
3 dyspnea	ITCZ	bilateral consolidation	16,100	7.2
4 cough, sputum	pentamidine	consolidation	3,400	8.7
5 sputum	ITCZ	multiple nodules, bilateral consolidation	4,700	11.3
6 appetite loss	LVFX + FLCZ	nodule with cavity, left pleural effusion	3,800	3.2
7 sputum		multiple nodules, bilateral consolidation	18,900	6.6
8 weakness		multiple nodules, bilateral consolidation	27,700	29.5
Isolated ( Group 2 )				
9 dyspnea		bronchiectasis	3,100	1.8
10 dyspnea	CAZ + FLCZ	bronchiectasis	12,000	6.2

LVFX: levofloxacin, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, CAZ: ceftazidime

Table 3 Patient characteristics with nocardial patients

Diagnostic procedure	Gram staining	Causative pathogen	Treatment ( period )	Outcome
Infected ( Group 1 )				
1 blood		<i>N. nova</i>	CPR ( 3 days )	deceased *
2 PCNB, sputum		<i>N. nova</i>	ST ( 3 months )	survived
3 sputum	+	<i>N. nova</i>	ST + MINO ( 1 month )	survived
4 sputum	+	<i>N. asteroides</i>	ST ( 8 days )	survived
5 sputum	+	<i>N. asteroides</i>	ST + IPM/CS ( 3 months )	survived
6 sputum	+	<i>N. asteroides</i>	IPM/CS + MINO ( 20 days )	deceased
7 sputum	+	<i>N. farcinica</i>	LVFX ( 17 days )	survived
8 sputum	+	<i>N. cyriacigeorgica</i>	ST + IPM/CS ( 5 months )	survived
Isolated ( Group 2 )				
9 sputum	-	<i>N. nova</i>	SBT/ABPC ( 13 days )	deceased *
10 sputum	-	<i>N. nova</i>	ST + IPM/CS ( 1 month )	deceased

PCNB: percutaneous needle biopsy, CPR: cefpirome, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, MINO: minocycline, IPM/CS: imipenem/cilastatin, LVFX: levofloxacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, \*: diagnosis was confirmed after death.

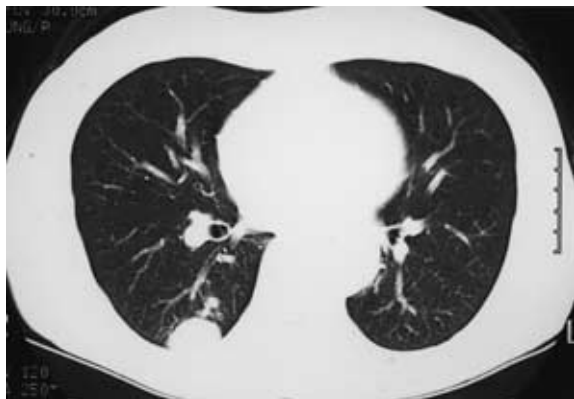


Fig. 1 Chest computed tomography showing a nodular shadow in the right S<sup>6</sup>.

発性3例)に、浸潤影は5例(両側性4例,片側性1例)に、胸水貯留は1例に認められた。結節影は境界が明瞭で、大きさは20 mmから60 mmまでさまざまであった。1例に空洞が認められた。症例9,10は発症前から気管支拡張性変化が著明であり、胸部CT写真の比較読影でも新たに出現した陰影を指摘できなかった。細菌の検出状況と臨床経過をあわせて症例1~8は感染例(Group 1),症例9,10は検出例(Group 2)と判断した。

発症時の血液検査所見では、白血球増多を認めない症例もみられたが、CRPは1例を除き上昇していた。

ノカルジアは、9例は喀痰から、1例は経皮的肺生検で採取された組織から(喀痰検査と重複)、1例は血液培養から分離・同定された。症状出現から検体採取までは1日から20日で平均8.0日であった。同定されたノカルジアは *Nocardia nova* (*N. nova*)が5例、*Nocardia asteroides* (*N. asteroides*)が3例、*Nocardia farcinica* (*N. farcinica*)が1例、*Nocardia cyriacigeorgica* (*N. cyriacigeorgica*)が1例であった。

治療は、ST合剤やイミペネム・シラスタチンを中心とした治療がおこなわれ、治療期間は8日から5カ月であった。

予後は、6例が生存し、4例が死亡した。死因は、症例1は敗血症が疑われ、症例6は感染症による呼吸不全が、症例9,10は現病死と考えられた。感染例(Group 1)8例の生存率は75.0%(6/8)であり、また、グラム染色で本症を強く疑い、同定の結果が判明する前からST合剤などを中心とした治療を開始した症例(症例2~8)の生存率は85.7%(6/7)であった。なお、症例1,9の診断は死後確定した。

#### 4. 考 察

ノカルジアはグラム陽性の好気性菌であり、土壌・粉塵・水などに生息し、これを吸入または誤嚥することに

より肺ノカルジア症を発症すると考えられている。肺ノカルジア症の起原菌としては *N. asteroides* が最も多い<sup>10)~13)</sup>。近年 *N. asteroides* は *N. asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova* の3種に亜分類され<sup>14)15)</sup>、その後も細分類が進められているが、現在でもひとまとめにして *N. asteroides* として取り扱われることもある。今回検討した10症例から分離されたノカルジアは、再同定はおこなっておらず、それぞれ同定時の菌名で表記した。

肺ノカルジア症は現時点では血清学的診断法などは確立されておらず、唯一の確定診断法はノカルジアの分離・同定である。しかし、本菌は発育に2日から3週間を要し、同定にはさらに時間を要するため、早期診断は必ずしも容易ではない。早期診断という観点から最も有用なのはグラム染色であり、簡便で特異性が高い検査法である。今回の検討でもグラム染色でノカルジアに特徴的なグラム陽性の桿菌を認めることで本症を強く疑い、同定の結果が判明する前から治療を開始した症例の生存率は85.7%であった。

しかし、検体が喀痰の場合は他の感染症と同様に、起原菌かの判断が常に問題となる。ノカルジアは一般的にはヒトの常在菌ではないが、悪性腫瘍・肺結核・嚢胞性肺線維症・気管支喘息などの患者の気道に一時的に定着することが知られている<sup>10)13)16)~18)</sup>。Rosett Wら<sup>10)</sup>は気道からノカルジアが培養された36例の患者のうち起原菌であったのは17例のみであったと報告している。また、基礎疾患がなく、胸部X線写真で異常を認めない患者の喀痰からもノカルジアが検出されることが報告されている<sup>13)19)</sup>。Frazier ARら<sup>17)</sup>は胸部X線写真で異常が認められない患者25例のうち9例の患者の喀痰から培養されたと報告し、そして定着化は気管支のクリアランス低下などの要因で起こるが、ステロイド投与などがされない限り感染症に進展するのはまれであると考えられている<sup>2)</sup>。

このように喀痰から検出されても必ずしも起原菌と判断できないが、Rolfe MWら<sup>9)</sup>は免疫抑制状態にある患者に常在化することはまれであり、喀痰からノカルジアが検出されて臨床的に矛盾がなければ感染症の起原菌と判断して治療を開始すべきであると主張している。今回の検討では起原菌としての意義が必ずしも明確でない症例を検出例としたが今後このような症例の集積・検討が望まれる。

ノカルジア感染症の治療は一般的にはST合剤が用いられる。また、重症例や中枢神経系感染症症例ではイミペネム・シラスタチンやアミカシンが単独またはST合剤と併用して投与される<sup>8)20)</sup>。

ノカルジア症の早期診断は時として困難であり、また、起原菌なのか一時的な定着であるのかを判断するのは必

ずしも容易ではない。仮に起因菌と判断できたとしても混合感染の可能性も考慮しなくてはならない。さらに今回の検討でも明らかのように、画像的にも結節影や浸潤影などの非特異的所見しか呈さないため、画像所見から本症を疑うのは困難である。

本症は日和見感染症として発症する機会が多いため、予後は基礎疾患の状態に大きく左右されるのは当然である。しかし日和見呼吸器感染症の鑑別診断を行う際に、常に肺ノカルジア症を念頭においてグラム染色を実施することが、早期に適切な治療を開始することに結びつき、ひいては予後の改善に結びつくと思われた。

当院検査科の郡美夫・駿河洋介検査技師および千葉大学真核医学研究センター矢沢勝晴先生に深謝します。

## 文 献

- 1) Curry WA: Human nocardiosis: a clinical review with selected case reports. Arch Intern Med 1980; 140: 818-826.
- 2) Lerner PI: Nocardiosis. Clin Infect Dis 1996; 22: 891-905.
- 3) Heffner JE: Pleuropulmonary manifestations of Actinomycosis and Nocardiosis. Semin Respir Infect 1988; 3: 352-361.
- 4) McNeil MM, Brown JM: The medically important aerobic Actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 357-417.
- 5) Torres HA, Reddy BT, Raad II, et al: Nocardiosis in cancer patients. Medicine ( Baltimore ) 2002; 81: 388-397.
- 6) Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP: Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine ( Baltimore ) 1992; 71: 128-138.
- 7) Choucino C, Goodman SA, Greer JP, et al: Nocardial infection in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1996; 23: 1012-1019.
- 8) Menendez R, Cordero PJ, Santos M, et al: Pulmonary infection with Nocardia species: a report of 10 cases and review. Eur Respir J 1997; 10: 1542-1546.
- 9) Rolfe MW, Strieter RM, Lynch JP III: Nocardiosis. Semin Respir Med 1992; 13: 216-233.
- 10) Rosett W, Hodges GR: Recent experiences with nocardial infections. Am J Med Sci 1978; 276: 279-285.
- 11) Boiron P, Provost F, Chevrier G, et al: Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 709-714.
- 12) Farina C, Boiron P, Ferrari I, et al: Report of human Nocardiosis in Italy between 1993 and 1997. Eur J Epidemiol 2001; 17: 1019-1022.
- 13) Pintado V, Mampaso EG, Fortun J, et al: Infection with Nocardia species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978-2001. Infection 2002; 30: 338-340.
- 14) Wallace RJ Jr, Tsukamura M, Brown BA, et al: Cefotaxime-resistant *Nocardia asteroides* are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. J Clin Microbiol 1990; 28: 2726-2732.
- 15) McNeil MM, Brown JM, Hutwagner LC, et al: Evaluation of therapy for Nocardia asteroides complex infections. Inf Dis Clin Practice 1995; 4: 287-292.
- 16) Georghiou PR, Blacklock ZM: Infection with *Nocardia* species in Queensland. A review of 102 clinical isolates. Med J Aust 1992; 156: 692-697.
- 17) Frazier AR, Rosenow EC, Roberts G: Nocardiosis: a review of 25 cases occurring during 24 months. Mayo Clin Proc 1975; 50: 657-663.
- 18) Lumb R, Greville H, Martin J, et al: Nocardia asteroides isolated from three patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 230-233.
- 19) Henkle JQ, Nair V: Endobronchial pulmonary Nocardiosis. JAMA 1986; 256: 1331-1332.
- 20) Conant EF, Wechsler RJ: Actinomycosis and nocardiosis of the lung. J Thorac Imaging 1992; 7: 75-84.

## Abstract

Pulmonary infection with ***Nocardia*** species :  
A report of 10 cases

Yasuo Takiguchi and Reiko Uruma

Department of Chest Medicine, Chiba Aoba Municipal Hospital

Objective : To investigate the clinical features of pulmonary nocardiosis. Patients and Methods : We retrospectively reviewed ten consecutive patients ( 5 men, 5 women ; aged 25 to 80 years ( average 49.3 years ) ) with confirmed bacteriological pulmonary nocardiosis from 1998 to 2003. Patients were divided into two groups : infected ( 8 patients ) and isolated ( 2 patients ) . Results : All patients had predisposing factors and/or pulmonary disease. Six were immunosuppressed by steroid therapy with or without other immunosuppressive drugs. The overall survival rate among infected patients was 75.0% ( 6/8 ) but the survival rate of patients who were diagnosed speedily by a gram-stain procedure was 85.7% ( 6/7 ) . Conclusions : Although pulmonary nocardiosis is difficult to diagnose, prompt use of the gram-staining procedure and appropriate treatment appeared to improve survival. And new diagnostic method is desirable.