

●症 例

Streptomyces pneumonia の 1 例

松永 和子¹⁾ 永田 忍彦¹⁾ 若松謙太郎¹⁾ 岩田 安弘¹⁾
 熊副 洋幸²⁾ 古森 雅志¹⁾ 赤崎 卓¹⁾ 加治木 章¹⁾
 北原 義也¹⁾ 原田 実根¹⁾ 相澤 久道³⁾

要旨：症例は 85 歳男性で、約 10 年前に胃がんにて胃亜全摘をうけているが抗がん薬などの投与は受けていない。2006 年 3 月末より発熱、食欲低下を認め入院となった。肺炎の診断で抗菌薬の投与を行うも陰影の改善は乏しく入院 16 日目に経皮的肺膿瘍穿刺を施行。細胞診の結果より当初 *Nocardia* による感染が疑われたがその後、培養、精査の結果 *Nocardia* ではなく *Streptomyces* 属の菌種と確定したため *Streptomyces* sp. による肺炎と診断した。*Streptomyces* sp. による肺炎は報告が少なく本邦でははじめてであった。また compromised host に伴う感染症としてだけでなく比較的免疫力が保たれている症例でも *Streptomyces* sp. を検出した際には病原菌かどうか慎重に検討する必要があると思われた。

キーワード：*Streptomyces* 肺炎、*Streptomyces* 属

Streptomyces pneumonia, *Streptomyces* strain

はじめに

アクチノミセス目の中で好気性病原性の *Streptomyces* 属の放線菌は、抗酸性菌である結核菌やノカルジア属菌、さらには嫌気性菌であるアクチノマイセス属菌とは類縁であり化学分類学的にも容易に区別される¹⁾。*Streptomyces* のほとんどは非病原菌である。病原菌種としては、actinomycetoma を起こす原因菌としての *Streptomyces somaliensis* が最も良く知られている²⁾。*Streptomyces* 属菌による全身感染はまれであり *Streptomyces* 肺炎の報告はさらに少ない。今回我々は *Streptomyces* 属の菌種による肺炎を経験した。我々が検索した範囲では本邦では報告はなく貴重な症例と考えられたので報告する。

症 例

患者：85 歳、男性。

主訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴：高血圧加療中。

1995 年 胃癌（胃亜全摘出術）。

2000 年 慢性硬膜下血腫除去術。

2001 年 総胆管結石嵌頓（内視鏡的結石碎術施行後）。

喫煙歴 12 本/日×65 年間（20 歳から 85 歳、入院後より禁煙）。

家族歴 薬物アレルギー：特記事項なし。

現病歴：高血圧症や胃癌術後にて経過加療中、2006 年 3 月末 38 度台の発熱及び食欲低下があり 3 月 5 日当院入院となった。入院時、呼吸器症状はなく、胸部 X 線写真では異常はみられなかった。

入院時現症：身長 167cm、体重 50kg、血圧 122/63 mmHg、脈拍 128/分・整、体温 37.9 度、呼吸数 12/分、貧血、黄疸なし。チアノーゼ、ばち状指なし。表在リンパ節の腫脹なし。胸部聴診にて呼吸音正常、副雑音の聴取なし。心音正常。上腹部に約 15cm の手術痕があり腹部膨満を軽度認めるが圧痛なく軟であった。神経学的所見では異常を認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）では末梢白血球数の増加、好中球の増加、CPP の上昇を認めた。さらに T.Bil 1.9mg/dL、 γ GTP61IU/L と胆道系酵素の軽度上昇を認めた。また血清 Alb 2.9g/dL と低下しており朝食後 2 時間血糖値は 199mg/dL、尿糖（+）であった。喀痰細菌検査では *Candida* を検出したが β -D-グルカンの上昇もなくその他有意な細菌は認めなかった。

胸部画像の経過

入院 4 日目の胸部 X 線写真で左中肺野に浸潤影を認めた（Fig. 1A）。同日の胸部 CT では左 S3 にすりガラス陰影を認めた（Fig. 1B）。背景となる肺は小葉中心性の気腫性変化を認めた。入院 16 日目の胸部 CT にて

〒837-0911 福岡県大牟田市大字橋 1044-1

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構大牟田病院呼吸器科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構大牟田病院放射線科

³⁾ 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科

（受付日平成 20 年 9 月 1 日）

前回認められた陰影は内部に空洞形成を伴う浸潤影に変化した。また左下葉 S6~S10 に新たな陰影の出現を認めた (Fig. 2A)。

入院後の経過を Fig. 3 に示す。総胆管結石の既往及び胆道系酵素の軽度上昇より胆管炎を疑い、imipenem/

cilastatin sodium (IPM/CS) を投与したが解熱傾向はなく入院4日目、胸部X写真および胸部CTにて左肺炎像を認め、入院時には見られなかった喀痰、咳嗽を認めた。IPM/CSにて解熱傾向がなくその後画像所見の改善がないことより pazufloxacin mesilate (PZFX) や cefepime dihydrochloride (CFPM) に変更した。一般抗菌薬により解熱傾向はあるが陰影の増悪がみられることより真菌感染を含め他疾患の合併、鑑別のため入院16日目に透視下にて経皮的肺膿瘍穿刺を施行した。Gram染色 (Fig. 4) では多数の好中球主体の炎症像を背景に分枝する細いGram陽性の菌糸を認め *Nocardia spp* が疑われた。入院11日目頃より解熱し徐々に喀痰、咳嗽も改善し入院後18日目より sulfamethoxazole・trimethoprim (ST合剤) を投与したところ徐々に左上葉浸潤影、空洞性病変は軽快縮小傾向を認めた。CRPは入院時の19.14mg/dLから徐々に低下し、第25病日に0.29mg/dLと改善した。ST合剤の副作用もみられず入院53日目に退院となった。ノカルジア症として治療していたが培養の結果、入院84日目に原因菌を *Streptomyces* 属の菌種と診断し薬剤感受性試験の結果 (Table 2) ST合剤に感受性がないためST合剤を中止した。ST合剤中止時、両側肺にびまん性に小粒状影および淡い斑状影を認めたため再入院し気管支鏡下肺生検や気管支肺胞洗浄を行うも確定診断を得られなかった。胸腔鏡下肺生検は患者本人の同意が得られなかったため施行できず陰影の原因は不明であった。この時自覚症状はなく炎症反応の上昇も見られなかったが細菌感染も否定できないためIPM/CSを21日間投与し、全身状態良好なため約1カ月後退院となった。退院後も症状の悪化はなくその後の外来経過において徐々に両側粒状影の改善傾向を認

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	9,400/ μ l	Mycoplasma antibody	< 40
Neut	85.3%	CEA	3.6 ng/mL
Eo	0.4%	CA19-9	12.5 ng/mL
Bas	0.1%	SCC	1.5 ng/mL
Mon	5.2%	CYFRA	2.6 ng/mL
Lym	9.0%	ProGRP	13.5 pg/mL
RBC	442×10^4 / μ l	NSE	10 ng/mL
Hb	15.7 g/dl	β -D glucan	10.8 pg/mL
Plt	18.8×10^4 / μ l	Cryptococcus neoformans antigen	negative
Biochemistry		Sputum culture	
CRP	19.14 mg/dL	Candida albicans	2 +
T.P	5.8 g/dL	Candida glabrata	+
Alb	2.9 g/dL	TB bacilli	(-)
T.Bil	1.9 mg/dL	Sputum Cytology	
GOT	18 IU/L	Pap. class II	
GPT	9 IU/L	Urinalysis	
γ GTP	61 IU/L	protein	(\pm)
LDH	234 IU/L	sugar	(+)
BUN	12 mg/dL	occult blood	(-)
Cr	1.00 mg/dL		
Glu	199 mg/dL		
Tcho	123 mg/dL		
Na	133 mEq/L		
K	4.0 mEq/L		
Cl	100 mEq/L		
HbA1c	5.9%		

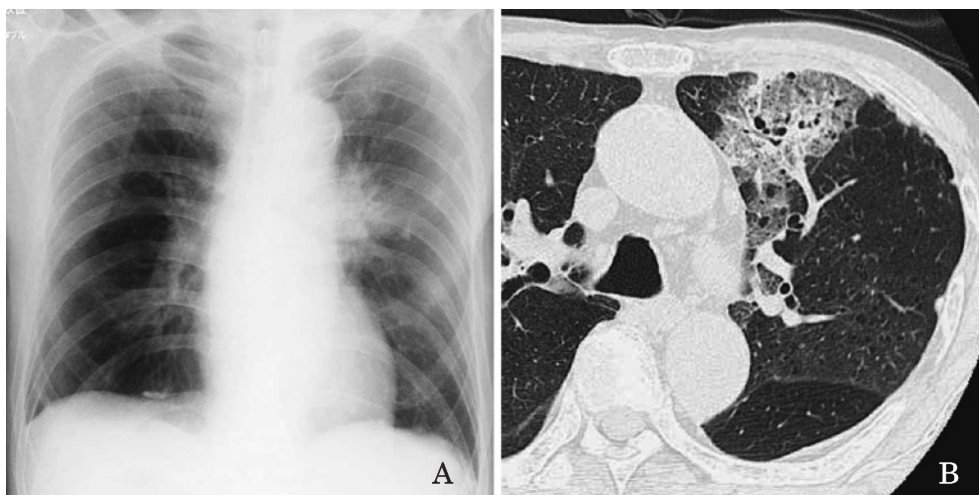


Fig. 1 A: Chest radiograph on day 4 shows infiltrative shadows in the middle field of the left lung. B: Chest CT on day 4 reveals ground glass opacity in the upper lobe of left lung.

め、約2年後の胸部X線写真や胸部CT (Fig.2B) にても陰影の再燃はみられていない。

考 察

Streptomyces はグラム陽性菌で filament や枝状の形状を示す好気性の放線菌の一種でありその代謝産物は抗生物質として重要である。多くの *Streptomyces* は非病原菌であるがいくつかの種は人間に影響し病原菌となる。報告されている *Streptomyces* による感染はほとんど皮下の mycetoma であり、最も多い菌は *Streptomyces somaliensis* である。さらにより侵襲的な全身感染をひきおこすのはまれとされている³⁾。また Kofteridis DP ら⁴⁾によると *Streptomyces* の肺炎は54年間で7例の報告しかなくその報告はすべて HIV 感染者³⁾や担癌患者⁵⁾など免疫低下の状態の症例であった。彼らは喘息に対し間欠的に中等量の吸入ステロイドを使用しているが免疫低下はないと考えられた症例の *Streptomyces* による肺炎について報告した。我々の症例も胃がんの術後ではあるが明らかな再発もなく抗がん薬の投与もうけておらず比較的免疫力は保たれていたと考えられた。しかし胃切除術をうけた患者では肺結核の発症が多いとの報告⁶⁾がありいくらかの免疫低下があった可能性は否定できない。また血糖値上昇および尿糖陽性より糖尿病の存在が考えられた。HbA1c は5.7% であり内服やインスリン投与などをうけたことはない。過去の糖負荷試験の結果より糖尿病は存在するが今までコントロールは良好であった。胃垂全摘および低栄養、糖尿病の存在より健常人に比べ易感染性であったと推測された。

これまでに報告された症例について Table 3に示した。前述のように健常人における報告は1例のみで、残

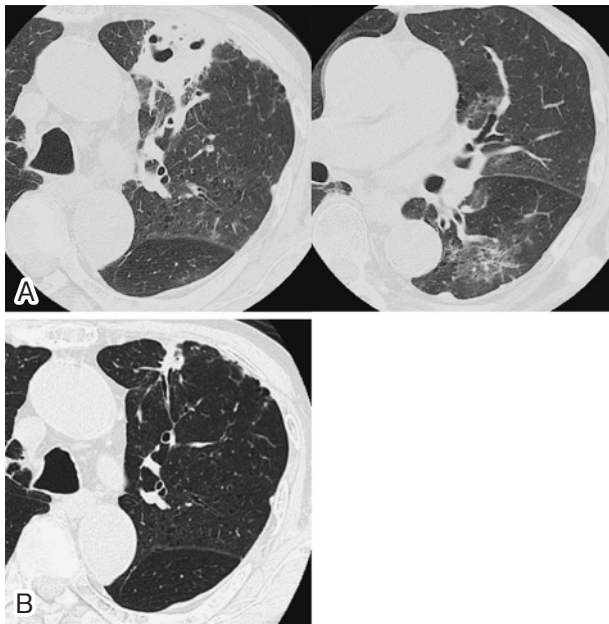


Fig. 2 A: Chest CT on day 16 shows massive consolidation with cavity formation in the left upper lobe and ground glass shadow in the left lower lobe. B: Chest CT taken 2 years after the initial visit shows the residual cavity with a slightly thickened wall in the left upper lobe.

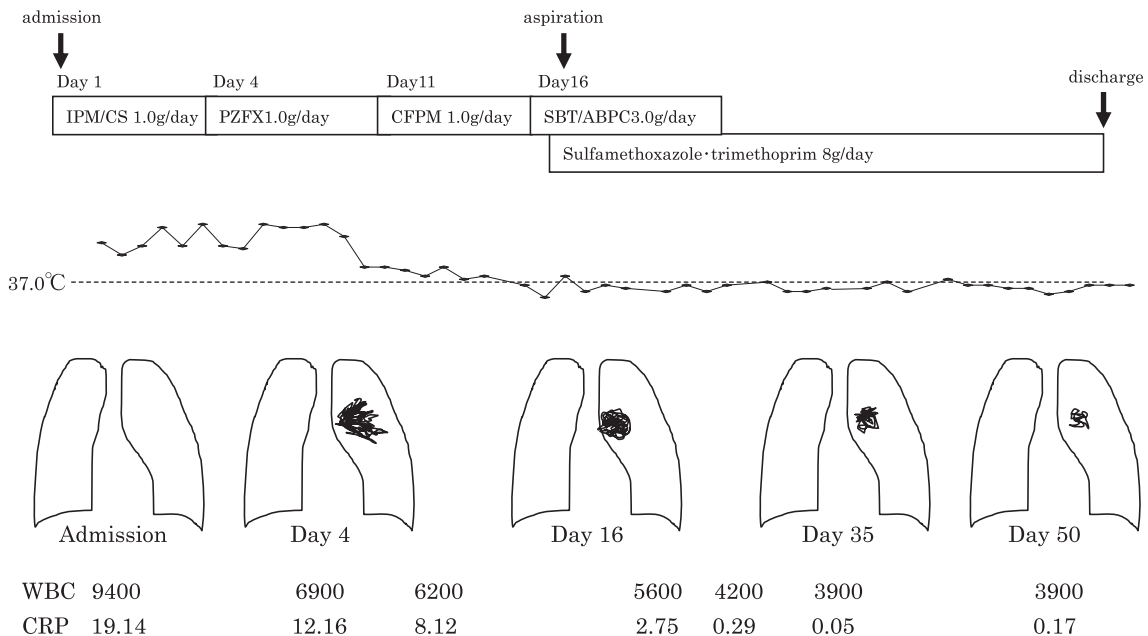


Fig. 3 Clinical course

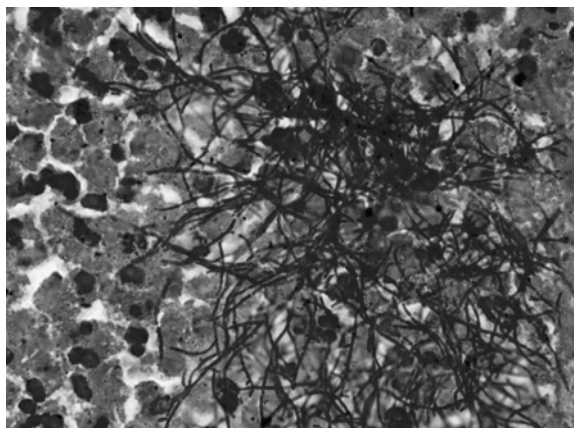


Fig. 4 Cytology of transcutaneously aspirated pus showing filamentous gram-positive, branched bacteria among many neutrophils. (Gram staining $\times 1,000$)

りは基礎疾患を有した免疫力低下を引き起こす治療を施行されている症例であった。画像については肺浸潤影や結節影、空洞を伴った陰影などさまざまであった。治療では過去の報告では菌種により多様な薬剤感受性を示したものがみられたが、多くの症例ではノカルジア症には有効とされる ST 合剤は *Streptomyces* では感受性がなく、1例のみ投与された症例があったが副作用の出現及び効果がなかったため clarithromycin に変更され肺陰影は改善していた。また本症例でも有効と判断される amoxicillin/clavulanate が2例で投与され、amikacin などのアミノグリコシド系薬や imipenem も投与した症例が見られた。しかしいくつかの報告で、感受性がないとされる ceftriaxone が初めに投与されたものも認められた。

今回、経皮的肺膿瘍穿刺にて病巣部から直接 *Streptomyces* 属の菌種（以下、*Streptomyces* sp. IFM 10709 株）を検出したことより起炎菌と判断した。*Streptomyces* による全身感染のうち肺炎の合併の報告は Kofteridis DP. らの *S. lanatus* の他 *S. maritimus* あるいは *S. olivaceus*, *S. albus* が報告⁷⁾されており残りは今回の症例と同様に菌種の同定にはいたっていない。

原因菌の同定については、穿刺検体中の旺盛の菌糸状の発育及び培養の結果より *Streptomyces* 属の放線菌の可能性が示唆されたが、さらに細胞構成成分等の化学的解析¹⁰⁾から、本分離株は *Streptomyces* 属の菌種であることが確認された。さらに 16S rRNA 遺伝子解析¹⁰⁾の結果では、本菌種は、*S. rectiverticillatus* NBRC 13709 及び *N. aureovorticillis* NBRC 13021 に対して、いずれも 99.85% (1354/1356) の相同性を示したことから、これらと同一の菌種に属すると思われた。

ST 合剤投与後、画像所見の改善が見られ ST 合剤が

Table 2 Sensitivity to antibiotics

Antibiotics	Sensitivity	MIC
PCG	R	> 8
ABPC	R	> 8
CCL	R	> 16
CFPN	I	2
CEZ	R	> 16
CTM	R	> 16
CZOP	R	> 32
FMOX	R	> 32
IPM/CS	S	≤ 1
CVA/AMPC	S	4
GM	S	≤ 1
CAM	I	4
CLDM	R	> 2
MINO	S	≤ 1
ST	R	> 40
LVFX	I	4
PZFX	I	
FOM	R	> 16

($\mu\text{g/ml}$)

S: sensitive, I: intermediate, R: resistant

Susceptibility tests were performed by using the broth dilution method.

有効であったような印象をうけるが、感受性試験の結果や以前の報告を考慮すると ST 合剤投与以前に使用された IMP/CS や PZFX や CFPM が効いており画像の改善がおくれたため ST 合剤が効いているようにみえたのではないかと考えた。また肺ノカルジア症においては *Candida*, *Staphylococcus* や *Streptococcus* などとの混合感染の報告¹¹⁾¹²⁾もみられること、今回 *Streptomyces* を分離した検体は第 16 病日でありそれまでに上記の抗菌薬を投与していること、初期の陰影はすりガラス様陰影を主体としていたことを合わせると本症例も *Streptomyces* 単独ではなく検体から検出はしていないが他の一般細菌との混合感染が先行しキノロン薬やセフェピムの投与後、*Streptomyces* のみが残存し膿瘍化してしまった可能性がある。

Streptomyces 属の菌種による肺炎の報告は本邦では初めてである。*Streptomyces* は分離された場合、多くは非病原菌とみなしてしまうが、重症な免疫低下の症例だけでなく、軽度免疫力が低下している症例においても、感染が報告されており、今回の分離株も含めて、その病原性については、慎重に判断しなければならないと考えられた。

謝辞：今回 *Streptomyces* sp. の同定及び助言をいただいた千葉大学真菌学センター三上襄先生に深謝します。

Table 3 Cardinal clinical features of reported cases with *streptomyces* pneumonia

CaseNo/Sex/ Age (y)/ Reference No.	<i>Streptomyces</i> Species	Radiographic findings	Underlying Condition	Immunosuppressive and/or Antineoplastic Drugs	Treatment	Outcome
1/NR/50/ ¹³	<i>Streptomyces</i> species	pulmonary involvement	none	NR	Penicillin, aureomycin, terramycin	recovered
2/M/30/ ¹⁴	<i>Streptomyces</i> species	nodular infiltrate	HIV infection	NR	Cefuroxime, amikacin: then amoxicillin/clavulanate	recovered
3/NR/NR/ ¹⁵	<i>Streptomyces</i> species	pneumonia	HIV infection	NR	Piperacillin/tazobactam: then imipenem	recovered
4/M/43/ ³	<i>Streptomyces</i> species	nodular opacities	HIV infection	NR	Ceftriaxon: then TMP-SMZ: thenCAM	recovered
5/F/21/ ⁷	<i>Streptomyces</i> <i>maritimus</i> or <i>Streptomyces</i> <i>olivaceus</i>	multiple lung nodules	AML	cytarabine/fludarabin	Ceftriaxone then CAM, moxifloxacin	died of AML
6/F/23/ ⁷	<i>Streptomyces</i> <i>albus</i>	lung nodule/ lymphadenopaties	SLE	corticosteroid	no antibiotic therapy	recovered
7/M/18/ ⁷	<i>Streptomyces</i> species	lung nodules with cavity	Burkitt lymphoma	methotrexate and others	no antibiotic therapy	recovered
8/F/52/ ⁴	<i>Streptomyces</i> <i>lanatus</i>	multiple alveolar-type infiltration/ fibrotic lesion	allergic rhinitis, asthma	inhaled corticosteroid	Amoxillin/clavulanate: then doxycycline	recovered

NR, not reported

AML, acute myelogenous leukemia

SLE, systemic lupus erythmatosus

HIV, human immunodeficiency virus

CAM, clarithromycin

TMP-SMZ, trimethoprim-sulfamethoxazole

文 献

- McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 357—417.
- Develoux M, Dieng MT, Kane A, et al. Management of mycetoma in West-Africa. Bull Soc Pathol Exot 2003; 96: 376—382.
- Dunne EF, Burman WJ, Wilson ML. *Streptomyces* pneumonia in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature on invasive *Streptomyces* infection. Clin Infect Dis 1998; 27: 93—96.
- Kofteridis DP, Maraki S, Scoulica E, et al. *Streptomyces* pneumonia in an immunocompetent patient: a case report and literature review. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59: 459—462.
- Ghanem G, Adachi J, Han X, et al. Central venous catheter-related *Streptomyces* septic thrombosis. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 599—601.
- Yagi T, Yamagishi F, Sasaki Y, et al. A study on cases developed pulmonary tuberculosis after receiving gastrectomy. Kekkaku 2004; 79: 355—359.
- Kapadia M, Rolston KVI, Han XY. Invasive *Streptomyces* infection. Am J Clin Pathol 2007; 127: 619—624.
- McNeil MM, Brown JM, Jarvis WR, et al. Comparison of species distribution and antimicrobial susceptibility of aerobic actinomycetes from clinical specimens. Rev Infect Dis 1990; 12: 778—783.
- Nasher MA, Hay RJ, Mahgoub ES, et al. In vitro studies of antibiotic sensitivities of *Streptomyces somaliensis* a cause of human actinomycetoma. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83: 265—268.
- 日本放線菌学会編. 放線菌の分類と同定. 日本学会事務センター, 2000.
- Vassallo J, Galizia AC, Cuschieri P. Mixed pulmonary infection with *Nocardia*, *Candida*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and group D *Streptococcus* species. Postgrad Med J 1996; 72: 680—693.
- Brown RB, Sands M, Ryczak M. Community-acquired pneumonia caused by mixed aerobic bacteria. Chest 1986; 90: 810—814.
- Kohn PM, Tager M, Siegel ML, et al. Aerobic actinomycetes septicemia report of a case. N Engl J Med 1951; 245: 640—644.
- Caron F, Borsa-Lebas F, Boiron P, et al. *Streptomyces* sp as a cause of nodular pneumonia in a HIV infected patient? Med Microbiol Lett 1992; 1: 297—303.

- 15) Ahmed AJ, Ali ST, Weinbaum D, et al. Streptomyces infection in AIDS presenting with pneumonia. Infect Dis Clin Pract 1995 ; 5 : 207—208.

Abstract

A case of *Streptomyces* pneumonia

Kazuko Matsunaga¹⁾, Nobuhiko Nagata¹⁾, Kentarou Wakamatsu¹⁾, Yasuhiro Iwata¹⁾,
Hiroyuki Kumazoe²⁾, Masashi Komori¹⁾, Takashi Akasaki¹⁾, Akira Kajiki¹⁾, Yoshinari Kitahara¹⁾,
Mine Harada¹⁾ and Hisamichi Aizawa³⁾

¹⁾Departments of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ohmuta Hospital

²⁾Radiology, National Hospital Organization Ohmuta Hospital

³⁾Department of Medicine, Division of Respirology, Neurology and Rheumatology,
Kurume University School of Medicine

A 85-year-old man who had a past history of gastrectomy but no subsequent chemotherapy was suffering fever and fatigue. The infiltrative shadow with cavitation on his chest X-ray film did not improve despite treatment with several antibiotics after admission. Transcutaneous needle aspiration performed for diagnosis of the cavitated lung lesion yielded *Streptomyces*. A definitive diagnosis of *streptomyces* lung infection was established. We believed that this is the first case of *streptomyces* infection of the lung reported in Japan. The current case was also rare because he did not have any immunosuppressive status, while almost all cases previously reported.