

●症 例

2 菌種 (*N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*) が同定された肺ノカルジア症の 1 例

田中 健之¹⁾ 黒木 麗喜¹⁾ 石田 正之¹⁾ 本田 章子¹⁾ 田川 努²⁾
 永安 武²⁾ 林 徳真吉³⁾ 土橋 佳子¹⁾ 森本浩之輔¹⁾⁴⁾ 有吉 紅也¹⁾⁴⁾

要旨：症例は 51 歳男性。気管支拡張症で近医に通院していた。平成 18 年 2 月の胸部 X 線にて右上肺野に結節影を認め肺癌の疑いで当科紹介となった。胸部 CT では右 S6 のブラに接するように径 4cm 大の腫瘤影を認めた。確定診断目的で行った気管支内視鏡検査で気管支擦過・洗浄を施行したが悪性所見は認めず、気管洗浄液の培養でノカルジア 2 菌種の *N. farcinica* と *N. cyriacigeorgica* が生育したため、この感染症と診断してミノサイクリン内服を開始した。しかし、その後も腫瘤影の軽度増大を認めたため、CT ガイド下肺生検を施行したが最終的に悪性所見は認めなかった。内服治療を継続したところ、陰影は縮小し、治癒した。肺ノカルジア症での重複感染例がまれであるため文献的考察も含めて報告する。

キーワード：肺ノカルジア症，気管支拡張症，重複感染

Pulmonary Nocardiosis, Bronchiectasis, Double infection

緒 言

ノカルジアは放線菌属に属し水や土壤に分布する。細菌学的な特徴としては、細胞壁に多くのペプチドグリカンを含み好気性グラム陽性桿菌である。主に亜急性ないし慢性の化膿性肉芽腫性疾患で皮膚や肺に感染し細胞性免疫の低下した患者、特にリンパ腫、骨髄移植、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者などにおいて血行性に全身播種の病態を呈することもある。近年、その診断法の普及や免疫不全患者における疾患の重要性が認識されるようになってからその報告数は増加しており¹⁾²⁾、また慢性閉塞性肺疾患や気管支拡張症など比較的頻度の高い慢性肺疾患も発症リスクとして知られるようになった³⁾。今回我々は気管支拡張症を基礎疾患にもつ 51 歳の男性において、比較的頻度の高い *N. farcinica* に加えて *N. cyriacigeorgica* の 2 菌種が同定された肺ノカルジア症を経験したので報告する。

症 例

51 歳，男性。
 主訴：膿性痰。

〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1

¹⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院感染症内科 (熱研内科)

²⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院腫瘍外科 (第一外科)

³⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院病理部

⁴⁾長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野

(受付日平成 20 年 12 月 16 日)

家族歴：特記事項なし。

既往歴：18 歳時に気管支拡張症と診断されたが、マクロライドの持続投与は副作用 (皮疹) のため行われていない。41 歳時に左緊張性気胸。喫煙歴：30 本/日 31 年間。飲酒歴：なし。職業：葬儀社経営，兼農業。

現病歴：平成 11 年頃から年に数回、膿性痰の増加を主症状とした下気道感染の増悪を繰り返しながら近医で適宜抗菌剤投与で治療を受けていた。この間、体重減少や微熱などの自覚症状はなかった。平成 18 年 2 月に 1 週間くらい膿性痰が増加したため近医を受診したところ、胸部 X 線で右上肺野に結節状の新陰影を認め、感染症のみではなく肺癌の可能性も否定できないとの理由で精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：全身状態は良好で体重減少，全身倦怠感や盗汗などは認めなかった。身長 175cm，体重 65kg，意識清明，体温 36.6℃，血圧 120/80mmHg，脈拍 80/分整，眼瞼結膜 貧血なし，眼球結膜 黄疸なし，口腔内咽頭発赤なし 扁桃腫大なし，表在リンパ節 触知せず，呼吸音 正常，心音 正常で心雑音なし，腹部所見および神経学的所見に特記すべきものなし，皮膚所見 異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：検血および生化学検査は異常なし。腫瘍マーカーの上昇なし。β-D グルカンおよびクリプトコックス血中抗原ともに陰性。

入院時胸部 X 線 (Fig. 1) と入院時胸部 CT (Fig. 2A) では右 S6 にブラに接する径 4cm の辺縁不整な腫瘤影を認めた。

経過：入院後，腫瘍性病変，感染症の鑑別を目的に気

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		serology	
Hb	15.3 g/dl	TP	6.5 g/dl	CRP	0.26 mg/dl
Ht	47.3%	T-Bil	1.3 mg/dl		
RBC	$535 \times 10^4/\mu\text{l}$	AST	18 IU/l	tumor marker	
WBC	7,600/ μl	ALT	28 IU/l	CEA	2.4 pg/ml
Neut	76%	LDH	122 IU/l	CYFRA	< 1.0 ng/ml
Ly	16%	ALP	195 IU/l	Pro-GRP	23 pg/ml
Mo	6%	BUN	17 mg/dl		
Eo	2%	Cr	0.76 mg/dl		
Plt	$18.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	Na	141 mEq/l		
		K	3.7 mEq/l		
		Cl	107 mEq/l		
		FBS	86 mg/dl		
		HbA1c	5.3%		



Fig. 1 Chest radiograph showing the mass lesion in the right upper lung field and infiltrate in the left middle and lower lung field.

管支内視鏡検査を施行し、陰影部分から経気管支肺生検 (TBLB) と擦過細胞診を試みたが病巣へのアプローチが困難で近傍にブラも存在していたため、リスクを考慮し喀痰採取と気管支洗浄のみを行った。これらの検体を用いた検査では細胞診は class 1, 非結核性抗酸菌症も含めた抗酸菌塗抹培養および PCR も陰性であった。気管支鏡下採痰のグラム染色でグラム陽性の分枝様の菌体を認め (Fig. 3A), 細菌培養では *Nocardia* 属の生育を認め、その他の一般細菌は認めなかった。この際培養コロニーを2種類認めたため株式会社ファーストラボラトリーに依頼し、集落の形態、顕微鏡的観察、生化学的性状 (薬剤感受性パターンも含め) により *Nocardia farcinia* と *Nocardia cyriacigeorgica* の2菌種を分離、同定した。臨床的に肺癌の可能性を完全に否定はできなかつ

たがノカルジアによる炎症性陰影としても矛盾しないことから、同定された菌の薬剤感受性試験ではスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) の感受性が不良であり (Table 2), 本人の全身状態が良好であることを考慮しミノサイクリン 200mg 2x の経口投与を開始した。ミノサイクリン投与開始1カ月後の胸部CTで若干陰影の増大を認めたため腫瘍性病変を否定するためにCTガイド下肺生検を施行したが病理組織では悪性所見は認めず肉芽腫形成と線維化, リンパ球の浸潤を認めた (Fig. 3B)。菌体は認めなかったが同病理所見と気管支鏡での局所検体からの分離, 画像上矛盾はしないことからノカルジア感染症とし最終診断した。ミノサイクリンの投与を続行し経過観察したところ徐々に陰影の明らかな改善を認め (Fig. 2B), 治療開始後6カ月の時点で治療を中止した。

考 察

慢性下気道感染症を基礎疾患とした2菌種のノカルジアによる肺感染症を経験した。これまでに同一患者の喀痰から1菌種 (*N. farcinia*), 大腿筋膿瘍から1菌種 (*N. arthritidis*) 検出された報告はあるが⁴⁾, 肺ノカルジア症で呼吸器検体から同時に2菌種検出された例は報告がなく貴重な症例である。肺ノカルジア症の原因菌は国によっても多少地域差があるが²⁾⁵⁾, 今回分離された *Nocardia asteroides* complex である *Nocardia farcinia* と *Nocardia cyriacigeorgica* の2菌種はいずれも肺ノカルジア症の原因菌としてはどの地域においても高頻度に検出されるものである²⁾⁶⁾⁷⁾。

その画像所見は多彩であるとされ, 非区域性の air space consolidation を呈する 경우가多いが⁸⁾, 空洞, 膿瘍, 結節影, 胸水, 胸膜肥厚などを伴う場合もある⁶⁾⁹⁾。したがって, 本例のように肺癌との鑑別に苦慮する症例も認められる。

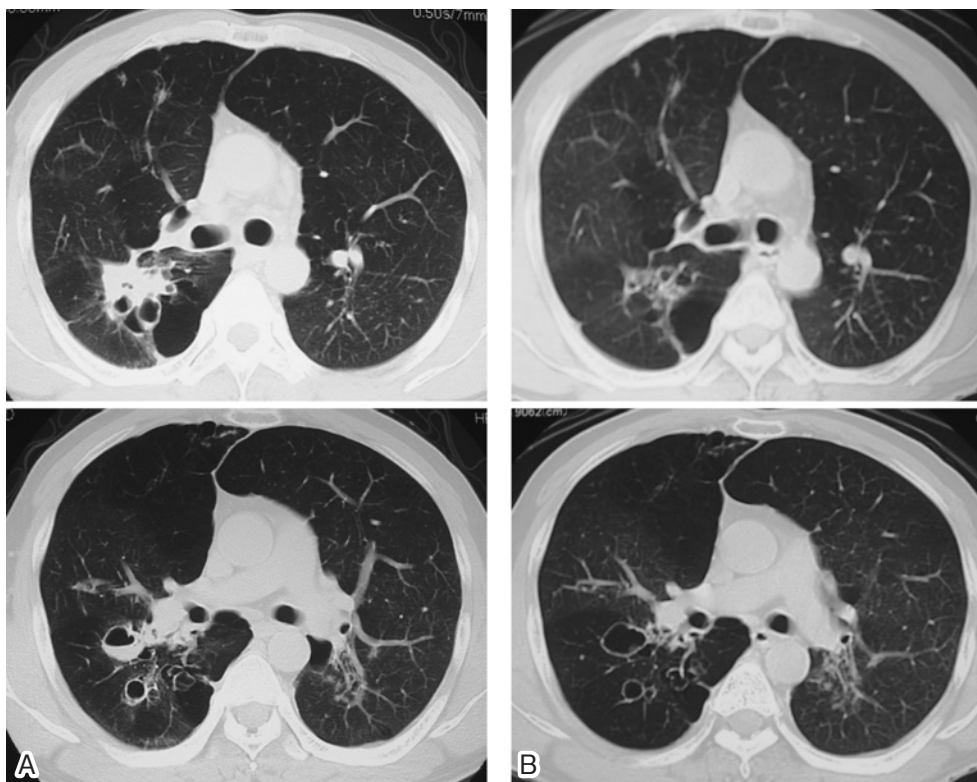


Fig. 2 (A) Chest CT on admission showing the irregular mass, and intrabronchial fluid in the right S6. (B) Chest CT after 6 months of Minocycline treatment showing improvement of shadow.

ノカルジアの菌の特徴として細胞壁にミコール酸も有するが抗酸菌ほど量は多くないため通常の抗酸菌染色（脱色に3% 塩酸アルコールを使用）では過脱色になり0.5% 硫酸アルコールで脱色するなど注意しないと観察困難である。培養では生育速度が遅く48時間から数週間とも言われ、特に本例のように当初から腫瘍が疑われたような症例では長期間培養されない可能性があり注意が必要である¹⁰⁾。

臨床病態として一般的に知られているのは外傷などから感染する皮膚ノカルジア症に加え、免疫抑制状態における肺ノカルジア症や全身播種性感染や内臓ノカルジア症などである。しかし、本例のように、最近ではCOPDや気管支拡張症、嚢胞性線維症などの慢性肺疾患を有する患者においては一般的に気道の局所免疫障害を受けており菌の保菌や感染を受けやすいとされ、肺ノカルジア症のリスク因子として重要とされている³⁾⁹⁾。特にCOPDに関しては吸入ステロイドも含めてステロイド治療の機会も多いことが感染のリスクを増やしているとの指摘もあることから⁹⁾¹¹⁾、本疾患におけるステロイドと感染の何らかの関与が推測され、ノカルジアのような感染症についても今後さらに注意が必要であると考えられた。本症例の場合も気管支拡張症と診断され、その後も現在に

至るまで頻回に下気道感染を繰り返している経過を考慮すると肺、気道局所の免疫が障害されていたことが推測された。肺ノカルジア症の侵入門戸が吸入によるものであるため、農業で土壌や水場に生息するノカルジアの吸入による曝露機会が多く、気道局所の免疫が低下していたなどの要素が重なって今回の感染へ至ったと推察された。慢性炎症性肺疾患を背景にノカルジア感染のリスクが高いことは考えられるが、ではなぜ2菌種なのか、実際に複数菌感染の機会が少ないのかなどについて十分に説明できる背景やリスク要因を証明することは困難であるがひとつの可能性としての考察は、これまであまり報告がないのは実際の臨床現場でノカルジアを念頭においた培養期間（長時間培養）が実践されてない、ノカルジアが培地で生育したあと更に菌の同定まで全ての症例ではなされていない、またノカルジアの菌種によってコロニーの性状や色調に違いがあるという現状を踏まえると菌同定の過程で複数菌の感染を見逃されている可能性も考えられる⁴⁾¹²⁾。よって十分な培養期間を設け2菌感染の可能性も考慮してコロニーを観察することが肝要である。

近年、ノカルジアの分類は従来の生理生化学的な性状に加えて遺伝子解析による系統分類に基づいて決定され

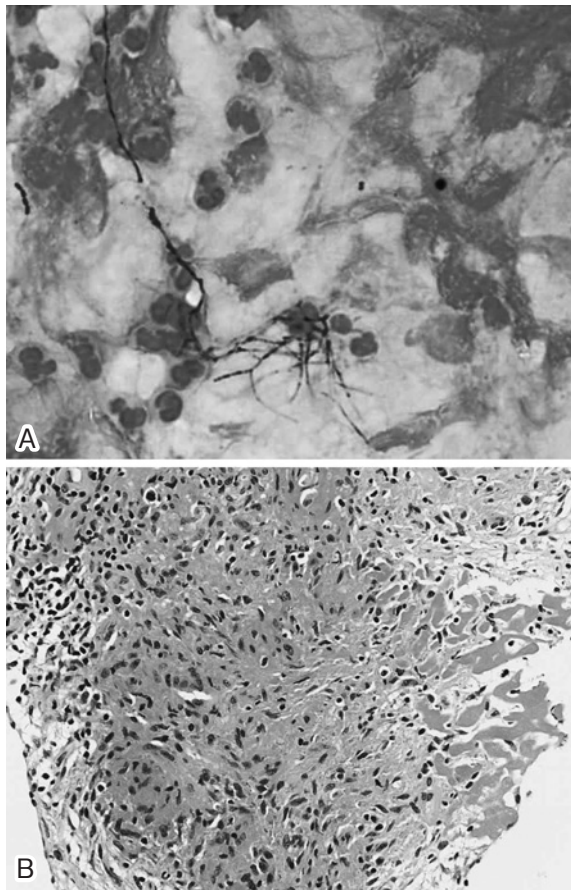


Fig. 3 (A) Photomicrograph of Gram-stained sputum smear demonstrating gram-positive rods with inflammatory cells. ($\times 1,000$) (B) Photomicrograph of hematoxylin-eosin stain of CT guided lung biopsy demonstrating epithelioid cell granulomas and lymphocyte infiltration. ($\times 200$)

ており、菌種の数は60種にも達している¹³⁾。その中でも33種がヒトに病原性があると考えられている³⁾。一般臨床の現場では検体からノカルジアが培養で検出されても生理生化学的性状で同定できる菌種には限界があり、場合によっては専門機関に同定の依頼が必要である。ノカルジアは菌種によって異なる薬剤感受性を示す場合が多く、特に重篤な経過を来す場合も少なくない免疫不全の患者¹⁴⁾¹⁵⁾、および本症例のようにまれではあるが複数菌感染の可能性には注意しなければ薬剤の選択を誤る可能性がある。

謝辞：CTガイド下肺生検を施行して頂いた当院がん診療センター芦澤和人先生、菌の分離と感受性試験をして頂いた当科細菌検査技師渡辺貴和雄先生、菌の同定を頂いた株式会社ファーストラボラトリーズに深謝します。

Table 2 MIC of two *Nocardia* isolates

(A) *Nocardia farcinica* MIC ($\mu\text{g/ml}$)

AMPC	16	SBT/ ABPC	8.0	CEZ	64
CMZ	16	CTRX	64	IPM	2.0
MEPM	2.0	CZOP	64	EM	16
AZM	64	MINO	2.0	ST	16
LVFX	4.0	SPFX	2.0	GFLX	2.0

(B) *Nocardia cyriacigeorgica* MIC ($\mu\text{g/ml}$)

AMPC	> 128	SBT/ ABPC	16	CEZ	> 128
CMZ	16	CTRX	2.0	IPM	0.5
MEPM	2.0	CZOP	4.0	EM	4.0
AZM	4.0	MINO	1.0	ST	4.0
LVFX	8.0	SPFX	16	GFLX	4.0

AMPC: amoxicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CEZ: cephazolin, CMZ: cefmetazole, CTRX: ceftriaxone, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, CZOP: ceftazidime, EM: erythromycin, AZM: aztronam, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin, GFLX: gatifloxacin

引用文献

- 1) Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 213–264.
- 2) Kagetama A, Yazawa K, Ishikawa J, et al. Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infection by *Nocardia transvalensis*. Eur J Epidemiol 2004; 19: 383–389.
- 3) Brown-Elliot BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardis* spp. Based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 259–282.
- 4) Kageyama A, Torikoe K, Iwamoto M, et al. *Nocardia arthritidis* sp. nov., a new pathogen isolated from a patient with rheumatoid arthritis in Japan. J Clin Microbiol 2004; 42: 2366–2371.
- 5) Wauters G, Avesani V, Charlier J, et al. Distribution of *Nocardia* species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory. J Clin Microbiol 2005; 43: 2624–2628.
- 6) Mari B, Monton C, Mariscal D, et al. Pulmonary nocardiosis: Clinical experience in ten cases. Respiration 2001; 68: 382–388.
- 7) Munoz J, Mirelis B, Aragon LM, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. J

- Med Microbiol 2007 ; 56 : 545—550.
- 8) Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT features of pulmonary nocardiosis. J Comput Assist Tomogr 1995 ; 19 : 726—732.
 - 9) Martinez Tomas R, Menendez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al. Pulmonary nocardiosis : Risk factors and outcomes. Respirology 2007 ; 12 : 394—400.
 - 10) Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis : Review of clinical and laboratory experience. J Clin Microbiol 2003 ; 41 : 4497—4501.
 - 11) Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease : A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008 ; 300 : 2407—2416.
 - 12) Soto-Mendoza N, Bonifaz A. Head actinomycetoma with a double aetiology, caused by *Nocardia brasiliensis* and *N. asteroides*. Br J Dermatol 2000 ; 143 : 192—194.
 - 13) 影山亜紀子, 三上 襄. 臨床由来病原性 *Nocardia* 属菌の分類と系統解析. 真菌誌 2007 ; 48 : 73—78.
 - 14) Barnaud G, Deschamps C, Manceron V, et al. Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with human immunodeficiency virus infection. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 4895—4897.
 - 15) Elsayed S, Kealey A, Coffin CS, et al. *Nocardia cyriacigeorgica* septicemia. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 280—282.

Abstract

A case of pulmonary nocardiosis with simultaneous identification of *N. farcinica* and *N. cyriacigeorgica*

Takeshi Tanaka¹⁾, Reiki Kuroki¹⁾, Masayuki Ishida¹⁾, Shoko Honda¹⁾, Tsutomu Tagawa²⁾,
 Takeshi Nagayasu²⁾, Tomayoshi Hayashi³⁾, Yoshiko Tsuchihashi¹⁾,
 Konosuke Morimoto¹⁾⁴⁾ and Koya Ariyoshi¹⁾⁴⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

²⁾Division of Surgical Oncology (First Department of Surgery),

Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

³⁾Department of Pathology, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

⁴⁾Department of Clinical Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

A 51-year-old man with bronchiectasis and persistent lower respiratory tract infection was referred to our hospital for further evaluation of a mass shadow in the upper lung field on his chest X-ray film in February 2006. Two *Nocardia* spp (*N. cyriacigeorgica* and *N. farcinica*) were simultaneously identified from sputum collected through bronchoscopy by culture. We diagnosed pulmonary nocardiosis and commenced minocycline treatment. The possibility of lung cancer was excluded by sputum cytology and CT guided lung biopsy. Remarkable improvement of the mass lesion was recognized after treatment for 6 months. To the best of our knowledge, double infection of two species of *Nocardia* is very rare.