

## ●症 例

## グラム染色で迅速に診断に至った *Nocardia cyriacigeorgica* による 肺ノカルジア症の1例

羽田野義郎<sup>1)</sup> 大曲 貴夫<sup>1)</sup> 鈴木 純<sup>1)</sup> 河村 一郎<sup>1)</sup> 冲中 敬二<sup>1)</sup>  
倉井 華子<sup>1)</sup> 富岡 寛行<sup>2)</sup> 絹笠 祐介<sup>2)</sup> 大楠 清文<sup>3)</sup>

要旨：症例は82歳女性，大腸がん術後経過観察中に1週間の経過で発熱，咳嗽，胸部レントゲン，胸部CTにて両下肺野に浸潤影をきたし誤嚥性肺炎が疑われた．喀痰グラム染色，抗酸菌染色より肺ノカルジア症が強く疑われ，Sulfamethoxazole-Trimethoprim（以下ST合剤）による治療を開始したところ症状，画像上陰影は改善した．遺伝子学的な同定結果 *Nocardia cyriacigeorgica*（以下 *N. cyriacigeorgica*）と判明した．近年の検出技術の向上により従来は *Nocardia asteroides*と報告されていた菌種の一部は *N. cyriacigeorgica*であることが明らかになってきた．高齢者で一見誤嚥性肺炎のように見える症例の中に肺 *Nocardia* 症がまぎれている可能性があり不十分な治療期間に終わる可能性があるため，抗菌薬投与前のグラム染色による評価は重要である．

キーワード：肺ノカルジア症，ノカルジア シリアシゲオルジカ，グラム染色  
Pulmonary nocardiosis, *Nocardia cyriacigeorgica*, Gram stain

### 緒 言

肺ノカルジア症は免疫不全患者の日和見感染症として発症する例が多いが，健常者にも感染することは稀ではない<sup>1)</sup>．また培養検出に3日～数週間要することが多く，適切な治療開始が遅れる場合がある．近年遺伝子学的な菌種同定が可能になり，それにより従来 *Nocardia asteroides*（以下 *N. asteroides*）と考えられていた菌種の一部は *Nocardia cyriacigeorgica*（以下 *N. cyriacigeorgica*）であることが新たに判明した<sup>7,8)</sup>．

今回我々は発熱，咳嗽にて発症し，喀痰グラム染色にて迅速に診断した *Nocardia cyriacigeorgica*による肺ノカルジア症の1例を経験したので報告する．

### 症 例

82歳，女性．

主訴：発熱，咳嗽．

既往歴：78歳 下行結腸癌に対して結腸左半切除術施行．79歳 肺転移に対して右肺下葉部分切除術施行．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし．毎日農作業をしている．

現病歴：入院1週間前から咳，喀痰，3日前から発熱が出現した．食欲低下，全身倦怠感も伴ったため入院当日近医受診し胸部レントゲンにて両下肺野の浸潤影を指摘され，肺炎の診断で当院に紹介され入院となった．

入院時現症：身長136cm．体重35kg．体温38.6℃．  
血圧140/71．脈拍101回/分 不整．呼吸数20回/分．  
92%（室内気）．心音：心尖部を最強点にLevine II/VIの汎収縮期雑音を聴取，頸部に放散しない．呼吸音：両前～側胸部にcoarse cracklesを聴取．腹部平坦，軟で肝脾触知せず．正中に手術痕，臍右側に人工肛門を認める．表在リンパ節触知せず．両下腿に軽度圧痕を伴う浮腫を認める．神経学的異常なし．皮膚に特記すべき所見なし．

入院時検査所見（Table 1）：左方移動を含む白血球，炎症反応の上昇，肝機能障害を認めた．

画像所見：入院時胸部X線写真（Fig. 1）では，両下肺野に浸潤影を認めた．胸部単純CTでは（Fig. 2）左肺底部，右肺中下葉にair bronchogramを伴う浸潤影を認めた．

グラム染色所見：膿性痰，Geckler分類でGroup 5．放射状に連なったグラム陽性桿菌を多数認め，白血球貪食像を多数認めた（Fig. 3A）．Kinyoun染色にて陽性（Fig. 3B）．

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007

<sup>1)</sup>静岡県立静岡がんセンター感染症内科

<sup>2)</sup>同 大腸外科

<sup>3)</sup>岐阜大学大学院医学系研究科再生分子統御学講座病原体制御学

（受付日平成23年1月21日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	13,460/ $\mu$ l	TP	6.0 mg/dl	CRP	16.3 mg/ml
Neut	86.4%	ALB	2.8 mg/dl		
Lym	6.4%	GOT	173 IU/l		
Eos	0.1%	GPT	127 IU/l		
Bas	0.1%	LDH	289 IU/l		
Mon	7.0%	ALP	467 IU/l		
RBC	$378 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	2.2 mg/dl		
		D-Bil	1.0 mg/dl		
Hb	12.8 g/dl	CPK	43 IU/l		
PLT	$19.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	Na	137 mEq/l		
		K	3.8 mEq/l		
		Cl	101 mEq/l		
		BS	115 mg/dl		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing consolidation shadows in bilateral lung fields.

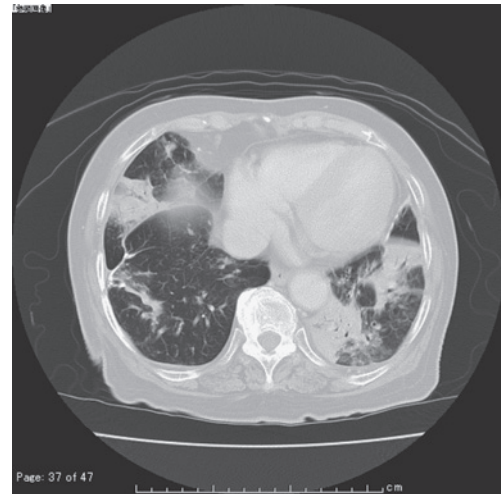


Fig. 2 A chest CT image on admission shows consolidation in the right middle- and lower lobes, and with an air bronchogram in the lower lobes.

臨床経過：入院時の喀痰グラム染色の所見より肺ノカルジア症の可能性が高いと判断し、入院日よりスルファメトキザール・トリメトプリム（Sulfamethoxazole-Trimethoprim；ST 合剤）内服にて治療を開始した（Trimethoprim 15mg/kg）。肝機能障害、軽度の両下腿浮腫を伴っており、右心不全、うっ血肝を伴っていると判断した。その後経過良好であり発熱、咳嗽は次第に軽快、第4病日の胸部レントゲンでは陰影に変化はなかったが、解熱し肝機能障害、両下腿浮腫も軽快した。入院時の喀痰培養より *Nocardia spp.* と判明、遺伝子学的な菌種同定を岐阜大学に依頼し *N. cyriacigeorgica* と判明した。その後も経過良好のため第9病日に退院となった。肺ノカルジア症の背景にある免疫不全を確認するために HTLV-1 抗体、免疫グロブリン、補体の検査を行ったが、HTLV-1 抗体陰性、IgG 1,215mg/dl、IgA 385mg/dl、IgM

61mg/dl、C3 151mg/dl、C4 32mg/dl といずれも正常範囲内であった。また入院6カ月前の胸部CTを再度検討したが、それ以前と比較して病巣の進展や変化はなかった。

治療16日目の外来診察時では胸部レントゲンの陰影はほぼ消失しており経過良好であったが、退院後治療23日目で食欲不振が出現したためミノサイクリン（Minocycline；MINO）200mg分2に変更した。しかし食欲不振に加え肝機能障害も出現し、入院を余儀なくされたため第30病日で中止した。今後の使用抗菌薬を決定するため、感受性同定を千葉大学真菌医学研究センターに依頼したところ（菌株番号 IFM 11262）、ST合剤耐性であった（Table 2）。薬剤中止後全身状態は軽快し、治療期間が短期間であるため治療を強く勧めたが、その後

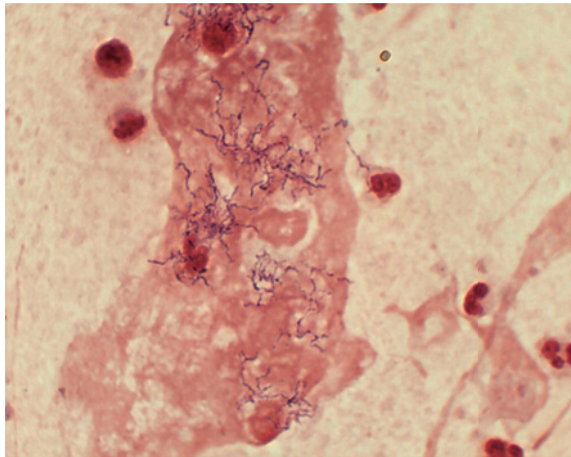


Fig. 3A A photograph of the gram-stained sputum smear demonstrating gram-positive rods with white blood cells ( $\times 1,000$ ).

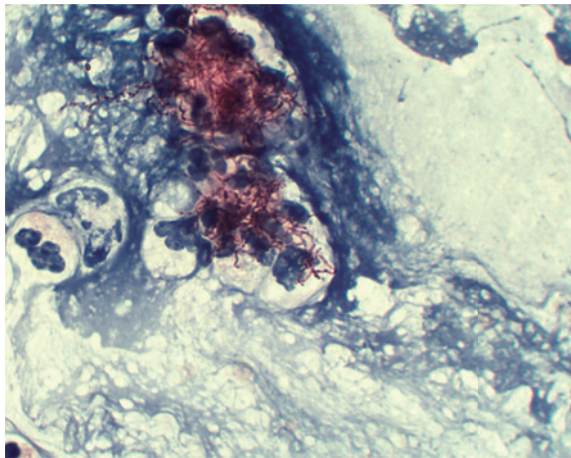


Fig. 3B A photograph of a Kinyoun-stained sputum smear demonstrating acid-fast rods with white blood cells ( $\times 1,000$ ).

は患者の希望に沿う形で無投薬として経過を見ている。第37病日の胸部レントゲンでは異常を指摘できないレベルまで改善した。その後も画像を含めた経過観察を行っているが治療開始後6カ月間再発を認めていない。

### 考 察

今回我々は大腸がん術後経過観察中、グラム染色で迅速に診断に至った *N. cyriacigeorgica* による肺ノカルジア症の1例を経験した。

ノカルジアは土壌や水などの環境中に広く存在しており吸入することにより感染が成立する<sup>1)</sup>。背景としてはステロイド内服中などの細胞性免疫不全患者が感染する事が多いが、38%は基礎疾患を認めなかったといった

Table 2 MIC of *Nocardia cyriacigeorgica*

<i>Nocardia cyriacigeorgica</i> MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
Ampicillin	>8
Imipenem	1
Minocycline	0.5
Cefotaxime	4
Erythromycin	2
ST	76/4
Amikacin	4
Ciprofloxacin	>4
Levofloxacin	>8
Sparfloxacin	>8

ST: sulfamethoxazole/trimetprim

報告もあり<sup>1)</sup>、健常人の感染も稀ではない。また男女比は3:1であり男性に多い<sup>2)</sup>。本症例では、毎日の農作業の中で土壌から吸入し感染が成立したのものであると考えられる。

画像所見は主に非区域性の浸潤影に加え結節影、胸水を伴う事があるが、その他空洞影、胸膜肥厚を伴う事もあり多彩である。ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus; HIV) 陽性患者ではより結節の数が増える傾向にあり、空洞影を呈しやすい傾向にある<sup>3)</sup>。本症例では両下肺野優位の浸潤影を呈しており、臨床的には誤嚥性肺炎でも説明が見つかる所見であった。グラム染色、抗酸菌染色の所見がなければ誤嚥性肺炎や市中肺炎としての治療を行っていた可能性が高かった。

ノカルジア属は好気性放線菌であり、グラム染色ではグラム陽性桿菌に分類され、抗酸菌染色では弱抗酸性に染まる。培養から検出された場合、免疫不全者では必ずしも原因微生物とならず定着している状態が知られており、13.9%が定着であったといった報告<sup>4)</sup>や、気管支拡張症、嚢胞性線維症の患者からノカルジアが分離された40症例では、真の感染症は62.5%のみであったとの報告<sup>5)</sup>もある。培養の評価は重要であるが定着の可能性もあるため、治療開始時に気道分泌物のグラム染色所見を確認し原因微生物かどうかを判断する必要がある。本症例ではノカルジアが多核白血球により貪食されており、その他の菌群は散見される程度であり、なおかつ培養検査ではノカルジア以外には下気道感染症の原因となる微生物は検出されなかった。これにより原因微生物である可能性が高いと判断した。

今回検出された *N. cyriacigeorgica* は、従来の分類では形態学的性状および抗菌薬感受性試験結果および菌の呈する生化学的性状に基づき行われており type I~type VI に分類されていたが、*N. asteroides* と分類されたノカルジア属の中でも抗菌薬感受性が異なっている場合がみ

られた。これにより、分類学上異なる菌種が含まれている可能性が指摘されていた<sup>6)</sup>。近年検出技術の発展により 16S rRNA 塩基配列による分類が行われ、従来 Type IV に分類されていた *N. asteroides* の一部は *N. cyriacigeorgica* であることが報告された<sup>7,8)</sup>。これまで比較的頻度が高かった *N. asteroides* から分離した菌株として認知され、従来 *N. asteroides* と報告されていた 121 中 27 例 (22%) が *N. cyriacigeorgica* であったという報告もある<sup>9)</sup>。本邦ではノカルジア属 536 例中 *N. cyriacigeorgica* は 60 例 (11%)<sup>11)</sup>、ベルギーの報告では 86 例中 13 例 (15%) を占めており<sup>12)</sup>、ノカルジアの菌種のなかでも稀ではない。

我が国で分離された *N. cyriacigeorgica* による肺ノカルジア症 19 例の症例報告では、19 例中 17 例は本症例と同様に呼吸器感染症であり、他の *Nocardia* 属と同様に気管支拡張症や COPD、ステロイド治療中などの基礎疾患を合併していることが多く、また肺がんや肺結核に合併していたケースも報告されている<sup>9)10)</sup>。*N. cyriacigeorgica* に特徴的な臨床経過があるかどうかは現時点では検討されていないが、これまで *N. asteroides* と分類されており新種でないことから、特徴は変わらないと予想される。この点については今後の報告による知見の蓄積が待たれる。

治療は ST 合剤が第 1 選択であり、第 2 選択はメロペネム (Meropenem; MEPM) に加えアミカシン (Amikacin; AMK) である。その他 MINO, アモキシシリン/クラバン酸 (Amoxicillin/clavulanate; AMPC/CVA), セフトキシム (Cefotaxime; CTX) にも感受性を有する場合がある。*N. cyriacigeorgica* の場合、シプロフロキサシン (Ciprofloxacin; CPMX) やクラリスロマイシン (Clarithromycin; CAM) は感受性がないため注意が必要である<sup>13)</sup>。また他のノカルジア属と異なる *N. cyriacigeorgica* の特徴として、イミペネム (Imipenem; IPM) とアミカシンを使用することで相乗効果が得られたという報告もある<sup>9)</sup>。

今回検出された菌株の感受性結果は ST 合剤耐性であったが、ST 合剤投与により臨床的には肺炎は軽快した。ノカルジアに対する CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の判定基準に基づく感受性結果が耐性であることが、必ずしも治療失敗と関連していないという報告があり<sup>4)14)</sup>、実際に感受性試験上は ST 合剤耐性にも関わらず、ST 合剤治療により治療成功している例が報告されている<sup>14)</sup>。ノカルジア症の治療は通常長期間となるため、効果と忍容性の観点からどの薬剤を選択していくかは、臨床判断上の重要事項である。今回の症例及び文献検討で得られた事実は、ノカルジア症の治療薬の選択においては、感受性結果のみを判断根拠に選

択を行うのではなく、臨床経過を十分に考慮した抗菌薬選択を行うことの重要性を示唆している。

治療期間については再燃の可能性が高いため原則 1 年以上の治療期間となる。本症例では治療 30 日で、薬剤の副作用と思われる食欲不振、肝機能障害で一度治療中止を余儀なくされた。本来は上記のように長期にわたる治療期間が必要である事を数回にわたり説明したが、本人、ご家族の強い希望により再発のリスクを承知の上で経過観察となっている。今後再発の可能性が高いと考えており定期的にフォローしていく必要がある。

本症例のように一見高齢者の誤嚥性肺炎のように見える症例の中に肺ノカルジア症がまぎれている可能性がある。誤嚥性肺炎や市中肺炎としての治療で AMPC/CVA や CTX を使用しても比較的早期に臨床的効果が得られ短時間で治療終了となる場合があるため、不十分な治療期間に終わり再燃する可能性が高い。抗菌薬投与前のグラム染色による病原体の検索が適切な診断、治療期間を決定する上で重要である。

謝辞：稿を終えるにあたり、菌の同定にご協力いただいた千葉大学真菌医学研究センター 五ノ井透教授に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 213—264.
- 2) McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 357—417.
- 3) Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT features of pulmonary nocardiosis. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 726—732.
- 4) Minero MV, Marín M, Cercenado E, et al. Nocardiosis at the turn of the century. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 250—261.
- 5) Ferrer A, Llorenç V, Codina G, et al. Nocardiosis and bronchiectasis. An uncommon association? Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 62—66.
- 6) Wallace RJ Jr, Steele LC, Sumter G. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1776—1779.
- 7) Yassin AF, Rainey FA, Steiner U. *Nocardia cyriacigeorgica* sp. nov.. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 1419—1423.
- 8) Schlaberg R, Huard RC, Della-Latta P. *Nocardia cyriacigeorgica*, an emerging pathogen in the United States. J Clin Microbiol 2008; 46: 265—273.
- 9) Kageyama A, Hoshino Y, Yazawa K, et al. *Nocardia*

- cyriacigeorgica is a significant pathogen responsible for nocardiosis in Japan and Thailand. *Mycopathologia* 2005 ; 160 : 15—19.
- 10) Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; 19 : 259—282.
- 11) 三上 襄. 病原性放線菌の分類学的研究と新たな研究展開. *日本医真菌学会雑誌* 2010 ; 51 : 179—192.
- 12) 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.
- 13) Glupczynski Y, Berhin C, Janssens M, et al. Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp. from clinical specimens by Etest. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 905—912.
- 14) Tremblay J, Thibert L, Alarie I, et al. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988–2008. *Clin Microbiol Infect* 2010 Jul 15. [Epub ahead of print].

### Abstract

#### A case of pulmonary nocardiosis due to *Nocardia cyriacigeorgica* with prompt diagnosis by gram stain

Yoshiro Hadano<sup>1</sup>, Norio Ohmagari<sup>1</sup>, Jun Suzuki<sup>1</sup>, Ichiro Kawamura<sup>1</sup>, Keiji Okinaka<sup>1</sup>, Hanako Kurai<sup>1</sup>, Hiroyuki Tomioka<sup>2</sup>, Yusuke Kinugasa<sup>2</sup> and Kiyofumi Ohkusu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Shizuoka Cancer Center Hospital

<sup>2</sup>Division of Colon and Rectal Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital

<sup>3</sup>Department of Microbiology, Graduate Medical School of Medicine, Gifu University

An 82-year-old woman with a past history of a colectomy for colon cancer was admitted to our hospital because of fever and cough. Her chest radiologic images on admission showed bilateral pulmonary infiltration, which suggested community-acquired pneumonia. However, the results of gram and acid-fast staining demonstrated branching acid-bacilli, which suggested pulmonary nocardiosis. We administered sulfamethoxazole-trimethoprim, and her condition and radiology findings promptly improved. *Nocardia cyriacigeorgica* was identified from her sputum. One of the nocardial isolates, formerly identified as *Nocardia asteroides*, has recently been reclassified as *Nocardia cyriacigeorgica* by the 16S rRNA gene amplification method. Pulmonary nocardiosis may be misidentified as “aspiration pneumonia”, especially in elderly people. It is important for patients with community-acquired pneumonia to be evaluated with sputum gram staining for accurate diagnosis.