

●症 例

Nocardia otitidiscaviarum による多発肺結節影を呈した1例

安田 ちえ^a 平松 和史^a 橋本 武博^a
 吉川 裕喜^a 時松 一成^b 門田 淳一^a

要旨：80歳，男性．成人 Still 病でステロイド治療中に両肺に空洞を伴う多発結節影が出現した．画像および細菌学的検査より肺ノカルジア症と診断したが ST 合剤単剤では増悪し，IPM/CS，AMK を併用した．また皮膚や脳に微小膿瘍を認め播種性ノカルジア症と診断した．後に *Nocardia otitidiscaviarum* が原因菌と判明したが，ST 合剤や IPM に耐性であった．本菌による呼吸器感染症の報告は少なく，中枢神経系病変を含む播種性ノカルジア症では予後が不良なため，薬剤感受性が判明するまでは多剤を併用することが重要と考えられた．

キーワード：*Nocardia otitidiscaviarum*，播種性ノカルジア症，副腎皮質ステロイド薬，多発肺結節影
Nocardia otitidiscaviarum，Disseminated nocardiosis，Corticosteroid，
 Multiple pulmonary nodules

緒 言

ノカルジアは主に免疫不全宿主に感染することが知られているが，我が国における近年の高齢化や医療行為における易感染宿主の増加などにより，ノカルジア感染症も増加傾向にあると考えられる．今回我々は，成人 Still 病に対する副腎皮質ステロイド薬治療中に多発性肺結節影や脳内播種を認めたものの，早期の抗菌薬の併用療法で救命しえた，*Nocardia otitidiscaviarum* によるまれな症例を経験したので報告する．

症 例

患者：80歳，男性．

主訴：発熱，全身倦怠感．

既往歴：50年前 慢性副鼻腔炎手術，9年前と3ヶ月前 早期胃癌で内視鏡下胃粘膜下層剥離術．

生活歴：喫煙 10本/日×30年，30年前に禁煙．

現病歴：20XX年4月上旬より38℃台の発熱と全身倦怠感を自覚した．近医で抗菌薬投与を受けるも全身倦怠感や発熱が続き，精査加療のため4月下旬に当院膠原病

内科へ入院した．精査の結果，成人発症 Still 病と診断され，第13病日よりステロイドミニパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 125 mg×3日間]，第16病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 60 mg/日にて内服開始され臨床症状や炎症所見は改善したが，第35病日に38℃台の発熱が出現し白血球 14,230/μl，CRP 4.78 mg/dl と炎症所見の上昇を認めた．プロカルシトニンは0.06 ng/mlであった．血清アスペルギルス抗原は2.7と上昇していたが，β-D グルカンは3.075 pg/ml未満と陰性で，血液培養や喀痰塗抹・培養検査で有意な病原菌はみられなかった．胸部異常陰影の出現より呼吸器感染症を疑われ，同日当科に紹介された．

現症：意識清明，血圧 100/60 mmHg，脈拍 67 回/min，体温 38.2℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)．聴診では明らかなラ音は聴取しなかった．肝脾腫触知せず．皮疹はなく神経学的異常所見は認めなかった．

画像所見：第35病日に行った胸部 X 線撮影 (図 1a) では両側肺野に多発性結節影の出現を新たに認め，胸部単純 CT (図 1b) では両肺胸膜下から中間領域優位にランダムに分布する一部 halo sign や空洞を呈する大小不同の結節影を認めた．

治療経過 (図 2)：画像所見および検査所見より敗血症性肺塞栓を疑い，第35病日よりタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) 4.5 g×3/日を開始したが，白血球数，CRP 値の改善はみられず，第39病日に気管支肺胞洗浄を施行するも原因微生物の

連絡先：安田 ちえ

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

^a大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

^b神戸大学医学部病院感染制御部

(E-mail: chieyasuda@oita-u.ac.jp)

(Received 28 Apr 2016/Accepted 10 Nov 2016)



図1 (a) 第35病日の胸部X線写真. 第35病日に新たに両側肺野に多発性の結節影を認める. (b) 第35病日の胸部単純CT所見. 両肺胸膜下から中間領域優位に一部空洞形成と halo sign を伴う多発結節影を認める.

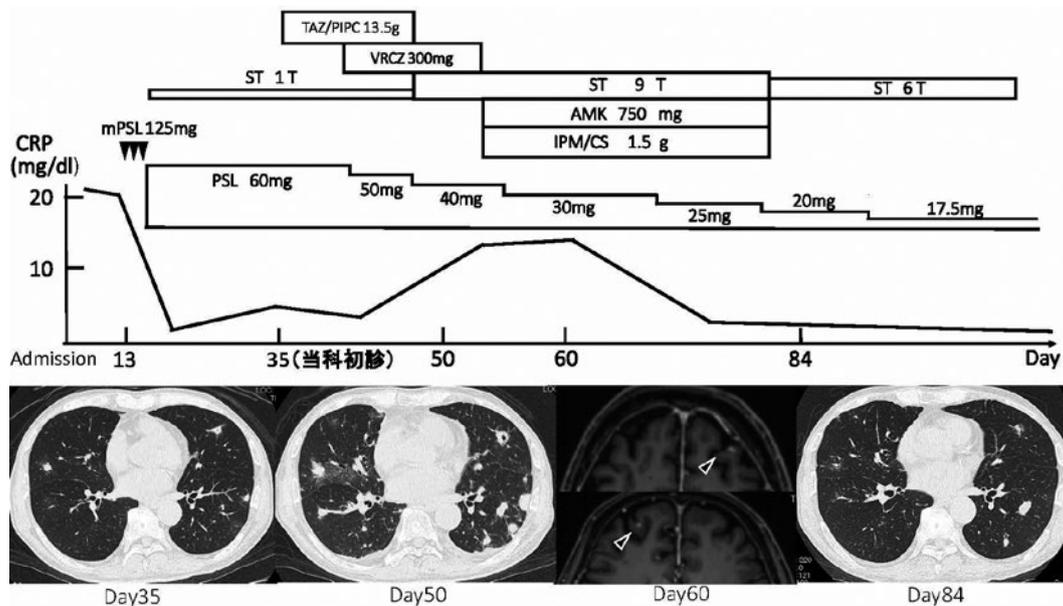


図2 治療経過. 第35病日の単純CTでは両肺胸膜下に多発結節影がみられ, 第47病日より治療量のST合剤で加療したが, 第50病日の画像所見では結節影の増悪を認めた. 第60病日の頭部造影MRIでは脳膿瘍と考えられる造影効果のある微小結節が多発しているが, 第53病日よりAMKとIPM/CSを追加しその後炎症所見や画像所見は改善している. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, VRCZ: voriconazole, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, AMK: amikacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin.

同定には至らなかった. 抗菌薬が無効であり, 血清アスペルギルス抗原が陽性, 多発性肺結節影や空洞など肺真菌症を疑う画像所見があったことから侵襲性肺アスペルギルス症を疑い, 第41病日よりポリコナゾール[voricon-

azole (VRCZ), loading dose 400 mg/日, 翌日より 300 mg/日点滴静注] を併用したが, 胸部X線写真では結節影の増悪を認めた. 原因微生物の同定のため, 喀痰検査を繰り返し提出したところ, 第47, 48, 49病日の喀痰よ

表1 *Nocardia otitidiscaviarum* による肺病変 12 例の臨床背景

年齢	性別	基礎疾患	ステロイド薬	胸部画像所見	播種	主な治療薬	転帰	報告年	文献
59	M	AIDS	なし	浸潤影, 結節影	腹部	ST, AMK	不明	1997	3)
76	M	慢性気道感染症	なし	多発性結節	なし	ST, MINO	軽快	1998	4)
74	M	なし	なし	浸潤影	なし	CAM, AMK	軽快	2000	5)
35	M	Cushing 病	なし	空洞, 多発性結節	なし	ST	死亡	2001	6)
66	F	気管支拡張症	なし	空洞, 浸潤影	なし	ST	軽快	2002	7)
69	M	関節リウマチ	prednisolone 10 mg/日	膿胸	なし	LVFX, GM	軽快	2004	8)
65	M	なし	なし	空洞, 多発性結節, 胸水	なし	ST	軽快	2004	9)
36	F	末期腎不全, 鎌状赤血球症	なし	多発性結節	血液	ST*, AMK, GFLX	軽快	2007	10)
85	F	COPD	deflazacort 15 mg/日	多発性結節, 胸水	脳	ST, LZD, IPM/CS	死亡	2009	11)
57	M	糖尿病, 特発性血小板減少症	corticosteroid	空洞, 多発性結節	なし	ST	軽快	2010	12)
36	F	なし	なし	空洞, 多発性結節	なし	ST	軽快	2011	13)
80	F	成人 Still 病	prednisolone 60 mg/日	空洞, 多発性結節	脳, 皮膚	ST, AMK, IPM/CS	軽快		本例

ST : sulfamethoxazole-trimethoprim, AMK : amikacin, MINO : minocycline, CAM : clarithromycin, LVFX : levofloxacin, GM : gentamycin, LZD : linezolid, IPM/CS : imipenem/cilastatin, GFLX : gatifloxacin, AIDS : acquired immunodeficiency syndrome, COPD : chronic obstructive pulmonary disease. *副作用のため中止。

りグラム陽性桿菌を認めた。Kinyoun 染色では抗酸性を示す放射状の菌体がみられ肺ノカルジア症と判断した。

第 47 病日よりスルファメトキサゾール-トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST 合剤) をニューモシスチス肺炎の予防投与量から 9 錠 (トリメトプリムとして 6 mg/kg) へ増量した。第 49 病日に上背部やや右方の 2ヶ所に大豆大の紅斑性局面で一部点状の膿疱を伴う皮疹を確認し、皮膚生検部のグラム染色ではグラム陽性桿菌が認められた。第 50 病日の胸部単純 CT では空洞を伴う多発性結節影はさらに増悪し、ST 合剤単剤では無効な重症例と判断して、第 53 病日からアミカシン (amikacin : AMK) 750 mg×1/日、イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS) 0.5 g×3/日を追加した。明らかな神経学的所見は認められなかったが、播種を疑い行った第 60 病日の頭部造影 MRI において造影効果のある小結節がみられ微小膿瘍が考えられた (図 2)。以上より播種性ノカルジア症と診断した。その後炎症所見は陰性化し、胸部 X 線写真および胸部単純 CT (図 2)、頭部単純 MRI の画像所見上も改善が得られた。

後日千葉大学真菌医学研究センターに依頼して行われた 16S-ribosomal RNA 解析の結果、喀痰・皮膚とも分離された菌は *N. otitidiscaviarum* と同定された。最小発育阻止濃度 (MIC) では AMK は 1 µg/ml と感性で、ST 合剤と IPM はそれぞれ >152/8 µg/ml, >16 µg/ml といずれも耐性を示していた。第 145 病日より ST 合剤から感性 (1 µg/ml) を示したミノサイクリン (minocycline : MINO) の内服に変更し、現在 1 年以上経過しているが再燃なく経過している。

考 察

ノカルジア感染症は病巣よりノカルジアを分離・同定することで診断されるが、培養では生育速度が遅く、コロニー形成には数週間かかる場合もあり、見落としや診断の遅れにつながりやすい。また、ノカルジアはグラム陽性桿菌として観察され、診断にはグラム染色は有用だが染色性が弱く、抗酸性染色法の一つである Kinyoun 染色が最も適している。本例でも気管支鏡下の検索ではノカルジアの検出には至らなかったが、ノカルジアを念頭に置いて対応していれば、その時点で診断に至った可能性も考えられた。

ノカルジア属は現在 60 種以上が報告され、*Nocardia asteroides* complex に属する菌がノカルジア症の代表的な原因菌であるが、今回同定された *N. otitidiscaviarum* による感染症はこれまでの報告では 5% 以下とまれである¹⁾²⁾。ノカルジア感染症は経気道感染による肺病変から血行性に全身播種する内臓型、皮膚病変からの菌侵入による皮膚型に分類され、血行性に播種を起し中枢神経系病変を合併すると予後不良となることが知られている。*N. otitidiscaviarum* による感染症では皮膚を介した報告が多く、肺病変を主とする感染症の報告は今回検索しえた範囲で本症例を含め 12 症例 (表 1) の報告^{3)~13)}のみであった。基礎疾患を持たない者に発症した例も 2 例あるが、基礎疾患に対してステロイドを内服中の発症が 4 例と最も多くみられた。また血行性に播種した例は本例も含めた 4 例の約 30% にみられ、その半数の 2 例に中枢神経系病変を合併し、うち 1 例は死亡の転帰をたどった。

播種症例ではステロイド内服や後天性免疫不全、末期腎不全など易感染性の状態にあり、4例中3例で肺病変は多発結節影であった。

ノカルジア感染症の治療は第一選択としてST合剤、第二選択薬としてカルバペネム系薬、テトラサイクリン系薬、ペニシリン系薬、アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬などが使用されている¹⁴⁾。肺ノカルジア症の約30%は血行性に播種し、そのうち約半数は中枢神経系病変の合併を認め、脳膿瘍合併例では非常に死亡率が高くなる¹¹⁾。本例では、肺病変のほか、頭部造影MRIで微小膿瘍を認め、皮疹の組織培養からノカルジアを検出したことより播種性と診断し厳しい予後が予想された。本例において喀痰や皮膚から分離した*N. otitidiscaviarum*のMICはIPM/CSやST合剤に耐性を示していたが、ノカルジアの菌種や薬剤感受性結果が判明する前に、感性であったAMKを併用したことで救命できたと考えられた。

ノカルジア症では菌種によっては薬剤の効果が異なるため、菌種の同定や薬剤感受性検査を積極的に行うことが重要である。本例のような、肺多発結節影を呈するノカルジア症においては、血行性播種を想定し脳膿瘍などの合併についての評価を行う必要がある。さらに菌種や感受性結果が明らかになるまでは、ST合剤に加えIMP/CSとAMKを含む多剤併用による抗菌薬治療が有用であると思われる。

謝辞：菌種の同定にご助力を賜りました千葉大学医学部真菌医学研究センター 五ノ井 透先生、亀井克彦先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brown-Elliott, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 259-82.
- 2) Kageyama A, et al. Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infec-

- tion by *Nocardia transvalensis*. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 383-9.
- 3) Sandre RM, et al. Disseminated *Nocardia otitidiscaviarum* in a patient with AIDS. *Can J Infect Dis* 1997; 8: 347-50.
- 4) Taniguchi H, et al. Pulmonary *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a patient with chronic respiratory infection. *Intern Med* 1998; 37: 872-6.
- 5) 松尾 潔, 他. *Nocardia otitidiscaviarum* による肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 844-9.
- 6) 須藤晃彦, 他. クッシング病に*Nocardia otitidiscaviarum* による肺炎を合併した一例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 210-4.
- 7) 利根淳仁, 他. 気管支拡張症に合併した *Nocardia otitidiscaviarum* による肺ノカルジア症の1例. *日内会誌* 2002; 91: 233-5.
- 8) Yoshida K, et al. Pyothorax caused by *Nocardia otitidiscaviarum* in a patient with rheumatoid vasculitis. *Intern Med* 2004; 43: 615-9.
- 9) Dikensoy O, et al. First report of pulmonary *Nocardia otitidiscaviarum* infection in an immunocompetent patient from Turkey. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 210-3.
- 10) Sharma M, et al. Disseminated *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a woman with sickle cell anemia and end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2007; 333: 372-5.
- 11) Pelaea AI, et al. A fatal case of *Nocardia otitidiscaviarum* pulmonary infection and brain abscess: taxonomic characterization by molecular techniques. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 11.
- 12) Betran A, et al. Cavitary pneumonia caused by *Nocardia otitidiscaviarum*. *Braz J Microbiol* 2010; 41: 329-32.
- 13) Ramamoorthi K, et al. Pulmonary nocardiosis due to *Nocardia otitidiscaviarum* in an immunocompetent host a rare case report. *Asian Pac J Trop Med* 2011; 4: 414-6.
- 14) 中村茂樹, 他. 高齢塵肺患者に発症した播種性ノカルジア症の1例. *感染症誌* 2006; 80: 721-5.

Abstract

Disseminated nocardiosis resulting from *Nocardia otitidiscaviarum* with multiple pulmonary nodules

Chie Yasuda^a, Kazufumi Hiramatsu^a, Takehiro Hashimoto^a,
Hiroki Yoshikawa^a, Issei Tokimatsu^b, and Jun-ichi Kadota^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Oita University Faculty of Medicine

^bDepartment of Infection Prevention and Control, Kobe University Hospital Health and Medicine

We report a case of multiple pulmonary nodules in an 80-year-old man with adult Still's disease who was receiving corticosteroid treatment. Microbiological examination of sputum was positive for *Nocardia*, and pulmonary nocardiosis was diagnosed. He was treated with oral sulfamethoxazole-trimethoprim alone; however, his cavitary pulmonary nodules were worsened. Brain magnetic resonance imaging showed small high-intensity nodules, and disseminated nocardiosis was diagnosed based on sputum, skin cultures growing *Nocardia* sp. After he was treated with amikacin and imipenem/cilastatin, pulmonary and brain nodules were improved. The isolate was later identified as *Nocardia otitidiscaviarum* by 16S rRNA analysis. Pulmonary nocardiosis resulting from *N. otitidiscaviarum* appears to be rare, and isolated *N. otitidiscaviarum* showed resistance to antimicrobial agents, including sulfamethoxazole-trimethoprim and imipenem. Disseminated nocardiosis, including central nervous system infection, is a poor prognosis, and multiple antimicrobial therapy should be important until isolates identify antimicrobial susceptibility.