

●症 例

原発性線毛不全症候群に合併した *Nocardia asiatica* による 肺ノカルジア症の1例

田中 徹 角田 義弥 林 士元
谷田貝洋平 関根 朗雅 斎藤 武文

要旨：症例は47歳男性。湿性咳嗽および胸部異常陰影を認め茨城東病院紹介受診となる。気管支洗浄液から *Nocardia* 属が培養され、胸部画像を含めた臨床所見と合わせ肺ノカルジア症と診断し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim) 合剤の投与を開始し、軽快した。その後16S rRNA 遺伝子解析により *Nocardia asiatica* と同定された。精子の運動不全による男性不妊や反復する中耳炎・気管支肺炎の既往があったことから基礎疾患として原発性線毛不全症候群 (primary ciliary dyskinesia: PCD) の存在が疑われ、気道粘膜生検組織の電子顕微鏡検査を施行し、PCDの診断に至った。全身性免疫正常者に肺ノカルジア症が発症した場合、気道粘液線毛輸送系障害による気道局所自浄機能低下の可能性があり、鑑別診断としてPCDを考慮すべきである。また日和見感染症として発症する肺ノカルジア症と異なり、全身性免疫健全者に発症する肺ノカルジア症は良好な予後を示す可能性がある。

キーワード：原発性線毛不全症候群、肺ノカルジア症、*Nocardia asiatica*、粘液線毛輸送系

Primary ciliary dyskinesia, Pulmonary nocardiosis, *Nocardia asiatica*, Mucociliary transport system

緒 言

肺ノカルジア症は一般的に、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤投与例や糖尿病・肝硬変・担瘤状態などの免疫抑制宿主に発症する日和見感染症として知られている¹⁾。しかし、慢性閉塞性肺疾患、cystic fibrosis (CF)、気管支拡張症などの慢性の肺または気道疾患を有する症例において、気道局所の自浄機能低下から肺ノカルジア症を発症することが報告されている²⁾。今回、全身性免疫健全者に肺ノカルジア症が発症したことを契機に原発性線毛不全症候群 (primary ciliary dyskinesia: PCD) の診断に至った1例を経験したので報告する。

症 例

患者：47歳、男性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：幼少時に中耳炎を反復。10歳時に急性虫垂

炎に対し手術。39歳時に精子の運動不全による男性不妊を指摘。

喫煙歴：15本/日、17～31歳。飲酒歴：毎日ビール缶1本。職業歴：事務業。粉塵吸入歴：特記事項なし。家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年に検診で施行した胸部X線写真で異常陰影が認められ、他院で経過観察をされていた。その後、約6年間の期間で合計3回の細菌性肺炎をきたし、そのたびに抗菌薬治療を行った経緯がある。

2010年10月、胸部X線写真上、右中下肺野浸潤影の増悪および乾性咳嗽の出現を認め、茨城東病院紹介受診後、精査入院となった。

入院時現症：身長165.5cm、体重57.6kg、意識清明、体温：36.5℃、血圧：107/73mmHg、脈拍：70/min・整。眼球・眼瞼粘膜に貧血・黄疸なし。鼻症状なし。表在リンパ節は触知せず。呼吸音は清明、心雑音なし。腹部は平坦かつ軟で圧痛は認めず、腸音は正常。神経学的異常所見は認めず。皮膚に特記すべき所見を認めず。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球およびCRPの上昇が認められた。糖尿病は指摘されず、また免疫グロブリン値は正常で、HIV抗体は陰性であった。細気管支炎をきたしうる膠原病の疾患標識抗体はいずれも陰性であった。

連絡先：田中 徹

〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼825

国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科

(E-mail: toru10302000@nms.ac.jp)

(Received 9 Nov 2011/Accepted 28 Feb 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Immunochemistry	
WBC	13,800/ μ l	TP	7.2 g/dl	ANA	< \times 40
Seg	85.2%	Alb	4 g/dl	RF	8.1 IU/ml
Ly	10.1%	T-bil	0.8 mg/dl	Anti-CCP Ab	0.7 U/ml
Eo	0.5%	AST	23 IU/L	Anti-SS-A Ab	7.0
RBC	464×10^4 / μ l	ALT	19 IU/L	Anti-SS-B Ab	7.0
Hb	14.1 g/dl	LDH	170 IU/L	HIV Ab	(-)
Hct	40.8%	γ -GTP	48 IU/L	HTLV Ab	(-)
Plt	25.3×10^4 / μ l	BUN	7 g/dl		
		Cre	0.7 mg/dl	Pulmonary function test	
		Na	141 mg/ml	VC	3.54 L (95.4%)
Serology		K	3.9 mEq/L	FEV1	2.58 L (81.6%)
CRP	5.95 mg/dl	Cl	103 mEq/L	FEV1%	75.4%
IgG	1,151 mg/dl	HbA1c (JDS)	5.6 %		
IgA	244 mg/dl				
IgM	100 mg/dl				
IgE	472 IU/ml				



Fig. 1 Chest X-ray on admission showed an overinflation of the lung and infiltrative shadows in the right lung field.

画像所見：入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1) では両肺の過膨張所見および右肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT (Fig. 2A, B) では背景肺に気腫性変化および気管支拡張像を認めるもごく軽度であり、右肺野広範囲にわたり気管支に沿った粒状影および浸潤影を認めた。

臨床経過：入院後、肺病変の鑑別目的に気管支鏡検査を行ったところ、右 B5 より採取した気管支肺胞洗浄液の塗抹検体より *Nocardia* 属を疑う菌糸が多量に認められ (Fig. 3A)、また培養検査から *Nocardia* 属の生育が認められ、胸部画像を含めた臨床所見と合わせ肺ノカルジア症と診断した。菌の同定を千葉大学真菌医学センターに依頼をしたところ、生理生化学試験からは菌種の

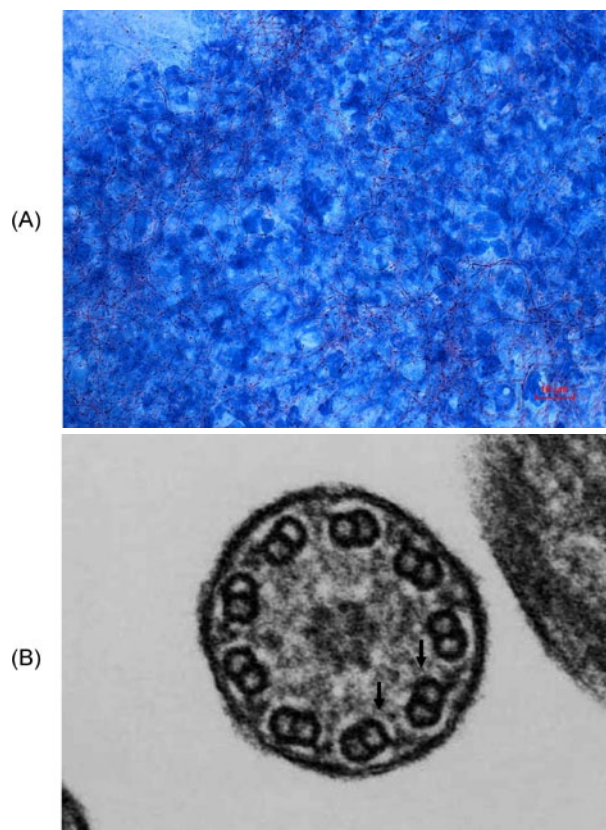


Fig. 3 (A) Photomicrograph findings of bronchial lavage fluid from the right middle bronchus showed gram-positive and Ziehl-Neelsen-positive branching rods (Ziehl-Neelsen stain, \times 100). (B) Electron microscopy from a bronchial mucosal biopsy showed reversed orientation of the outer doublets with a loss of inner dynein arms (arrow) in the cilia.

同定に至らず、16S rRNA 遺伝子解析により *Nocardia asiatica* と同定された。薬剤感受性試験は施行していない。

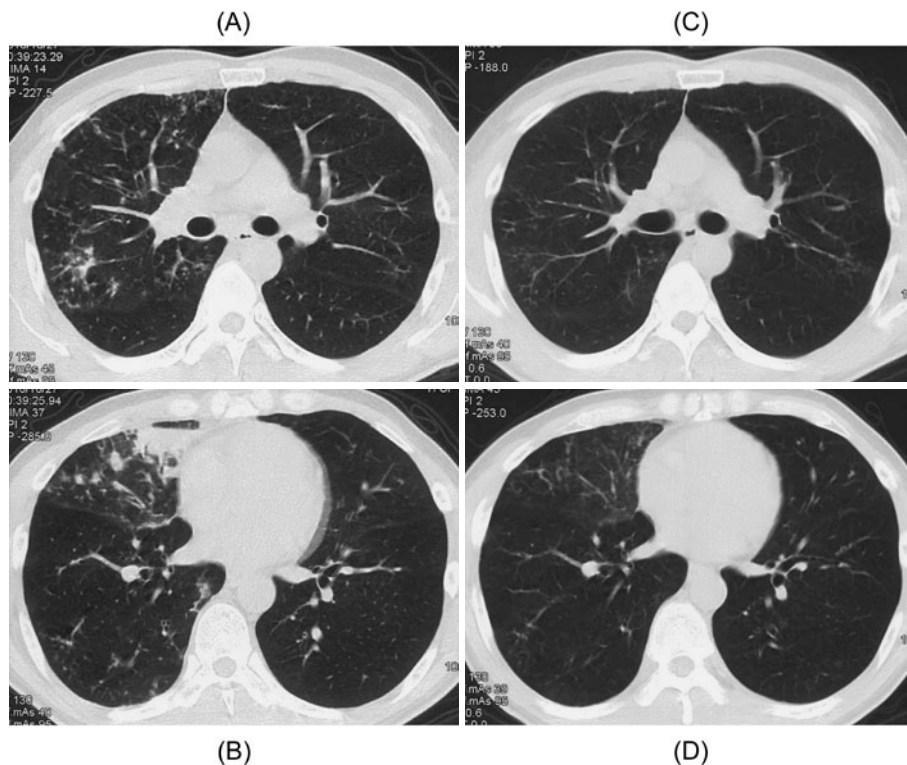


Fig. 2 (A, B) Chest CT scan on admission showed small nodular shadows with centrilobular distribution in the right upper lobe and consolidation in the right middle lobe. (C, D) Chest CT scan after 6 months of treatment showed an improvement of shadows.

肺ノカルジア症をきたしうる基礎疾患として、反復する中耳炎や肺炎、精子の運動不全による男性不妊の病歴と合わせ、PCDの存在が疑われた。気管支粘膜および鼻腔粘膜生検組織の電子顕微鏡検査を施行し、生検組織標本内で観察されたほとんどの線毛において周辺微小管の逆位およびinner dynein armの欠損が認められ (Fig. 3B)、PCDの確定診断となった。

肺ノカルジア症に対し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim) 合剤 (以下ST合剤, 6.0g/日) の投与を開始後、全身の皮疹が出現したため、休薬を余儀なくされた。イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin) およびアミカシン (amikacin) を一時的に投与した後にST合剤の減感作を行ったところ、6.0g/日まで増量後も皮疹の再燃は認められず、内服の継続が可能となった。また、PCDに対し有効な可能性を考慮しクラリスロマイシン (clarithromycin) 200mg/日も内服開始とした。その後、自覚症状、画像所見および炎症反応の改善が認められ (Fig. 2C, D)、治療開始から12ヶ月経過した時点でST合剤の投与を終了したが、その後再発を認めていない。

考 察

本症例で特記すべき点は、全身性免疫健全者に肺ノカルジア症が発症し、基礎疾患としてPCDの診断に至った点である。検索したかぎりでは、本症例のようにPCDに肺ノカルジア症を合併した報告は海外を含め認められなかった。PCDは線毛の超微構造の異常に基づく線毛の機能不全症で、気道系の防御機構として重要な粘液線毛輸送系が正常に機能できず、他の慢性肺疾患と同様に気道の局所自浄機能低下をきたし、肺ノカルジア症発症のリスク因子になったと考えられた。一方で、*Nocardia*の気道感染が線毛の構造異常を引き起こした可能性も考えられた。実際に、喫煙や慢性気管支炎やウイルス感染症等は後天的に線毛の構造異常を生ずるとされるが、二次性の場合には線毛の異常は局所的かつ可逆的であるとされ³⁾、本症例の粘膜生検検体からは気管支および鼻腔上皮粘膜ともに、ほとんどの線毛において構造異常が認められた。以上から二次的な異常ではなく、PCDによる異常とした。

本症例はPCDの診断後に少量のマクロライド系抗菌薬 (マクロライド) を導入した。PCDの治療として確立したものはないが、PCD例に対してマクロライド少

Table 2 Clinical characteristics of previous case reports in Japan

Case	Age/sex	Underlining condition	Diagnostic approach	Kind of <i>Nocardia</i> spp.	Therapy	Duration of therapy	Outcome	Ref. No.
1	72/ F	(-)	abscess drainage	<i>N. asteroides</i>	ST + MINO	6 months	improved	8)
2	75/ F	BE, NTM	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST	not described	improved	9)
3	51/ M	BE	bronchoscopy	<i>N. farcinica</i> + <i>N. cyriacigeorgica</i>	MINO	6 months	improved	10)
4	18/ M	(-)	lung biopsy (operation)	not identifiable	ST → MINO → MXFL	under treatment (> 3 months)	improved	11)
5	53/ F	DPB	bronchoscopy	<i>N. farcinica</i>	ST + LVFX	under treatment (> 7 months)	improved	12)
6	73/ M	gastric ulcer (partial gastric resection)	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST	under treatment (> 6 months)	improved	13)
7	68/ M	(-)	lung biopsy	not identifiable	IPM/CS + CLDM → ST → AMPC	5 months	improved	14)
8	76/ F	pneumoconiosis	craniectomy	<i>N. asteroides</i>	MEPM + ST → MEPM + CPFEX → ST	12 months	improved	15)
9	48/ M	(-)	craniectomy	not described	not described	not described	dead	16)
10	62/ F	(-)	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST + MINO	9 months	improved	17)
11	66/ F	BE	sputum culture	<i>N. otitidis-caviarum</i>	ST → CAM	under treatment (> 12 months)	improved	18)
12	74/ M	(-)	bronchoscopy	<i>N. otitidis-caviarum</i>	IPM/CS + MINO → ST → CAM + AMK	under treatment (> 10 months)	improved	19)
13	69/ M	(-)	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST	not described	improved	20)
14	49/ M	(-)	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST + IPM/CS	6 months	improved	21)
15	46/ M	hypertension	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST → operation	6 months	improved	22)
16	48/ F	BE, BL	lung biopsy	not identifiable	operation	(-)	improved	23)
17	52/ F	BE	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST	6 months	improved	24)
18	75/ M	DCM, MR	bronchoscopy	<i>N. asteroides</i>	ST	under treatment (> 2 months)	improved	25)
19	71/ M	(-)	percutaneous aspiration	<i>N. asteroides</i>	ST	6 months	improved	26)

BE, bronchiectasis; NTM, nontuberculous mycobacterium; DPB, diffuse panbronchiolitis; BL, broncholithiasis; DCM, dilated cardiomyopathy; MR, mitral regurgitation; ST, sulfamethoxazole trimethoprim; MINO, minocycline; MXFL, moxifloxacin; LVFX, levofloxacin; IPM/CS, imipenem/cilastatin; AMPC, ampicillin; MEPM, meropenem; CPFEX, ciprofloxacin; CAM, clarithromycin; AMK, amikacin.

量長期投与により臨床症状および血液ガス所見、画像所見、呼吸機能検査等の検査所見の改善が認められたとの報告もあり⁴⁾、びまん性汎細気管支炎と同様にPCD・CF・閉塞性細気管支炎などの炎症性気道疾患に対しても、マクロライドの免疫調節作用を介しての効果がある可能性が推測される。特に気管支拡張が進展する前の早期病態にマクロライドがより有効と考えられ、本症例においても効果が期待される。

本症例は気管支洗浄液から*N. asiatica*が検出されたが、近年、16S rRNA 遺伝子の解析に基づいた系統発生的な研究の進歩に伴い、これまで分類が曖昧であった菌種の中から新種が相次いで報告されており、本菌も2004年に報告された新種である⁵⁾。同菌による発症例の報告は限られており^{5)~7)}、現在のところ、他の菌種との病原

性や薬剤感受性の違いは明らかとなっていない。

肺ノカルジア症は免疫抑制状態における日和見感染症としての発症が一般的であり、日和見感染として発症した肺ノカルジア症は、診断および治療の遅れにより15~40%に血行性全身播種をきたし、脳膿瘍を生じた場合、死亡率34~42%と予後がきわめて不良であるとされる⁸⁾。一方で、慢性肺疾患を有する症例においては気道局所自浄機能低下から肺ノカルジア症を発症することは前述したが、健常人での発症の報告も散見される²⁾。これら全身性免疫正常者に起こる肺ノカルジア症の予後は、明らかでない。我が国で1990年以降に報告された、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の投与、糖尿病・肝硬変・担瘤状態などの全身性免疫不全状態のない全身性免疫健常人に発症した肺ノカルジア症19例 (Table 2) 中、肺に

基礎疾患をもつ症例が7例認められた。内訳は気管支拡張症5例、びまん性汎細気管支炎1例、塵肺症が1例であった。診断にはほとんどの症例で気管支鏡検査を要し、外科的肺生検を施行した症例も認められた。脳をはじめとした播種病巣をきたした症例は2例 (Table 2: Case 8, 9)、死亡例は1例のみであり、日和見感染としての肺ノカルジア症と比較し臨床像が異なり、比較的良好な予後を示す可能性があると考えられた。

PCDに合併した肺 *N. asiatica* 症の1例を報告した。他の慢性肺疾患と同様、PCDは粘液線毛輸送系の障害を介した気道局所自浄機能低下により、肺ノカルジア症のリスク因子となりうると考えられた。また肺に明らかな基礎疾患が認められない全身性免疫健全者に肺ノカルジア症が発症した場合、鑑別診断としてPCDを考慮すべきであり、特に中耳炎や不妊症の既往などが認められる場合は、積極的に上・下気道粘膜生検を試みるべきであると考えられる。

謝辞：稿を終えるにあたり、菌の同定をしていただいた千葉大学真菌医学研究センター 三上 囊名誉教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) Kageyama 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: 383-9.
- 2) Raquel MT, Rosario MV, Soledad RC, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; 12: 394-400.
- 3) Bertrand B, Collet S, Eloy P, et al. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 309-16.
- 4) Yoshioka D, Sakamoto N, Ishimatsu Y, et al. Primary ciliary dyskinesia that responded to long-term, low-dose clarithromycin. *Inter Med* 2010; 49: 1437-40.
- 5) Kageyama A, Poonwan N, Yazawa K, et al. *Nocardia asiatica* sp. nov., isolated from patients with nocardiosis in Japan and clinical specimens from Thailand. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 125-30.
- 6) Inoa E, Giannoni F, Lara B, et al. Isolation of *Nocardia asiatica* from cutaneous ulcers of a human immunodeficiency virus-infected patient in Italy. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2088-9.
- 7) Matsumoto T, Shimizu T, Aoshima Y, et al. Endobronchial hamartoma with obstructive pneumonia due to *Nocardia asiatica*. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 141-4.
- 8) 松田英祐, 岡部和倫, 八木隆治, 他. 再燃時に縦隔膿瘍を形成した肺ノカルジア症の1例. *日臨外会誌* 2008; 69: 1647-50.
- 9) 廣津 周, 松尾 愛, 梅澤弘毅, 他. 気管支拡張症に合併した肺ノカルジア症の1例. *県西部浜松医療七学誌* 2010; 4: 38-41.
- 10) 田中健之, 黒木麗喜, 石田正之, 他. 2菌種 (*N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*) が同定された肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 647-51.
- 11) 北村淳史, 櫻井隆之, 富田和宏, 他. モキシフロキサシン投与により肺内多発結節影の縮小を認めた肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 537-42.
- 12) 勝城裕子, 元石 充, 土屋美知子, 他. びまん性汎細気管支炎に合併した肺 nocardia 症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 291-5.
- 13) 工藤恭子, 池亀 聡, 猪島一朗, 他. 咯血後5年の経過を経て診断に至った肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 952-956.
- 14) 有富 聡, 菊川佳敬, 重松良典, 他. 肺ノカルジア症の2例. *天草医学会誌* 2006; 20: 15-20.
- 15) 中村茂樹, 三原 智, 一ツ松勤, 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.
- 16) Koizumi K, Akutsu T, Nakajima F, et al. A case of brainstem abscess due to *Nocardia* in a healthy 48-year-old man. *Kitasato Med J* 2006; 36: 24-6.
- 17) 森田博紀, 鳥居正芳, 横山多佳子, 他. 気管支内腔にポリープ様病変がみられた肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 893-6.
- 18) 利根淳仁, 松尾圭祐, 渡辺洋一, 他. 気管支拡張症に合併した *Nocardia otitis-caviarum* による肺ノカルジア症の1例. *日内会誌* 2002; 10: 3037-9.
- 19) 松尾 潔, 竹内仁志, 河田典子, 他. *Nocardia otitidis-caviarum* による肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 844-9.
- 20) 渡邊友宏, 染谷賢俊, 園田比敏雅, 他. 細胞診による感染症診断へのアプローチ—肺ノカルジア症について—. *日臨細胞会九州会誌* 1998; 29: 101-5.
- 21) 北室真人, 市川和加, 仁井昌彦, 他. 健常者に発症し比較的急性の経過をとった肺ノカルジア症の1例. *香川内科医会誌* 1998; 34: 56-60.
- 22) 赤川志のぶ, 蛇沢 晶, 戸倉春美, 他. 気管支内ポリープ様病変が認められた菌球形形成性肺ノカルジア症の1例. *日胸疾患会誌* 1997; 35: 878-2.
- 23) 原口秀司, 小泉 潔, 秋山博彦, 他. 肺ノカルジア症の合併が疑われた気管支結石症の1手術例. *日呼吸外会誌* 1997; 11: 95-9.
- 24) 加藤正一. BAL が診断, 治療効果判定に有効であった気管支拡張症に合併した肺ノカルジア症の1例. *気管支学* 1996; 18: 590-3.

- 25) 中川義久, 福島敬和, 坂田哲宣, 他. 健常成人に発症し, 好酸球増多症を呈した慢性肺ノカルジア症の1例. 日胸疾患会誌 1996; 8: 916-20.
- 26) 中原保治, 中原由紀子, 池上裕美子, 他. 経皮的穿刺吸引にて診断した肺ノカルジア症の1例. 日胸疾患会誌 1990; 28: 651-5.

Abstract

Pulmonary nocardiosis induced by *Nocardia asiatica* in a patient with primary ciliary dyskinesia

Toru Tanaka, Yoshiya Tsunoda, Shin-yuan Lin, Yohei Yatagai, Akimasa Sekine and Takefumi Saito
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital

A 47-year-old man presented at our hospital with dry cough and an abnormal shadow on his chest X-ray. He was diagnosed with pulmonary nocardiosis after the detection of *Nocardia* spp. in bronchial lavage fluid. The species was identified as *Nocardia asiatica* by 16S rRNA gene-sequencing analysis. His condition was successfully treated with sulfamethoxazole trimethoprim. Because he had a history of male sterility resulting from sperm dysmotility and repeated episodes of tympanitis and bronchopneumonia, he was thought to have primary ciliary dyskinesia (PCD). Therefore a bronchial mucosa sample obtained by biopsy was analyzed by electron microscopy, and a diagnosis of PCD was confirmed. The findings of this case indicate that an abnormal mucociliary transport system may lead to the development of pulmonary nocardiosis, also that PCD should be considered as an underlying condition in an immunocompetent patient with pulmonary nocardiosis, which may have better prognoses in immunocompetent patients than in immunocompromised patients.