

●症 例

関節リウマチの治療中に合併した播種性ノカルジア症の1例

緒方 大聡 今永 知俊 田原 正浩 森脇 篤史

要旨：症例は59歳，男性．関節リウマチ，間質性肺炎に対してプレドニゾロン，サラゾスルファピリジン，タクロリムスを投与中であった．入院12日前に湿性咳嗽が出現し，近医で胸部異常影を指摘され当院紹介．入院時，人工呼吸管理を要する著明な低酸素血症を認め，18時間後に死亡した．病理解剖で両肺，両腎，肝，骨に *Nocardia* 属細菌による化膿性壊死性肉芽腫性病変を認め，経気道感染を契機とした播種性ノカルジア症と診断した．免疫低下状態では，肺ノカルジア症は急速に全身へ播種することがある．

キーワード：肺ノカルジア症，播種性ノカルジア症，*Nocardia brasiliensis*，*Nocardia veterana*，
関節リウマチ

Pulmonary nocardiosis, Disseminated nocardiosis, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia veterana*,
Rheumatoid arthritis

緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) に対して免疫抑制剤を投与中に人工呼吸管理を要する急性呼吸不全を合併して死亡し，病理解剖の結果，播種性ノカルジア症と診断した1例を経験した．薬剤感受性による簡易同定¹⁾で *Nocardia brasiliensis* が疑われたが，のちにホルマリン固定した剖検肺で行った16S ribosomal RNA 遺伝子検索で *Nocardia veterana* が最も有力と考えられた．いずれの菌種においても，検索しえたかぎりでは重篤な呼吸不全の症例報告は非常に少なく，貴重な症例として報告する．

症 例

患者：59歳，男性．

主訴：湿性咳嗽，胸痛，呼吸困難感．

現病歴：7年前に近医でRAと診断され，6年前よりプレドニゾロン (prednisolone)，サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) が開始され，2年前にメトトレキサート (methotrexate: MTX) が開始された．4ヶ月前に間質性肺炎を合併し，MTX がタクロリムス (tacrolimus) に変更された．スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim: ST) の予防投

与は受けていなかった．12日前より湿性咳嗽が持続し，5日前に前医を受診したところ胸部X線撮影で右上肺野に浸潤影を指摘された．入院前日より胸痛と呼吸困難感が出現し，精査加療目的で当科紹介入院となった．

既往歴：特記すべき事項なし．

生活歴：喫煙20本/日×20年，40歳時に禁煙．飲酒なし．アレルギーなし．

初診時身体所見：身長165cm，体重50.7kg．体温36.7℃，脈拍121/min・整，血圧74/53mmHg，呼吸数30/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 88% (O₂ 15L/min)．頭頸部眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし．胸部心音正常，心雑音なし，呼吸音は両側下胸部で湿性ラ音を聴取．

検査所見 (Table 1)：C反応性蛋白 (CRP) 28.2mg/dl と炎症反応が亢進し，低アルブミン血症，軽度の肝障害，血液凝固異常を認めた．動脈血液ガス分析ではO₂ 15L/min投与下でPaO₂ 60.8 Torr と著明な低酸素血症を認めた．入院5日前に前医で採取された喀痰より *Nocardia* 属細菌が検出された．

画像所見：入院5日前の胸部X線 (Fig. 1a) で認められた右上肺野のconsolidationは空洞形成し，両下肺野に広汎な粒状網状影が出現した (Fig. 1b)．胸部単純CTではランダムに分布する粒状影が認められた．また，右肺上葉には空洞性変化を伴ったconsolidation，さらに両肺下葉を中心にすりガラス影やconsolidation，気管支血管束肥厚，小葉間隔壁および葉間胸膜の肥厚が認められた (Fig. 2)．

臨床経過：入院時，著明な低酸素血症と急性循環不全

連絡先：緒方 大聡

〒805-8508 福岡県北九州市八幡東区春の町1-1-1

製鉄記念八幡病院呼吸器内科

(E-mail: md105020@gmail.com)

(Received 9 Jun 2015/Accepted 13 Oct 2015)



Fig. 1 (a) Chest X-ray on 5 days before admission showed infiltration in the right upper lung field. (b) Chest X-ray on admission showed diffuse consolidation in the bilateral lower lung fields, and cavitation occurred inside the infiltration.

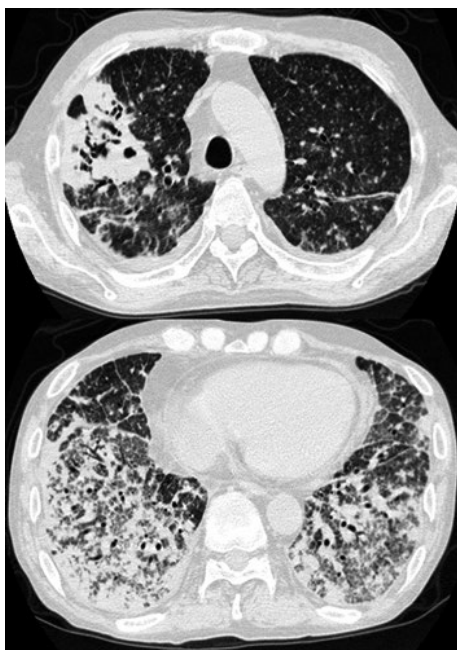


Fig. 2 Chest simple CT scans on admission revealed consolidation with cavitary lesions in the right upper lobe and randomly distributed small nodules. Moreover, they showed diffuse ground-glass opacity, consolidation, peribronchovascular interstitial thickening, and interlobular septal thickening.

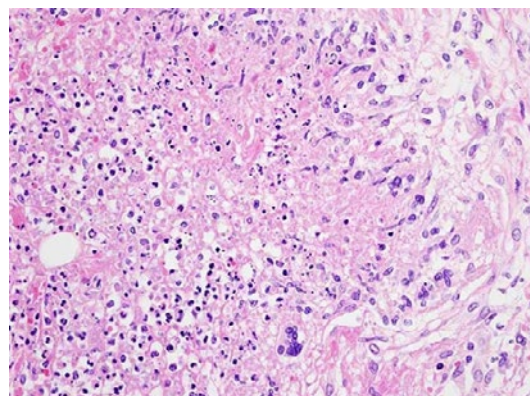


Fig. 3 Right lower lobe obtained at autopsy examination. Microscopically, many purulent necrotizing granulomas were seen (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

を認めた。ただちに人工呼吸管理を開始し、急性循環不全に対して大量補液を施行した。前医より喀痰で *Nocardia* 属細菌を検出したとの連絡を受け、イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS) 1.5 g/日、アミカシン (amikacin : AMK) 500 mg/日を投与した。また、ARDS に対する治療として、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 125 mg/日、シベレスタット

(sivelestat) 投与を開始した。しかし治療への反応性に乏しく、入院後 18 時間で死亡した。剖検では、両肺、両腎、肝、骨に多数の化膿性壊死性肉芽腫性病変を認め (Fig. 3)、各検体の培養で *Nocardia* 属細菌が検出された。皮膚病変はなく、同菌の経気道感染を契機に播種性に行進した内臓ノカルジア症と診断した。同菌はイミペネム (imipenem : IPM)、カナマイシン (kanamycin : KM) に耐性を示し (Table 1)、薬剤感受性による簡易同定¹⁾で *N. brasiliensis* に該当したが、長く保存したホルマリン固定の剖検肺標本での 16S ribosomal RNA 遺伝子検索を千葉大学真菌医学センターに依頼したところ、*N. veterana* 基準株 (AY756566) との相同性が 93% と最も高かった。なお、入院時の血清 β -D-グルカン値が軽度高値であったが、培養で真菌をはじめ他の病原微生物は検出されなかった。

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas					
WBC	4,900/ μ l	TP	4.7 g/dl	(O ₂ reservoir mask 15 L/min)					
Neut	40.0%	Alb	1.8 g/dl	pH	7.428				
Lym	53.0%	T-Bil	0.6 mg/dl	PaCO ₂	30 Torr				
Mono	2.0%	AST	20 IU/L	PaO ₂	60.8 Torr				
Eos	3.0%	ALT	51 IU/L	HCO ₃ ⁻	19.9 mmol/L				
Baso	1.0%	LDH	337 IU/L	BE	-4.0 mmol/L				
RBC	471 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	310 IU/L	Antimicrobial susceptibility of <i>Nocardia</i> sp. isolated from sputum					
Hb	13.0 g/dl	GTP	69 IU/L						
Ht	39.8%	BUN	28.4 mg/dl						
Plt	20.2 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.8 mg/dl						
Coagulation		T-Chol	108 mg/dl			Antibiotic agent	Susceptibility		
		APTT	34.7 s			TG	79 mg/dl	ABPC	R
		PT%	57.4%			Glu	147 mg/dl	PIPC	R
		PT-INR	1.29			Na	137 mEq/L	CEZ	R
		Fib	1,101 mg/dl			K	4.9 mEq/L	CMZ	R
		FDP	4.4 μ g/ml			K	4.9 mEq/L	CAZ	R
		D-dimer	1.4 μ g/ml	Cl	99 mEq/L	CTX	S		
		Serology				IPM	R		
						CRP	28.2 mg/dl	GM	S
						β -D-glucan	29.1 pg/ml	MINO	S
						LVFX	S		
				ST	S				
				CAM	R				
				KM	R				
				TOB	S				

ABPC, ampicillin; PIPC, piperacillin; CEZ, cefazolin; CMZ, cefmetazole; CAZ, ceftazidime; CTX, cefotaxime; GM, gentamicin; MINO, minocycline; LVFX, levofloxacin; CAM, clarithromycin; TOB, tobramycin.

考 察

播種性ノカルジア症の発症リスク因子には、肺疾患の存在、ステロイドや免疫抑制剤の投与が挙げられ²⁾、本例はRAを基礎疾患に有し、上記因子も満たす。しかしRA患者での肺ノカルジア症の報告は国内では4例のみと少ない^{3)~6)}。本例を含めた計5例はいずれも50歳以上で、ステロイドと免疫抑制剤が併用されており、1例を除いて7年以上のRA長期罹患歴を認めた。肺疾患合併例は本例のみであった。

*Nocardia*属細菌の菌種同定には16S ribosomal RNA遺伝子検索が有用であり²⁾、薬剤感受性による簡易同定と結果が異なりうる⁷⁾。本例では薬剤感受性から*N. brasiliensis*が疑われ、16S ribosomal RNA遺伝子解析では*N. veterana*が考えられた。*N. brasiliensis*は健常者における皮膚ノカルジア症での報告が多く²⁾、同菌感染54例の後方視的検討で肺感染症は2例にすぎず播種症例は皆無であったとする報告がある⁸⁾。一方、*N. veterana*の経気道感染の報告は国内外合わせて12例あるが⁵⁾ (Table 2)^{7)9)~14)}、重症急性呼吸不全の報告は1例のみで¹⁴⁾、ヒト免疫不全ウイルス感染例で本例同様に易感染性宿主であった。大半が臓器移植後、白血病、膠原病などimmu-

nocompromisedで、うち4例にサイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)、真菌といった肺混合感染を認めたが、本例では*Nocardia*属細菌以外の原因微生物は同定されなかった。

長期間ホルマリン固定した標本ではDNAの断片化が亢進し遺伝子の増幅が困難となるため¹⁵⁾、今回*N. veterana*と断定することは難しいと考えるが、簡易同定と結果が乖離し16S ribosomal RNA遺伝子検索の重要性を実感した。本例の薬剤感受性はIPM、アンピシリン(ampicillin)、クラリスロマイシン(clarithromycin)耐性であった点で*N. veterana*の既報²⁾と異なるが、薬剤感受性に差異があることは珍しくない⁷⁾。

本例では入院時に循環不全を認め、循環動態の改善をもって速やかに経腸栄養およびST投与を開始することとし、初期抗菌薬として点滴静注製剤のIPM/CS、AMKを開始した。しかし循環動態の改善およびST投与開始を達成できず入院後18時間で死亡した。播種性ノカルジア症に対するエンピリックな治療はST、IPM、AMKの3剤併用が推奨されるが²⁾、本例は治療開始後1日以内で死に至っており、抗菌薬加療による救命の可能性は限りなく低かったと言わざるをえない。

Immunocompromised hostにおいては播種性ノカル

Table 2 Summary table of published cases of *N. veterana* pulmonary infection

Author	Age	Sex	Underlying disease and concurrent infections	Systemic steroid use	<i>N. veterana</i> infection site	Treatment of <i>N. veterana</i> infection	<i>N. veterana</i> infection outcome	Reference
Gurtler V, et al.	70	M	NA	NA	localized	NA	NA	9)
Pottumarthy S, et al.	47	M	liver transplantation, CMV	Yes	localized	sulfamethoxazole-tri methoprim	Resolved	10)
Pottumarthy S, et al.	43	F	SLE	Yes	localized	sulfamethoxazole-tri methoprim	Resolved	10)
Pottumarthy S, et al.	67	F	bronchiectasis	No	localized	minocycline, amoxicillin, azithromycin	Improved	10)
Conville PS, et al.	24	M	X-linked chronic granulomatous disease	No	localized	ceftriaxone, amikacin, trimethoprim	Improved	11)
Conville PS, et al.	63	M	lung transplantation, IPA	Yes	localized	sulfamethoxazole-tri methoprim	Improved	11)
Ansari SR, et al.	58	M	CLL, NSCLC, <i>N. nova</i> , <i>A. fumigatus</i> , CMV	Yes	disseminated	sulfamethoxazole-tri methoprim, tazobactam/piperacillin, azithromycin	Resolved	12)
Minero MV, et al.	59	M	liver transplantation	Yes	localized	imipenem, sulfamethoxazole	Resolved	7)
Minero MV, et al.	40	F	HIV	Yes	localized	sulfamethoxazole	Resolved	7)
Minero MV, et al.	54	M	heart transplantation	Yes	localized	sulfamethoxazole, meropenem, amikacin	Resolved	7)
Sato M, et al.	74	M	CLL	NA	localized	sulfamethoxazole-tri methoprim, imipenem/cilastatin	Resolved	13)
Liu WL, et al.	30	M	HIV, PCP	No	disseminated	sulfamethoxazole-tri methoprim, moxifloxacin, clarithromycin, imipenem	Improved	14)

N., *Nocardia*; *A.*, *Aspergillus*; SLE, systemic lupus erythematosus; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; CLL, chronic lymphocytic leukemia; NSCLC, non-small cell lung cancer; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia.

ジア症への進展も考慮した対応が必要である。

謝辞：病理診断にご協力いただきました当院病理診断科 金城 満先生，下釜達朗先生，ならびに菌種同定にご協力いただきまし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。

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) 矢沢勝清, 他. ノカルジアの検査法. 検査と技術 2001; 29: 111-9.
- 2) Brown-Elliott BA, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 259-82.
- 3) 宇都宮加奈, 他. *Nocardia farcinica* による肺ノカルジア症の一例. 甲南病医誌 2013; 30: 52-5.
- 4) 柳井 亮, 他. 生物学的製剤使用中にノカルジア肺

炎をきたしたRAの一例. 関東リウマチ 2012; 45: 8-15.

- 5) 吉原良祐, 他. エタネルセプト使用中に肺ノカルジア症を発症した関節リウマチ合併血液透析患者の1例. 日透析医学会誌 2010; 43: 341-6.
- 6) 有富 聡, 他. 肺ノカルジア症の2例. 天草医会誌 2006; 20: 15-20.
- 7) Minero MV, et al. Nocardiosis at the turn of the century. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 250-61.
- 8) Tan CK, et al. Clinical and microbiological characteristics of Nocardiosis including those caused by emerging *Nocardia* species in Taiwan, 1998-2008. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 966-72.
- 9) Gurtler V, et al. *Nocardia veterana* sp. nov., isolated from human bronchial lavage. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 933-6.
- 10) Pottumarthy S, et al. *Nocardia veterana*, a new emerging pathogen. J Clin Microbiol 2003; 41: 1705-9.
- 11) Conville PS, et al. *Nocardia veterana* as a pathogen

- in North American patients. J Clin Microbiol 2003; 41: 2560-8.
- 12) Ansari SR, et al. Nocardia veterana bloodstream infection in a patient with cancer and a summary of reported cases. Int J Infect Dis 2006; 10: 483-6.
- 13) 佐藤万里, 他. 当センターで分離された *Nocardia veterana* による放射菌症の1例. 千臨技会誌 2013; 117: 31-4.
- 14) Liu WL, et al. Bacteremic pneumonia caused by *Nocardia veterana* in an HIV-infected patient. Int J Infect Dis 2011; 15: e430-2.
- 15) 渋谷和俊. 遺伝子解析を用いた真菌症の病理診断法. 千葉大学真菌医学研究センター報告 2008; 12: 62-5.

Abstract

A case of disseminated nocardiosis with rheumatoid arthritis

Hiroaki Ogata, Tomotoshi Imanaga, Masahiro Tahara and Atsushi Moriwaki
Department of Respiratory Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital

A 59-year-old male with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease had been treated with prednisolone, salazosulfapyridine, and tacrolimus. He had had a productive cough 12 days before admission and was referred to our hospital because of an abnormal shadow on his chest X-ray. On the admission day, he complained of severe respiratory distress, and the analysis of arterial blood gases showed marked hypoxemia. Chest computed tomography showed consolidation with cavitory lesions in the right upper lobe and randomly distributed small nodules. He had required mechanical ventilation immediately, and had received antibiotics, methylprednisolone, and sivelestat. Nevertheless, he died 18 hours later. A postmortal autopsy revealed purulent necrotizing granulomas, from which *Nocardia* sp. was cultured, in both lungs, both kidneys, liver, and bone, so we diagnosed disseminated nocardiosis as a result of pulmonary *Nocardia* infection. Although it is very rare, pulmonary nocardiosis can disseminate rapidly when a patient is immunocompromised.