

●症 例

気管支拡張症に合併した *Nocardia abscessus* による肺ノカルジア症例

杉野 安輝^a 滝 俊一^a 三田 亮^a
木村 元宏^a 高木 康之^a 加藤 早紀^b

要旨：症例は66歳、女性。気管支拡張症の通院中に発熱と血痰で受診。胸部単純CTで気管支拡張所見と右下葉の多発空洞影、両肺野の小葉中心性粒状影を認めた。喀痰培養にて *Nocardia* sp. が3回検出され、肺ノカルジア症と診断。初期治療のメロペネムからST合剤に切り替え、症状、白血球数、CRP、胸部画像所見は改善した。*Nocardia* 菌種は16S rRNA 遺伝子解析にて *Nocardia abscessus* と同定された。今後、我が国においても肺ノカルジア症の病原体として *N. abscessus* を考慮する必要がある。

キーワード：気管支拡張症、肺ノカルジア症、*Nocardia abscessus*、16S rRNA、薬剤感受性
Bronchiectasis, Pulmonary nocardiosis, *Nocardia abscessus*, 16S rRNA,
Antimicrobial susceptibilities

緒 言

肺ノカルジア症は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制治療例、糖尿病、AIDSなどの全身性免疫不全の患者に日和見感染症として発症することが知られている¹⁾。また、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）や気管支拡張症など肺局所の感染防御機能が低下した呼吸器疾患においても肺ノカルジア症が報告されている²⁾。*Nocardia abscessus* は2000年にYassinら³⁾が報告した菌種で、日本では2004年に初めて人体と土壌から分離同定された⁴⁾。*N. abscessus* による肺ノカルジア症の報告は国内外ともに少ない。今回我々は、気管支拡張症に合併した *N. abscessus* 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

患者：66歳、女性。
主訴：発熱、血痰。
既往歴：複数回の肺炎入院歴あり。
喫煙歴：なし、飲酒歴：なし、ペット飼育歴：なし、
職業：主婦。

現病歴：1998年より気管支拡張症で当科通院。2008年4月からは他院にて非結核性抗酸菌症の臨床診断で、クラリスロマイシン（clarithromycin）、リファンピシン（rifampicin）、エタンブトール（ethambutol）、モキシフロキサシン（moxifloxacin）の投薬を受けていた。非結核性抗酸菌の検出歴はなかった。2013年6月に発熱と血痰にて当科受診。精査・加療目的で入院となった。

入院時現症：身長152.0 cm、体重32.7 kg、body mass index (BMI)：14.2 kg/m²、意識清明、体温37.2℃、血圧104/55 mmHg、脈拍85回/min、SpO₂ 95%（室内気）、眼瞼・眼球結膜に貧血・黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心雑音なし、呼吸音は両側下背部にcoarse cracklesを聴取した。腹部および神経学的所見に異常はなかった。

入院時血液検査所見は、白血球数の増加とC反応性蛋白（CRP）の上昇以外に特記すべき異常を認めなかった（表1）。

画像所見：入院時の胸部X線写真にて右中肺野に多発空洞陰影と両中下肺野に粒状影を認めた。胸部単純CT（図1）では右中葉と左下葉の気管支拡張部位の壁肥厚と右下葉に多発空洞影、両肺野びまん性に小葉中心性粒状影を認めた。これらの陰影は非結核性抗酸菌に対する治療に反応せず、経年的に増悪傾向であった。

入院後経過：気管支拡張症の細菌性二次感染が疑われたため、メロペネム（meropenem）1.5 g/dayにて初期抗菌化学療法を開始した。その後、第3病日には解熱が得られ、胸部X線所見、白血球数とCRPの改善を認めた。入院20日前の外來で採取した喀痰から *Nocardia* sp. を疑うグラム陽性の分枝状桿菌が2回検出され（図

連絡先：杉野 安輝
〒471-8513 愛知県豊田市平和町1-1

^a トヨタ記念病院呼吸器科

^b 同 内科

(E-mail: yasuteru_sugino@mail.toyota.co.jp)

(Received 26 Aug 2015/Accepted 22 Oct 2015)

表1 入院時検査所見

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	11,400/ μ l	AST	13 U/L	CRP	7.2 mg/dl
Neu	85.8%	ALT	7 U/L	IgG	1,538 mg/dl
Lym	9.4%	LD	142 U/L	IgA	336 mg/dl
Mon	4.1%	TP	7.3 g/dl	IgM	138 mg/dl
Eos	0%	Alb	3.8 g/dl	β -D-glucan	<5.0 pg/ml
Bas	0.7%	BUN	7 mg/dl	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
RBC	476×10^4 / μ l	Cr	0.39 mg/dl	<i>Cryptococcus</i> antigen	(-)
Hb	13.9 g/dl	Na	136 mmol/L	Anti-GPL core antibody for MAC	0.57 U/ml
Ht	41.5%	K	4.2 mmol/L	HTLV-1 antibody	(-)
Plt	31×10^4 / μ l	Cl	100 mmol/L	Urinary antigen test	
		Glu	83 mg/dl	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
		HbA1c	5.4%	<i>Legionella pneumophila</i>	(-)
		KL-6	396 U/ml	Sputum	
				Culture	<i>Nocardia</i> sp.
				Acid fast bacteria smear	(-)

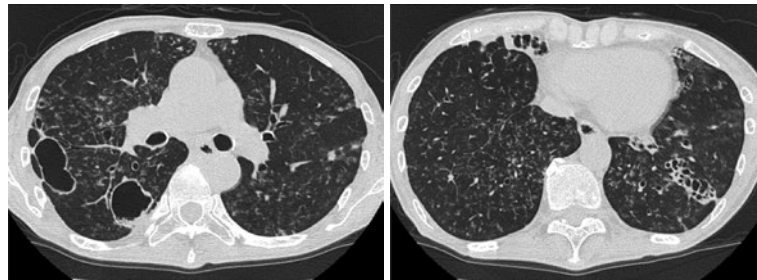


図1 入院時の胸部単純CT。右中葉と左下葉の気管支拡張部位の壁肥厚と右下葉に多発空洞影，両肺野びまん性に小葉中心性粒状影を認めた。

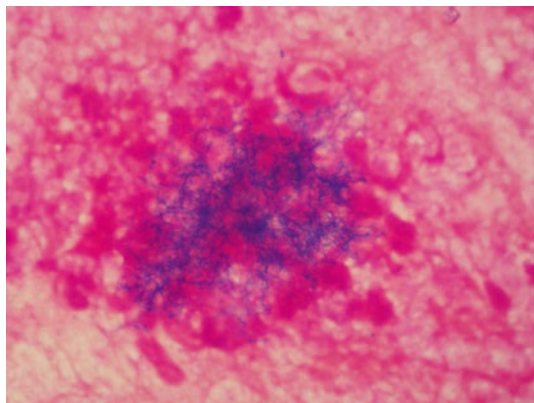


図2 喀痰グラム染色にて、*Nocardia* sp.を疑うグラム陽性の分枝状桿菌を認めた。

2). 培養検査にて第7病日に *Nocardia* sp. と判明した。入院時の喀痰培養検査でも *Nocardia* sp. が1回検出された。一般細菌や抗酸菌は検出されなかった。肺ノカルジア症と診断し、第10病日にメロペネムを終了。第11病日からST合剤 [スルファメトキサゾール (sulfamethox-

azole) 1,600 mg/day, トリメトプリム (trimethoprim) 320 mg/day] を開始した。ST合剤による副作用は認められなかった。胸部X線所見の改善、白血球数の正常化とCRPの陰性化を認めたため、第26病日に退院となった。退院後もST合剤の内服を継続した。半年後の胸部単純CTでは右下葉空洞壁の非薄化、気管支拡張部位の壁肥厚所見と小葉中心性粒状影の改善を認めた(図3)。その後も再発はないが、薄壁空洞影の残存と再発を心配する患者の強い希望もあり、治療後2年の現在もST合剤を継続中である。

千葉大学真菌医学研究センターに検体を依頼し、16S rRNA 遺伝子解析にて菌種は *N. abscessus* と同定された。薬剤感受性試験では、シプロフロキサシン (ciprofloxacin) とクラリスロマイシン、エリスロマイシン (erythromycin) は耐性であったが、本症例で使用したメロペネムと同じカルバペネム系薬剤のイミペネム (imipenem) やST合剤の薬剤感受性は感性であった(表2)。

考 察

Nocardia は放線菌目 *Nocardia* 科に属する好気性グラ

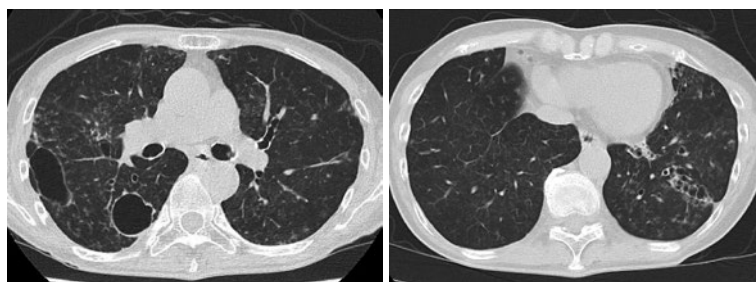


図3 ST合剤治療半年後の胸部単純CT。右下葉空洞壁の菲薄化，気管支拡張部位の壁肥厚所見と小葉中心性粒状影の改善を認めた。

表2 *N. abscessus* の薬剤感受性

Antibiotics*	MICs (mg/ml)	CLSI M24-A <i>Nocardia</i> ; approved standard		Resistant
		MIC (mg/ml) for category		
		Susceptible	Intermediate	
AMK	<0.5	≤8	—	≥16
ACV	<1/0.5	≤8/4	16/8	≥32/16
CTRX	<2	≤8	16~32	≥64
CPFX	4	≤1	2	≥4
IPM	4	≤4	8	≥16
LZD	<1	≤8	—	—
MINO	<0.25	≤1	2~4	≥8
ST	9.5/0.5	≤38/2	—	≥76/4
TOB	<0.5	≤4	8	≥16
CTX	<2	≤8	16~32	≥64
CFPM	4	≤8	16	≥32
DOXY	<0.25	≤1	2~4	≥8
GM	<0.5	≤4	8	≥16
ABPC	4	—	—	—
CAM	8	≤2	4	≥8
EM	>2	—	—	—

*AMK : amikacin, ACV : amoxicillin/clavulanate, CTRX : ceftriaxone, CPFX : ciprofloxacin; IPM : imipenem, LZD : linezolid, MINO : minocycline, ST : sulfamethoxazole-trimethoprim, TOB : tobramycin, CTX : cefotaxime, CFPM : cefepime, DOXY : doxycycline, GM : gentamicin, ABPC : ampicillin, CAM : clarithromycin, EM : erythromycin.

ム陽性桿菌で，土壤中に広く分布し，肺や皮膚に慢性・亜急性の感染症を引き起こす。近年の医療技術の進歩に伴い臓器移植や造血幹細胞移植などの易感染性宿主が増加し，肺ノカルジア症による日和見感染症は増加傾向である⁵⁾。ノカルジア症の原因菌種としてこれまで *N. asteroides* グループが多くを占めてきたが，16S rRNA 遺伝子解析による分子生物学的な菌種分類と系統解析が行われた結果，新種の存在が明らかとなってきた⁵⁾。

N. abscessus は，2000年に Yassin ら³⁾が世界で初めて報告した *Nocardia* 菌種であり，日本では2004年に Kageyama ら⁴⁾によって人体と土壤から分離同定された。ヒトにおける *N. abscessus* 感染症は，心内膜炎⁶⁾や皮膚・軟部組織感染症⁷⁾などが海外で少数報告されている。Pacheco ら⁸⁾は58歳の AIDS 患者に発症した *N. abscessus*

による肺炎症例を報告しており，本邦例も関節リウマチや全身性エリテマトーデス，AIDS などの全身性免疫低下を有する症例であった⁴⁾。

本症例は，気管支拡張症を有する患者に *N. abscessus* による肺ノカルジア症を合併した1例であった。全身性免疫不全がなくとも肺局所の感染防御能が低下した症例は，他の *Nocardia* 菌種と同様，*N. abscessus* による呼吸器感染症の発症危険因子と考えられる²⁾。本症例の *N. abscessus* は，喀痰からの分離同定であり，コロニーシジョンとの鑑別を要したが，治療前に3回検出された *N. abscessus* が治療後は検出されなくなり，単純CT所見で非結核性抗酸菌症と考えられていた多発空洞影や小葉中心性粒状影がメロペネムと ST 合剤の治療で改善したことより，*N. abscessus* による肺ノカルジア症と診断した。

肺ノカルジア症の画像所見としては、結節影や空洞を有する腫瘤影、浸潤影が一般的であるが²⁾、小葉中心性粒状影を呈する症例も報告されている⁹⁾。空洞性病変を有するノカルジア症例では、気管支壁の肥厚を伴う小葉中心性粒状影を特徴とする経気道散布が生じうる¹⁰⁾。小葉中心性粒状影を呈する疾患の鑑別として、*N. abscessus* を含めた肺ノカルジア症も考慮する必要がある。

ノカルジア症の予後については、*N. abscessus* と *N. farcinica* 感染症の死亡率が他の *Nocardia* 菌種より高いとする報告¹¹⁾もあるが、基礎疾患や宿主の免疫不全状態もさまざまであるため一定の見解はない。ノカルジア感染症治療の第一選択薬剤である ST 合剤に対する薬剤感受性については、近年耐性化が懸念されており、その耐性率は *Nocardia* 菌種や地理的分布で異なる。菌種別では *N. farcinica* の耐性化が進んでおり、耐性率は 80%¹²⁾ や 58%¹³⁾ の報告がある。*N. abscessus* の ST 合剤耐性率は、米国で 33%¹²⁾、スペインでは 0%¹³⁾ と地域差があるが、我が国における耐性率は不明である。Brown-Elliott ら¹⁴⁾は、*N. abscessus* の薬剤感受性パターンは、アンピシリン、アモキシシリンクラブラン酸、セフトリアキソン、リネゾリド、アミカシンには感性だが、メロペネム、シプロフロキサシンやクラリスロマイシンには耐性を示すとしている。ST 合剤の薬剤感受性試験には再現性の問題も指摘されているが¹⁵⁾、肺ノカルジア症の死亡危険因子について Kurahara ら²⁾は多変量解析を行い、ST 合剤の薬剤耐性をあげている。本症例では、16S rRNA 遺伝子解析により *N. abscessus* が同定され、その薬剤感受性をもとに ST 合剤治療を継続した結果、臨床的にも奏効が得られた。今後は我が国においても、ノカルジア症の病原体として *N. abscessus* を考慮するとともに、16S rRNA 遺伝子解析を用いた菌種同定による症例集積で、本症の臨床的特徴や *N. abscessus* の薬剤耐性状況を明らかにしていく必要がある。

謝辞： *Nocardia* 菌種の同定と薬剤感受性試験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 矢口貴志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) Ambrosioni J, et al. Nocardiosis: updated clinical re-

view and experience at a tertiary center. *Infection* 2010; 38: 89-97.

- 2) Kurahara Y, et al. Pulmonary nocardiosis: A clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig* 2014; 52: 160-6.
- 3) Yassin AF, et al. *Nocardia abscessus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50: 1487-93.
- 4) Kageyama A, et al. First Isolates of *Nocardia abscessus* from Humans and Soil in Japan. *Jpn J Med Mycol* 2004; 45: 17-21.
- 5) Kageyama A, 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.
- 6) Wellinghausen N, et al. Expanded spectrum of *Nocardia* species causing clinical nocardiosis detected by molecular methods. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 277-82.
- 7) Horré R, et al. Mycetoma due to *Pseudallescheria boydii* and co-isolation of *Nocardia abscessus* in a patient injured in road accident. *Med Mycol* 2002; 40: 525-7.
- 8) Pacheco JM, et al. A curious cause of cavitations: *Nocardia pneumonia*. *Am J Med* 2014; 127: 936-8.
- 9) 原可奈子, 他. 気管支洗浄液の 16S ribosomal RNA 遺伝子検索で診断に至った *Nocardia abscessus* による肺ノカルジア症の 1 例. *気管支学* 2012; 34: 428-32.
- 10) Kanne JP, et al. CT findings of pulmonary nocardiosis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W266-72.
- 11) Muñoz J, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbiol* 2007; 56: 545-50.
- 12) Uhde KB, et al. Antimicrobial-resistant *Nocardia* isolates, United States, 1995-2004. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1445-8.
- 13) Larruskain J, et al. Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2995-8.
- 14) 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.
- 15) Conville PS, et al. Multisite reproducibility of the broth microdilution method for susceptibility testing of *Nocardia* species. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1270-80.

Abstract**Pulmonary nocardiosis resulting from *Nocardia abscessus* in a patient with bronchiectasis**Yasuteru Sugino^a, Shunichi Taki^a, Ryo Sanda^a, Motohiro Kimura^a, Yasuyuki Takagi^a and Saki Kato^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Toyota Memorial Hospital^bDepartment of Internal Medicine, Toyota Memorial Hospital

A 66-year-old woman with bronchiectasis, who complained of fever and bloody sputum, was found by chest CT to have multiple cavity shadows in the right-lower lung lobe and also small centrilobular nodules in the bilateral lung fields on bronchiectatic findings. *Nocardia* was detected three times in the sputum culture test, diagnosed with pulmonary nocardiosis. A switch to the sulfamethoxazole-trimethoprim from the initial treatment of meropenem showed the improvement of symptoms, blood inflammatory data, and chest imaging findings. *Nocardia abscessus* was identified by 16S rRNA gene analysis. In the future, *N. abscessus* also needs to be regarded as a pathogen of pulmonary nocardiosis in Japan.