

●症 例

血中 (1→3)-β-D-グルカン値高値を伴う肺ノカルジア症の1例

小林 弘典^a 島 浩一郎^a 平野 晋吾^a
 米田 一樹^a 井口 光孝^b 山本 雅史^a

要旨：症例は関節リウマチ治療中の69歳男性。2013年10月に胸部腫瘤様陰影で当科紹介され気管支鏡検査を行うも確定診断に至らず、11月初旬に発熱と胸部陰影の悪化あり精査加療目的に入院。CTガイド下経皮肺生検により肺ノカルジア症と診断、治療するも永眠された。治療前の検査で血中 (1→3)-β-D-グルカン (βDG) 値高値を認め各種検査を行うも深在性真菌感染症を疑う所見は認められず、肺ノカルジア症により血中βDG値が上昇していた可能性が考えられた。

キーワード：肺ノカルジア症, (1→3)-β-D-グルカン, ノカルジア・ベイジンゲンシス
 Pulmonary nocardiosis, (1→3)-β-D-glucan, *Nocardia beijingensis*

緒 言

*Nocardia*属菌は弱い抗酸性を有するグラム陽性桿菌で原核生物に属するが、菌糸状の形態を呈するため慣習的に医真菌学分野で取り扱われている¹⁾。*Nocardia*属菌は通常土壌中に生息しているが、主に呼吸器や皮膚、中枢神経系の感染症を起こし、易感染性宿主でより重症化する。近年、ノカルジア症で血中 (1→3)-β-D-グルカン (βDG) 値が上昇していたとする複数の報告がある^{2)~4)}。今回、CTガイド下経皮肺生検で確定した*Nocardia beijingensis*による肺ノカルジア症において、治療前の血中βDG値が高値であったものの治療前・治療中に繰り返し行った血液培養検査や眼底診察、各種画像検索からは深在性真菌感染症は否定的で、肺ノカルジア症によるものと考えられる症例を経験した。血中βDG値高値を伴う肺ノカルジア症の報告はまだ少なく、既報例との比較も行ったため報告する。

症 例

症例：69歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：関節リウマチ (30代発症)、尿管結石 (尿管

カテーテル留置中)、慢性腎不全、胆石症。

喫煙歴：Ex-smoker；20~65歳まで10本/日。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：農作業を毎日行っている。

現病歴：1970年代に関節リウマチを発症し、他院で治療中だったが自己中断。2012年9月より当院整形外科で治療を再開し、プレドニゾロン (prednisolone：PSL) 20mg/日のみで治療されていた。2013年9月に近医受診した際、胸部単純X線写真で右中肺野に腫瘤様陰影を指摘され、10月中旬に当科紹介となった。肺癌を疑い気管支鏡検査を施行したが確定診断に至らず、11月初旬に発熱と胸部陰影の悪化を認め入院となった。

入院時現症：身長168.5cm、体重37.0kg、BMI 13.0、体温38.3℃、血圧144/70mmHg、脈拍120回/min・整、呼吸数26回/min、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)。意識清明、呼吸音は右肺野で吸気時 coarse cracklesを聴取した。心音整、雑音なし、下腿浮腫なし、皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：好中球優位の白血球増多、C反応性蛋白 (CRP) 上昇、低Alb血症、腎機能障害を認めた。

気管支鏡検査施行時の胸部単純X線写真 (Fig. 1A) では右中肺野に小結節影と、腫瘤様陰影を認めた。入院時の胸部単純X線写真 (Fig. 1B) では、右中肺野の陰影の増大と、右上肺野に新規の腫瘤様陰影の出現を認めた。気管支鏡検査施行時の胸部単純CTと比較すると、入院時の胸部単純CT (Fig. 1C) では右肺中葉の腫瘤様陰影の増大、右肺上葉に2ヶ所、S¹およびS²とS³の境界領域に、内部に空洞を伴った新規の腫瘤様陰影の出現を認め

連絡先：小林 弘典

〒454-8502 愛知県名古屋市中川区松年町4-66

^a名古屋掖済会病院呼吸器内科

^b名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

(E-mail: hkf7598@gmail.com)

(Received 12 May 2017/Accepted 16 Aug 2017)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
RBC	460 × 10 ⁴ /mm ³	TP	6.0 g/dL
Hb	13.9 g/dL	Alb	2.5 g/dL
WBC	12,900/mm ³	BUN	45.7 mg/dL
Neu	91.6 %	Cr	1.39 mg/dL
Ly	6.6 %	Na	134 mmol/L
Mon	1.7 %	K	4.7 mmol/L
Eo	0 %	Cl	100 mmol/L
Plt	29.2 × 10 ⁴ /mm ³	AST	18 U/L
Serology		ALT	27 U/L
CRP	8.58 mg/dL	LDH	210 U/L
β-D-glucan	244 pg/mL	Glu	103 mg/dL
<i>Candida</i> antigen	(-)	Tumor markers	
Anti- <i>Aspergillus</i> antibody	(-)	CEA	4.6 ng/mL
<i>Aspergillus</i> antigen	(-)	CYFRA	4.8 ng/mL
		Pro-GRP	99.8 pg/mL



Fig. 1A Chest radiography at the time of bronchoscopy.



Fig. 1B Chest radiography on admission.

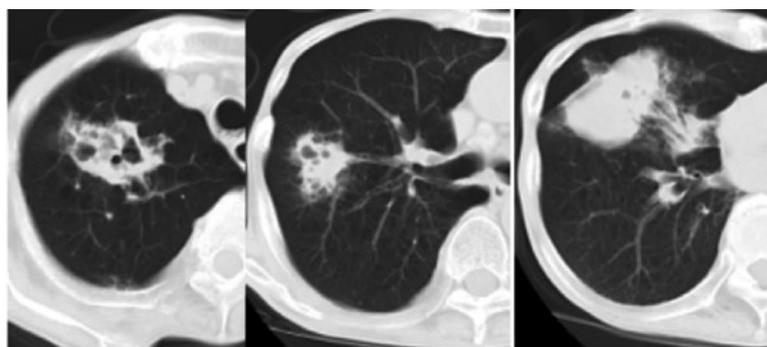


Fig. 1C Chest CT on admission.

た。すりガラス様陰影は認めなかった。

臨床経過：肺癌を疑い気管支鏡検査を施行したが、検査施行8日後に経気管支肺生検を施行した部位を中心に

急速に陰影が増大したため、生検後の細菌の二次感染と考え、スルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 3g×2/日で入院加療とした。入院翌日に

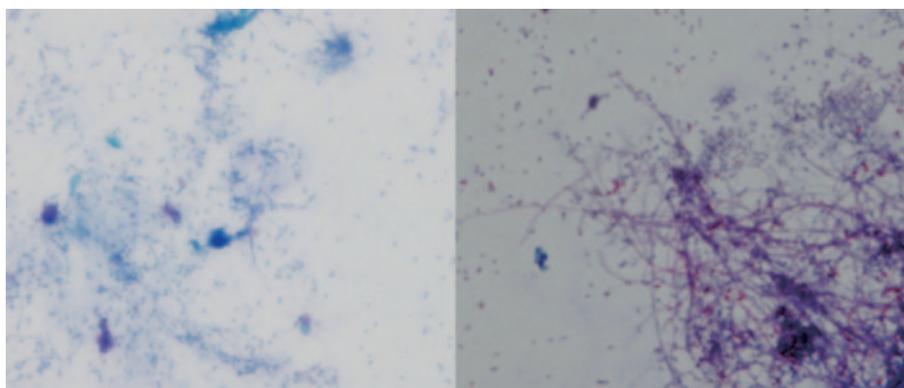


Fig. 2 Ziehl-Neelsen staining of a sample of percutaneous CT-guided transthoracic needle biopsy. Staining is decolorized by hydrochloric acid bleaching (left figure), but is not decolorized by sulfuric acid bleaching (right figure).

は解熱し呼吸困難感の改善も認め、第8病日にSBT/ABPCは終了した。入院時・入院後に喀痰検査を繰り返し施行したが、グラム染色および培養で有意菌は検出されなかった。入院中の精査で第19病日に血中 β DG値が244pg/mL(ワコー法)と高値であったため、深在性真菌感染症を疑いミカファンギン(micafungin: MCFG)150mg \times 1/日で治療を開始した。また、造影CT検査や心臓・腹部超音波検査、頭部MRI検査、眼底診察、血液培養検査などの全身検索を施行したが、肺以外に膿瘍形成を認めず、眼内炎の所見も認めなかった。胸部腫瘤様陰影および血中 β DG値高値の精査目的に第19病日にCTガイド下経皮肺生検を施行し、培養検査および病理検査に提出したところ、第27病日にグラム陽性桿菌が発育したため、再度SBT/ABPC3g \times 2/日投与で加療した。菌は好気培養で血液寒地培地に周堤を伴う白色コロニーを形成し、土臭を認め、コロニーは培地に食い込んで剥離できなかった。抗酸染色では、菌体は塩酸で脱色されるが(Fig.2左)、硫酸では脱色されず(Fig.2右)、弱い抗酸性を示した。真菌の発育は認めなかった。病理検査では当初細菌や真菌を認めないと報告されたが、血中 β DG値高値であったためGrocott染色で病理標本の再確認を行ったところ、フィラメント状の菌体を認めた。*Pneumocystis* 嚢子は認めなかった。以上より肺ノカルジア症と診断し、SBT/ABPCおよびMCFGを中止。第34病日にスルファメトキサゾール・トリメトプリム(sulfamethoxazole/trimethoprim: ST)合剤960mg \times 3/日およびミノサイクリン(minocycline: MINO)200mg \times 1/日の経口投与を開始した。第41病日には薬剤感受性試験よりST合剤感受性・MINO耐性株(*Nocardia asteroides* drug pattern VI)と判明したためST合剤単独での治療とした。胸部単純X線写真上、陰影はやや改善を認めたが第42病日より不穏となったため血液培養・髄液検査を施行した。髄

液検査は正常所見で髄膜炎は否定的であり、後日確認したが、血液培養・髄液培養ともに陰性であった。その後、肺ノカルジア症に対する治療を継続するも播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)を併発し、第45病日に永眠された。原因検索のため病理解剖を依頼したが同意は得られなかった。死後撮影した頭部・体幹単純CTでは肺以外に膿瘍を疑わせる所見を認めなかった。DICを併発し死亡した原因は不明であった。死後、16S rRNA遺伝子解析により、菌名は*N. beijingensis*と同定された。

考 察

肺ノカルジア症は慢性経過で発症し、発熱・咳嗽・倦怠感・食欲不振などの症状を呈し、胸部単純X線写真上の特徴的な所見はなく、腫瘤影や多発結節影・浸潤影などさまざまな陰影を呈する⁵⁾。遅発育菌であり診断までに時間を要し、診断に難渋し約40%が剖検診断によるとされる⁶⁾。

本症例は菌名同定こそ死後となったが、CTガイド下経皮肺生検により生存中に肺ノカルジア症と診断でき治療を開始することができた。

本症例では労作時の呼吸困難感や呼吸数増多はなく、酸素化低下も認めなかったことや、胸部造影CT上、多発浸潤影・腫瘤様陰影を呈しすりガラス様陰影ではなかったこと、病理検査にて*Pneumocystis* 嚢子を認めなかったことから血中 β DG値高値の原因としてニューモシスチス肺炎(pneumocystis pneumonia: PCP)は否定的であった。他の原因として肺アスペルギルス症やカンジダ血症なども考えたが、抗生物質開始・変更時(入院時と第19・29・42病日)に採取した血液培養、血中カンジダ抗原やアスペルギルス抗原・血清アスペルギルス沈降抗体もすべて陰性であった。また、第19病日からMCFG

Table 2 Four cases of nocardiosis with high serum levels of β-D-glucan

Author (year)	Age/sex	Site (s) of lesion (s)	Site (s) of isolation of <i>Nocardia</i>	Co-morbidities	Immunotherapy (form of therapy)	Species	Treatment	Pre-treatment serum βDG	Post-treatment serum βDG	Outcome
Takagi ³⁾ (2010)	64/M	Lung, retroperitoneal space, brain	Retroperitoneal abscess biopsy, brain abscess biopsy	CGN	Yes (PSL + CyA)	<i>Nocardia</i> sp.	MEPM + ST → MINO → PZFX → ST → LVFX+MINO	108 pg/mL	Normalized	Recovery
Hashizume ²⁾ (2011)	73/F	Lung	Sputum	PM	Yes (PSL + TAC)	<i>Nocardia</i> sp.	MEPM + ST → ST	> 300 pg/mL	Normalized	Recovery
Sawai ⁴⁾ (2017)	73/M	Lung, brain	Brain abscess biopsy	COP	Yes (PSL)	<i>Nocardia farcinica</i>	ST	94.7 pg/mL (Wako)	Normalized (Wako)	Recovery
Our case (2017)	69/M	Lung	Lung abscess biopsy	RA	Yes (PSL)	<i>Nocardia beijingensis</i>	ST + MINO → ST	244 pg/mL (Wako)	126 pg/mL (Wako)	Death

M : male, F : female, CGN : chronic glomerulonephritis, PM : polymyositis, COP : cryptogenic organizing pneumonia, RA : rheumatoid arthritis, PSL : prednisolone, CyA : cyclosporine A, TAC : tacrolimus, MEPM : meropenem, ST : sulfamethoxazole/trimethoprim, MINO : minocycline, PZFX : pazufloxacin, LVFX : levofloxacin.

を2週間以上使用したが肺病変は改善せず、培養・病理検査でも真菌は認められなかった。また、血中βDGが偽陽性となりうる薬剤の使用やキノコ類の多量喫食歴、手術歴などもなかったことから、本症例における血中βDG値の上昇は*N. beijingensis*によるものと推定した。

βDGはキチンやマンナンとともに真菌の細胞壁を構成する多糖体である。*Nocardia*属菌にはβDGは存在しないと考えられていた⁷⁾が、*Nocardia neocaledoniensis*, *Nocardia abscessus*, *Nocardia cyriacigeorgica*の培養液中でβDGの上昇を示した報告⁸⁾もあり、菌種によってはβDGが存在する可能性が考えられた。

血中βDG値高値を呈した*Nocardia*属単独の感染症は現在までで3例報告^{2)~4)}があり、本症例は4例目である (Table 2)。すべてが日本からの報告であり、PSL (±免疫抑制剤) 使用中の患者で肺単独の感染が2例、多臓器感染が2例であった。肺病変は浸潤影・腫瘤様陰影・すりガラス様陰影と多様であった。2例で菌種同定されており1例が*Nocardia farcinica*、本症例が*N. beijingensis*であった。ST合剤を主軸とした治療がなされ、本症例以外は改善を認めており、改善症例はいずれも治療により血中βDG値は正常化していた。正常化までの期間は6ヶ月後、6ヶ月後、1ヶ月後と長期間を要していた。

本症例を含めた現在までの報告により、*Nocardia*属による感染症でも血中βDG値高値となりうる可能性が示唆された。今後の症例の蓄積が望まれる。

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) 三上 襄. ノカルジア症, 放線菌症. 日医真菌会誌 2007; 48: 186-8.
- 2) 橋爪 裕, 他. 多発性筋炎治療中に発症したβ-D-グルカン高値を伴う肺ノカルジア症の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 750-5.
- 3) 高木公暁, 他. 後腹膜膿瘍を契機に発見された播種性ノカルジア症の1例. 泌紀 2010; 56: 691-5.
- 4) Sawai T, et al. Detection of high serum levels of β-D-glucan in disseminated nocardial infection: a case report. BMC Infect Dis 2017; 17: 272.
- 5) 三上 襄. 病原性放線菌の分類学的研究と新たな研究展開. 日医真菌会誌 2010; 51: 179-92.
- 6) 黒川 清, 他. 内科学 (第1版). 東京: 南江堂. 1999; 1918-9.
- 7) Ellis M, ed. Infectious diseases of the respiratory tract 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press. 1998; 213.
- 8) Koncan R, et al. Cross-reactivity of *Nocardia* spp. in the fungal (1-3)-β-D-glucan assay performed on cerebral spinal fluid. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 81: 94-5.

Abstract**A case of pulmonary nocardiosis with elevated serum β -D-glucan levels**

Hironori Kobayashi^a, Koichiro Shima^a, Shingo Hirano^a,
Kazuki Komeda^a, Mitsutaka Iguchi^b and Masashi Yamamoto^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

^bDepartment of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital

A 69-year-old man with rheumatoid arthritis was referred to our department for further evaluation in October 2013. Bronchoscopy was performed, which did not lead to a definitive diagnosis. Subsequently, he developed a fever with worsening pulmonary infiltrates on chest radiography and computed tomography (CT). He was admitted to our hospital because post-bronchoscope pneumonia was suspected. CT-guided lung biopsy was performed after the pneumonia improved, which led to the diagnosis of pulmonary nocardiosis. Although he was treated with sulfamethoxazole/trimethoprim (ST), he died soon after. Serum β -D-glucan levels were elevated before treatment for pulmonary nocardiosis began; therefore, CT, magnetic resonance imaging, cardiac and abdominal ultrasonography, and fundoscopy were performed in addition to a blood culture. However, there were no findings suggestive of invasive fungal infection. It is possible that nocardiosis may cause elevated serum β -D-glucan levels.