

Nocardia nova による感染性肺嚢胞の 1 例

¹⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科, ²⁾ 岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野

磯本 晃佑¹⁾ 山川 英晃¹⁾ 萩原 恵里¹⁾ 林 将大²⁾
新谷 亮多¹⁾ 片野 拓馬¹⁾ 小倉 高志¹⁾

(平成 29 年 9 月 21 日受付)

(平成 30 年 1 月 19 日受理)

Key words: infected bulla, *Nocardia nova*

序 文

ノカルジア症は放線菌目に属する好気性グラム陽性桿菌である *Nocardia* 属の感染により引き起こされる疾患である。同菌は土壌や水環境に広く分布し、菌体の吸入による肺病変が最多である¹⁾。肺ノカルジア症の画像所見は多発結節影 (24.2~71.4%), 浸潤影 (14.3~24.2%), 空洞影 (14.3~33.3%) が多く, その他に胸壁胸膜浸潤を呈する例など多岐にわたる^{2,3)}。今回我々は *Nocardia nova* による感染性肺嚢胞の症例を経験した。我々が検索した限り, 同菌による感染性肺嚢胞の報告はなく, 貴重な症例と考え報告する。

症 例

症例: 47 歳, 男性。

主訴: 左胸痛, 背部痛。

既往歴: 左自然気胸 (17 歳時, 保存的加療)。

家族歴: 特記すべき事項なし。

生活歴: 喫煙 5 本/日×26 年 (20 歳から 46 歳), 機会飲酒, 粉塵吸入歴なし。

現病歴: 当センター来院 2 日前に安静時に緩徐発症の左胸痛, 背部痛を自覚。同症状の改善なく発熱・悪寒も伴い近医を受診し胸部 X 線で気胸が疑われ当センター紹介受診され, 感染性肺嚢胞および膿胸の疑いで入院した。

現症: 身長 185cm, 体重 81kg, 意識清明, 体温 38.1℃, 血圧 126/90mmHg, 脈拍 86 回/分・整, 呼吸数 20 回/分, SpO₂ 97% (室内気), 呼吸音は左下肺野で減弱し, 心音は整であり, 心雑音は認めなかった。肝脾腫はなく四肢に浮腫は認めなかった。神経学的に異常所見は認めなかった。

血液検査所見: 白血球 10,150/uL (好中球 76.1%, リ

ンパ球 15.8%, 単球 5.7%, 好酸球 1.5%, 好塩基球 0.9%) と上昇し, CRP 2.75mg/dL と炎症反応の亢進を伴っていた。肝・腎機能に異常を認めず, HbA1c は 5.1% であった。また, 抗 HIV 抗体は陰性であった。抗酸菌を含めた喀痰培養, 血液培養, 胸水培養は全て有意な菌を検出しなかった。

胸部単純 X 線 (Fig. 1a): 両側上肺野は透過性が亢進し, 左下肺野には鏡面像を伴う嚢胞性病変を認めた。

胸部 CT 検査 (Fig. 1b): 左肺に内部に液体貯留を伴う巨大な嚢胞を認め, 左胸水貯留も認めた。右肺にも気腫性嚢胞が散在していた。

経過: 感染性肺嚢胞と考え, アンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) 6g/日の投与を開始したが, 解熱が得られず同抗菌薬不応と判断し, 第 7 病日にドリペネム (DRPM) 3g/日に抗菌薬を変更した。しかし臨床症状および炎症反応の改善を得られず内科的治療は困難と考え, 第 16 病日に胸腔鏡下左肺嚢胞切除術および感染性内容物除去術を施行した。術中所見は左 S6 から発生したと思われる巨大嚢胞と上大区域に多数の嚢胞の集簇を認めたため, 同部位の嚢胞切除を行い, 内部の膿性内容物を約 300mL 回収した。切除検体の病理所見は嚢胞壁に炎症細胞浸潤とフィブリンの析出を認め (Fig. 2a), 嚢胞壁内腔面に沿って壊死と肉芽腫性炎症を認めた (Fig. 2b)。また嚢胞内膿汁のグラム染色にて放射状に連なったグラム陽性桿菌を認め (Fig. 3), 同菌は *Nocardia* 属細菌と同定された。本菌に関して培養された菌体から DNA を抽出し, 細菌の分類に有効な遺伝子である 16S rRNA 遺伝子の塩基配列比較に基づく系統解析を実施した結果, *N. nova* の基準株と 99.7%, *N. aobensis* の基準株と 98.0%, *N. elegans* の基準株と 97.7% の一致率で (Fig. 4), 総合的に判断して *N. nova* による感染性肺嚢胞と診断した。術後速やかに解熱が得られ, DRPM を継続し, 計

別刷請求先: (〒236-0051) 神奈川県横浜市金沢区 6-16-1
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
磯本 晃佑

Fig. 1

- a: Chest radiography on the first visit demonstrate a large left upper-middle lung bulla with internal layering of fluid
 b: Chest computed tomography showed a giant bulla with an air-fluid level

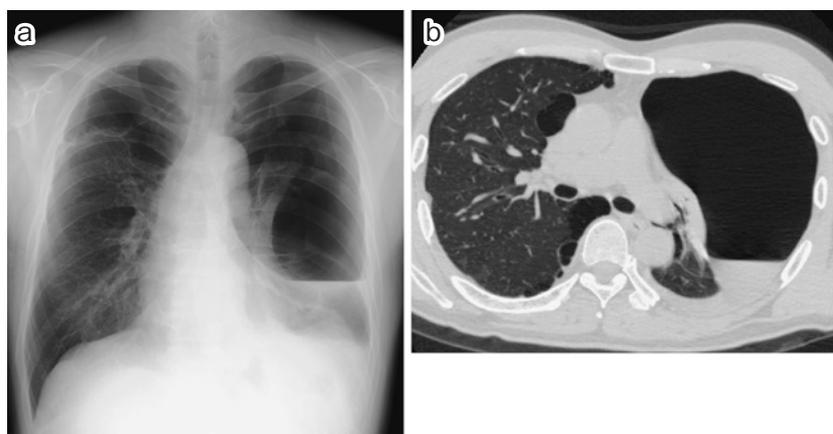
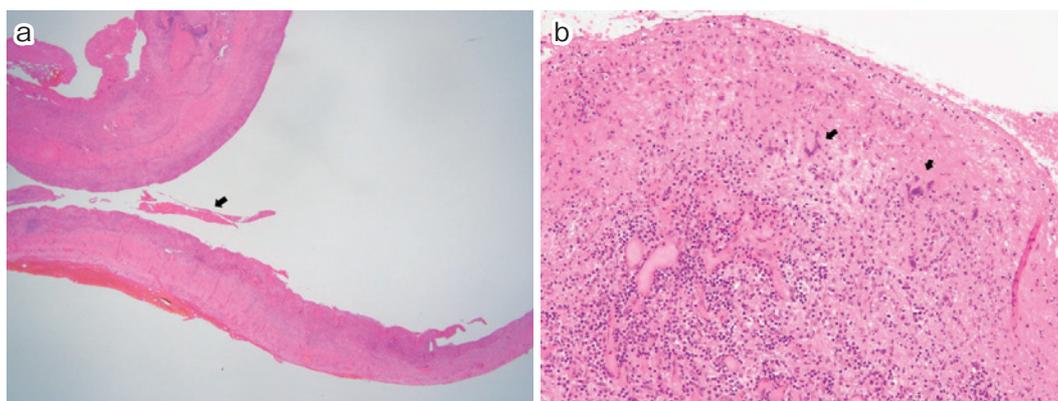


Fig. 2

- a: Inflammatory cell infiltration and fibrin formation (arrow head) can be seen along with the cyst wall at a low power field (Hematoxylin and eosin stain $\times 12.5$).
 b: Granuloma formation with central necrosis (arrow head) is seen at a high power field (Hematoxylin and eosin stain $\times 200$).



18日間の投与を行った。臨床症状および炎症反応の改善を確認し、第24病日に退院とした。なお経口抗菌薬の継続投与は行っていないが、退院後4カ月の時点で再燃なく経過している。

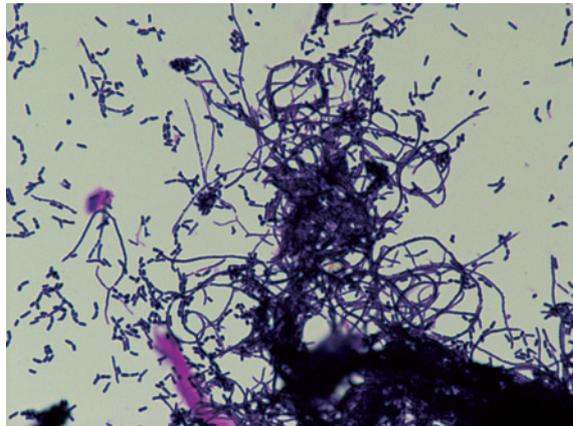
考 察

本症例は病理学的に肉芽腫性炎症を認め、細菌学的に *N. nova* が同定され、同菌による感染性肺嚢胞と診断した1例である。嚢胞に感染症を併発する頻度は、片肺の3分の1以上を占める巨大ブラを対象とした検討では9.3~27%と報告されており⁴⁾⁵⁾、その起炎菌は一般細菌が多く⁶⁾、抗酸菌や真菌による報告もあるが、正確な頻度は不明である。感染を来した肺嚢胞は気道との交通が失われ、経気道的ドレナージが不良となる⁷⁾。それ故、感染性肺嚢胞の起炎菌の同定は喀痰や

気管支洗浄液検体を用いても困難なことが多い⁶⁾。さらに *Nocardia* 属細菌は一般細菌と比較して発育速度が緩徐であり、同定までに2週間以上の培養が必要な例もあることから喀痰からの検出頻度は低く、肺ノカルジア症の診断の44%に気管支鏡検査などの侵襲的な検体採取が必要であったという報告がある⁸⁾。つまり感染性肺嚢胞の起炎菌同定および肺ノカルジア症診断の困難さといった側面が、同菌による感染性肺嚢胞の報告が今までにない理由と考えた。

肺ノカルジア症の病理所見は膿瘍形成を伴う壊死⁹⁾¹⁰⁾、及び多核白血球、リンパ球、形質細胞、ヘモジデリンを含むマクロファージの浸潤¹¹⁾¹²⁾が報告されている。本症例で見られた肉芽腫形成も報告されているが¹⁰⁾¹³⁾、実際の頻度は低い¹¹⁾。しかし感染性肉芽腫

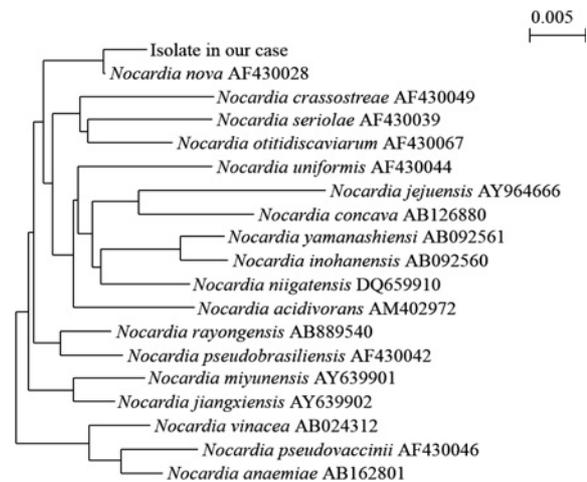
Fig. 3 Gram stain smears of the bulla fluid showed gram positive beaded, branching filaments.



性肺疾患の鑑別に抗酸菌や真菌感染だけではなくノカルジア症も入れるべきであると考えられ教訓的であった。

感染性肺嚢胞の治療は適切な抗菌薬投与と経気道的ドレナージが原則である。抗菌薬への反応が乏しい場合は経皮的肺嚢胞穿刺^{14)~16)}や嚢胞切除術⁴⁾など侵襲的処置を考慮するが、経皮的肺嚢胞穿刺は気胸、血胸や膿胸のリスクもあるため適応は慎重に検討する必要がある。本症例は液体貯留を来した嚢胞が胸壁に接していたが、正常肺も近接していたため肺嚢胞切除術を選択した。肺ノカルジア症の抗菌薬治療についてはST合剤が第一選択とされている¹⁷⁾。 *N. nova* はST合剤やカルバペネム系薬への良好な感受性とペニシリン系とキノロン系薬への耐性が報告されているが¹⁸⁾、 *Nocardia* の約半数がST合剤耐性であったという報告もあり¹⁷⁾、菌種ごとに薬剤感受性が異なることを認識すべきである。本例の薬剤感受性試験は簡易に行えるディスク法を用いた。 *Nocardia* についてはCLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) の判断基準に最小発育阻止濃度 (MIC) が記載されている¹⁹⁾。しかしディスク法のブレイクポイントは無いため、形態が類似している *Corynebacterium* 属菌群のブレイクポイントを用いてCLSI M100-S20に準拠し感受性を判定した²⁰⁾。そのため本例は参考結果ではあるが、前述の報告と同様にST合剤、カルバペネム系薬に良好で、ペニシリン系やキノロン系薬への耐性の結果であった。治療期間の検討にもMIC測定は重要であり、定量的な解析を行えていなかったことは反省すべき点である。保存的加療を行った場合の治療期間については再燃を防ぐため6~12カ月要するとされるが²¹⁾、外科的治療を行った場合の至適治療期間は不明である。本例は感染巣の完全摘除が達成されていること、術後速や

Fig. 4 Phylogenetic analysis based on 16S rRNA gene sequencing.



かに解熱が得られ、血液検査所見の改善も認めたことなどから長期の抗菌薬内服投与を行っていないが、今後とも再発がないか慎重に経過を追う必要がある。

本例では16S rRNA遺伝子による塩基配列比較および系統解析を行い、 *N. nova* と同定した。現在、 *Nocardia* 属に分類される菌種の数60種以上にも達している。一部の類縁菌群では、生化学的手法では同定困難な例も多く、分子生物学的手法により乖離が認められる場合も少なくない²²⁾。そのため本例のように遺伝子解析まで施行し、診断していくことは本菌種を含む多くの菌種の特徴を明らかにするために重要と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Lederman ER, Crum NF : A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2004 ; 83 (5) : 300—13.
- 2) Tsujimoto N, Saraya T, Kikuchi K, Takata S, Kurihara Y, Hiraoka S, *et al.* : High-resolution CT findings of patients with pulmonary nocardiosis. *J Thorac Dis* 2012 ; 4 (6) : 577—82.
- 3) Feigin DS : Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. *Radiology* 1986 ; 159 (1) : 9—14.
- 4) 下山武彦, 木村文平 : *Mycobacterium avium* による感染性肺嚢胞の1切除例. *日呼外会誌* 2010 ; 24 (1) : 78—82.
- 5) 畠山茂毅 : 巨大気腫性肺嚢胞症の感染合併例についての検討. *日本胸部臨床* 1985 ; 44 : 454—9.
- 6) Chandra D, Rose SR, Carter RB, Musher DM, Hamill RJ : Fluid-containing emphysematous bullae: a spectrum of illness. *Eur Respir J* 2008 ; 32 (2) : 303—6.

- 7) Douglas AC, Grant IWB : Spontaneous closure of large pulmonary bull. British Journal of Tuberculosis and Diseases of the Chest 1957 ; 51 (4) : 335—8.
- 8) Georghiou PR, Blacklock ZM : Infection with *Nocardia* species in Queensland. A review of 102 clinical isolates. Med J Aust 1992 ; 156 (10) : 692—7.
- 9) Hui CH, Au VWK, Rowland K, Slavotinek JP, Gordon DL : Pulmonary nocardiosis re-visited : experience of 35 patients at diagnosis. Respir Med 2003 ; 97 (6) : 709—17.
- 10) Weed LA, Andersen HA, Good CA, Baggenstoss AH : Nocardiosis ; clinical, bacteriologic and pathological aspects. N Engl J Med 1955 ; 253 (26) : 1137—43.
- 11) Murray JF, Finegold SM, Froman S, Will DW : The changing spectrum of nocardiosis. A review and presentation of nine cases. Am Rev Respir Dis 1961 ; 83 : 315—30.
- 12) Tilak R, Agarwal D, Lahiri TK, Tilak V : Pulmonary nocardiosis presenting as fungal ball—a rare entity. J Infect Dev Ctries 2008 ; 2 (2) : 143—5.
- 13) 北村淳史, 櫻井隆之, 富田和宏, 藤田哲雄, 三木良浩, 中村 徹, 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 (6) : 537—42.
- 14) Dean NC, Stein MG, Stulbarg MS : Percutaneous drainage of an infected lung bulla in a patient receiving positive pressure ventilation. Chest 1987 ; 91 (6) : 928—30.
- 15) 柳瀬賢次, 中村美加栄, 豊田高彰, 土手邦夫, 角南 明, 若原建二, 他 : 経皮的嚢胞ドレナージにより軽快した結核菌による感染性肺嚢胞の1例. 日呼吸会誌 1998 ; 36 (1) : 81—5.
- 16) 金木利通, 久保恵嗣, 山崎善隆, 川嶋 彰, 関口守衛, 本田孝行, 他 : 糖尿病に合併した感染性多発性肺嚢胞の1例. 日胸疾会誌 1997 ; 35 (7) : 801—6.
- 17) Uhde KB, Pathak S, McCullum I, Jannat-Khah DP, Shadomy SV, Dykewicz CA, et al. : Antimicrobial-Resistant *Nocardia* Isolates, United States, 1995-2004. CLIN INFECT DIS. Oxford University Press 2010 ; 51 (12) : 1445—8.
- 18) Wallace RJ, Brown BA, Tsukamura M, Brown JM, Onyi GO : Clinical and laboratory features of *Nocardia nova*. J Clin Microbiol. American Society for Microbiology 1991 ; 29 (11) : 2407—11.
- 19) Clinical and Laboratory Standards : Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (27th ed). Wayne, PA, 2017.
- 20) Clinical and Laboratory Standards : Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 20th informational supplement M100-S20. Wayne, PA, 2010.
- 21) Wilson JW : Nocardiosis : updates and clinical overview. Mayo Clin Proc 2012 ; 87 (4) : 403—7.
- 22) 影山亜紀子, 三上 襄 : 臨床由来病原性 *Nocardia* 属菌の分類と系統解析. 日医真菌会誌 2007 ; 48 (2) : 73—8.

An Infected Bulla Caused by *Nocardia nova*

Kohsuke ISOMOTO¹⁾, Hideaki YAMAKAWA¹⁾, Eri HAGIWARA¹⁾, Masahiro HAYASHI²⁾,
Ryota SHINTANI¹⁾, Takuma KATANO¹⁾ & Takashi OGURA¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center,

²⁾Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

A 47-year-old man was referred to our hospital for gradual onset of chest and back pain associated with fever and chills. Chest computed tomography demonstrated a giant bulla with an air-fluid level on the left lung. Culture of sputum, blood and pleural effusion were negative. Empiric treatment with broad spectrum antibiotics was initiated under a diagnosis of an infected bulla, with no resolution of his fever and laboratory data. Bulla resection with video assisted thoracic surgery was performed, and *Nocardia nova* was isolated from the bulla fluid. Histopathology of the surgical specimen showed inflammatory cells and granulomatous lesion with central necrosis. *Nocardia species* should be considered as a pathogenic bacterium of infected bullae.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 376~379, 2018]