



2017年12月6放送

「増加するノカルジア症」

千葉大学 真菌医学研究センター臨床感染症分野准教授 渡辺 哲

はじめに

ノカルジア症はグラム陽性の放線菌による感染症で、主として肺、皮膚、中枢神経系などが病変部位となる。アクチノミセス属も病原性放線菌の一種として知られているがアクチノミセスが嫌気性放線菌であるのに対し、ノカルジアは好気性の放線菌である。ノカルジアは例外はあるが原則として免疫低下宿主で肺、中枢神経系感染症を発症する。一方皮膚ノカルジア症は免疫正常者でも罹患する。病態は様々で、無症状のものから慢性に経過する例、劇症例まで報告されている。

放線菌

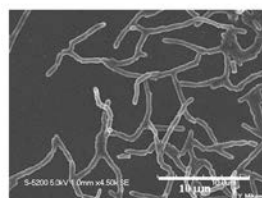
- 土壌などの環境に棲息する腐生菌
- 直径が1 μ m以下の枝分かれした繊維状の構造を示す
- 糸状菌などと比べ直径が小さい。
- 弱いグラム陽性を示す。
- ノカルジア属菌をはじめほとんどが好気性。

- アクチノミセス属菌は嫌気性放線菌

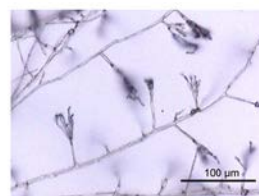
原因菌

ノカルジア属は土壌や自然水（湖沼、河川、海）など自然界に広く棲息し、これまで80以上の種が報告されている。コリネバクテリウム属、マイコバクテリウム属、ロドコッカス属、ツカムレラ属などは近縁種で、いずれも好気性放線菌に分類される。ノカルジア属は1891年にEppingerらにより報告された*Nocardia asteroides*が基準種（type species）となっており、当初は一属一種と考えられていたがその後多数の種が発見され現在に至っている。ヒトに感染することが報告されている主な種として*N. farcinica*、*N. nova*、*N. cyriacigeorgica*、*N. elegans*、*N. brasiliensis*などがある。米国での疫学調査では*N. nova*が最多菌種で¹、スペインでの調査では*N. cyriacigeorgica*が最も多いとされている²。千葉大学真菌医学研究センターは我が国の医療機関より同定依頼を受けているが、それらの寄託されたノカルジア属のなかでは

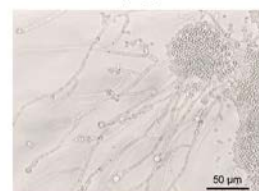
N. farcinica が最も多い。ただし年次推移で見ると近年まで比較的多く検出されていた *N. nova* に代わり *N. cyriacigeorgica* の増加が目立ち、とくにここ数年の検出数は *N. farcinica* について第二位となっている。これらのことから、国や地域により各菌種の頻度が異なっており、また今後その分布に変化が見られる可能性があると考えられる。なお、*N. brasiliensis* は皮膚ノカルジア症の原因菌として知られており、肺、中枢神経系ノカルジア症での報告は稀である。



Nocardia farcinica



Aspergillus



Candida albicans

臨床症状

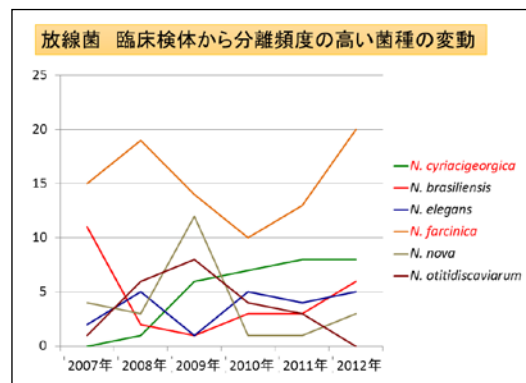
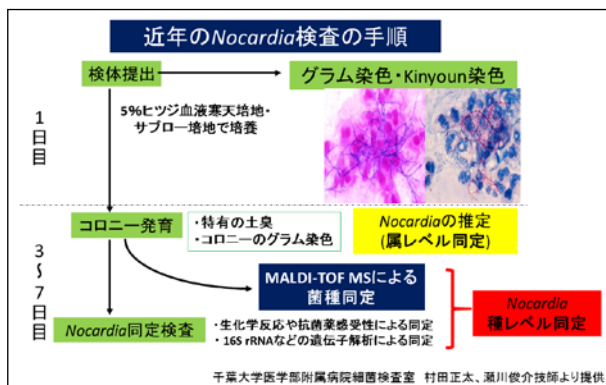
ノカルジア症の中では肺ノカルジア症は70%を占める^{1,2}。咳嗽、喀痰(ときに血痰)、発熱、体重減少などの症状を来すがいずれも非特異的であり、肺ノカルジア症に特有の症状というものはない。発症の危険因子としてはステロイド等で治療中の自己免疫疾患、造血幹細胞移植、固形臓器移植、HIV/AIDS、糖尿病、アルコール多飲、低栄養などが挙げられる。肺ノカルジア症は中枢神経系への播種が起こりやすいことが知られており、とくに *N. farcinica*、*N. abscessus* などでの報告が多い。一方で血液培養陽性となることは少なく、全身播種症例はきわめて稀で、我が国のものも含めごく少数の報告が存在するのみである³。皮膚ノカルジア症は免疫正常者も含め、外傷に続発する症例が最も多い^{1,2}。

ノカルジア症について

- ステロイドや免疫抑制剤使用患者、慢性の肺疾患患者などに多く発症。
その他、糖尿病、慢性アルコール中毒、自己免疫疾患、悪性疾患、エイズ患者など
- ヒトへの感染は主に吸入による経気道感染であり、外傷等による経皮感染がそれに続く
- 経気道感染や播種性感染症が免疫低下宿主で見られやすいのに対し、経皮感染は健康人に多くみられる。

診断

特異的な血清検査は存在しないため、検体の塗抹検査、培養検査のみが診断根拠になる。塗抹のグラム染色でグラム陽性の放線菌が認められた場合、ノカルジアの確認のためキニオン染色を実施する。培養はサブロー培地もしくはヒツジ血液寒天培地などで行う。通常3~7日後にコロニーが形成される。コロニーは特有の土臭をもち、菌種によって色調は様々である。菌種の同定には16SリボゾーマルRNAの解析による同定法、MALDI-TOF MSを用いた質量分析法による菌種同定法が急速に普及しつつある⁴。



画像所見は肺野の浸潤影、結節影、腫瘤影が中心である⁵。浸潤影、結節影は多発性であることが多い。陰影内部の空洞形成はしばしば見られる。縦隔・肺門リンパ節腫脹が認められることは少ない。胸水貯留は頻度が低い⁵。また、肺結核や肺アクトノミセス症と同様、胸壁浸潤を起こすこともある。

治療

肺ノカルジア症に対して使用されてきた薬剤は限られており、治療に関するまとまったレビューは少ない。もっとも古くから使われてきたのはサルファ剤で、現在でもST合剤が標準的治療薬として頻用されている。その他はカルバペネム系薬、テトラサイクリン系薬、アミノグリコシド系薬などが使われている。リネゾリドの使用経験はまだ少ないが報告は集積されつつある。ST合剤は基本的にノカルジア症に対する第一選択薬である。治療期間は長期にわたり、通常6~12ヶ月を要する。治療反応が不良の場合、他の薬剤との併用を行うこともある。近年ノカルジア属のST耐性株が報告されている¹が、施設間の差が大きく、また薬剤感受性判定法の難しさが議論されており、結論は出ていない⁶。

βラクタム系薬のなかではカルバペネム系薬が標準的治療薬として使用されている。

ST合剤で効果が見られないときなどに使用される。その他のセフェム系薬の中ではセフトリアキソン、アモキシシリン/クラバン酸等がよく用いられているが、薬剤感受性が良好でない菌種もみられるため、使用に当たっては注意を要する⁷。

テトラサイクリン系薬ではミノサイクリンが最も使用されている。軽症あるいは中等症

主要なNocardia属の薬剤感受性

| 薬剤系統 | 抗菌薬 | Na | Nb | Nc | Nf | Nn | No |
|---------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| β-ラクタム系抗菌薬 | AMPC/CVA | S ^I | S | R | S ^I | R | R |
| | CTX | S | R ^I | S ^I | R | S ^I | R |
| | IPM | R ^I | R | R ^I | R ^I | S | R |
| アミノグリコシド系抗菌薬 | AMK | S | S | S | S | S | S |
| | TOB | S | S | S | R | S | S |
| ニューキノロン系抗菌薬 | CPFX | R | R | R | R ^I | R | R |
| マクロライド系抗菌薬 | CAM | R | R | R | R | S | R |
| テトラサイクリン系抗菌薬 | MINO | S ^I | R ^I | R | R | R | R ^I |
| スルホンアミド系合成抗菌薬 | ST合剤 | S | S | S | S ^I | S | S |

Na: *N. abscessus* Nb: *N. brasiliensis* Nc: *N. cyriaci-georgica* Nf: *N. farcinica* Nn: *N. nova*
No: *N. otitidiscaviarum*

AAC 2014, 58: 795-800

の肺ノカルジア症に対して単独あるいはST合剤やカルバペネム系薬などとの併用で使用する。ただし第一選択薬としては推奨されない。*N. transvalensis* complexや*N. farcinica*や*N. nova*に対しては感受性が低い²。

アミノグリコシド系薬はノカルジア症に対して頻用されている薬剤のひとつである。ほとんどのノカルジア属に対して感受性を有するが、*N. transvalensis* complexには耐性である。単独での使用よりもカルバペネム系薬などと併用されることが多い⁸。リネゾリドは以前から *in vitro* で良好な抗菌活性を有することが知られていたが、近年臨床的効果も証明されつつある⁹。

まとめ

肺ノカルジア症は決して頻度の高い疾患ではないが、高度先端医療に伴う免疫低下宿主の増加を背景に報告症例数が増加している。一方で症状の程度が症例により様々であり、また本症に対する検査法が検体の培養に限定されるため、主治医および検査技師が原因菌種同定の努力を行わない限り確定診断が難しい。また、本症の特徴として中枢神経系への播種があるため、診断時には必ず頭部CTやMRI検査等の精査を行うべきである。

参考文献

1. Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. Antimicrobial-resistant *Nocardia* isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis* 51:1445–8, 2010.
2. Minero MV, Marín M, Cercenado E, et al. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 88:250–61, 2009.
3. Yamaguchi H, Komase Y, Wakatake H, et al. An autopsy case of disseminated nocardiosis involving multiple organs associated with chemotherapy-induced lung damage following lung cancer surgery. *J St Marianna Univ* 5 131–8, 2014.
4. Segawa S, Nishimura M, Sogawa K, et al. Identification of *Nocardia* species using matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Clin Proteomics* 12: 6, 2015.
5. Kanne JP, Yandow DR, Mohammed TL, Meyer CA. CT findings of pulmonary nocardiosis. *AJR Am J Roentgenol* 197:W266–72, 2011.
6. Brown-Elliott BA, Biehle J, Conville PS, et al. Sulfonamide resistance in isolates of *Nocardia* spp. from a US multicenter survey. *J Clin Microbiol* 50:670–2, 2012.
7. Schlager R, Mark A, Fisher MA, Hansona KE, Susceptibility Profiles of *Nocardia* Isolates Based on Current Taxonomy. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 795–800, 2014.

8. Clark NM, G. E. Reid GE, the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Nocardia* Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 13: 83-92, 2013.

9. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *Ann Pharmacother* 41:1694-9, 2007.