

[症 例]

Nocardia brasiliensis による限局型皮膚ノカルジア症
—レボフロキサシンの効果が示唆された 1 例—大隈雅紀¹⁾・池田 勇²⁾・永沢善三³⁾・小野友道⁴⁾¹⁾ 熊本大学医学部附属病院中央検査部 (前 社会保険大牟田天領病院検査室)²⁾ 社会保険大牟田天領病院皮膚科³⁾ 佐賀大学医学部附属病院検査部⁴⁾ 熊本大学 (副学長)

(平成 17 年 11 月 1 日受付, 平成 18 年 5 月 8 日受理)

限局型皮膚ノカルジア症で, 比較的にまれな *Nocardia brasiliensis* を分離した 1 例を経験した。症例は 75 歳男性, 平成 13 年 7 月に古家の床を踏み抜き左膝に受傷した。その後, 受傷部位が壊死を伴う潰瘍となり, 周囲に小瘻孔の多発および膿汁の排出を認めた。局所を軽くデブリードメントし, cefdinir 内服の投与を開始したが改善傾向がみられないため levofloxacin (LVFX) 内服に変更した。抗菌薬変更後, 2 日目から潰瘍の縮小と膿汁の減少が認められ, 2 週目には創面は閉鎖した。排出した膿汁から *N. brasiliensis* が分離され, 臨床所見と併せて限局型皮膚ノカルジア症と診断された。LVFX の投与は 6 週間継続し, 2 年以上再発は認めていない。皮膚ノカルジア症の治療には, 有効性の面から sulfamethoxazole/trimethoprim が第一選択薬となるが, 菌種の同定および薬剤感受性試験による抗菌薬の情報で選択薬剤の幅が広がる。本症例では LVFX は薬剤感受性試験および臨床効果において優れた成績を示した。キノロン系薬の長期投与には耐性化が懸念されるが, 他の薬剤が使用できない場合には治療薬として有用であると考えられた。

Key words: cutaneous nocardiosis, *Nocardia brasiliensis*, levofloxacin

序 文

皮膚ノカルジア症は好気性病原性 *Actinomycetes* に属するノカルジアの感染によって発症する比較的にまれな疾患である。治療には外科的療法に加えて抗菌薬の投与が必要となり, 早期の的確な診断が重要である。治療効果の高い薬剤としては, sulfamethoxazole/trimethoprim (ST 合剤), minocycline (MINO), amikacin (AMK), imipenem (IPM), 第三世代セフェム系抗菌薬などの投与が有効とされている¹⁾。ノカルジア症の原因菌種としては *Nocardia asteroides* による感染が最も多いが, 今回筆者らは, *Nocardia brasili-*

ensis による限局型皮膚ノカルジア症を経験し, さらに levofloxacin (LVFX) の内服による効果が示唆された症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患 者: 75 歳, 男性

初 診: 平成 13 年 7 月 12 日

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 十二指腸潰瘍穿孔 (38 歳), C 型肝炎 (68 歳時に判明), 糖尿病, 白血病など免疫抑制を惹起する疾患なし。

現病歴: 平成 13 年 7 月 7 日, 古家の床を踏み抜き左膝に受傷した。外傷は長ズボンを着用していたため受傷部位はびらん程度であったが, 7 月 10 日頃より受傷部位の拡大がみられ, 膿汁の排出も認められたため 7 月 12 日 (社会保険) 大牟田天領病院を受診した。

初診時現症: 左膝に拇指頭大よりやや大きい痂皮が付着した裂創状の潰瘍を認めた。周位は発赤を呈し,

著者連絡先: (〒860-8566) 熊本市本荘 1 丁目 1 番 1 号
熊本大学医学部附属病院中央検査部
大隈雅紀
TEL: 096-344-2111 (内 5697)
FAX: 096-373-5687
E-mail: masanori-ohkuma@fc.kuh.
kumamoto-u.ac.jp

また潰瘍の近傍に小瘻孔が多発し、圧迫により膿汁の漏出を認めた (Fig. 1)。

臨床検査成績：初診時の血液検査は白血球数 $9,000/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $420 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 13.7 g/dl 、ヘマトクリット 40.8% 、血小板数 $20.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、生化学的検査では肝機能検査値 (ALT 31 IU/L , AST 30 IU/L , γ -GTP 33 IU/L)、腎機能検査値 (BUN 22.5 mg/dl , CRE 0.8 mg/dl) を含め異常は認められなかったが、CRP は 0.5 mg/dl 、血沈 (1 時間値) は 29 mm/h と軽度の亢進を示した。8 月 1 日に実施したツベルクリン反応は発赤長径 30 mm 、硬結長径 8 mm で中等度陽性であった。

II. 細菌学的検査

7 月 12 日に左膝創部の非開放性膿汁がトランスワブ (アスカ純薬) で提出された。グラム染色 (ハッカー変法) で分岐状菌糸を有する幅 $1 \mu\text{m}$ 前後の無芽胞性

グラム陽性の長桿菌を認めたため (Fig. 2), 脱色に 0.5% 硫酸水を用いたチール・ネルゼン染色を実施し、菌体が部分的に赤く染まったことよりノカルジアを推定した (Fig. 3)。培養は 35°C 、好気的条件下で TSAII 5% ヒツジ血液寒天培地 (BD), チョコレート II 寒天培地 (BD), サブロー寒天培地 (栄研化学), 変法 GAM 寒天培地 (日水製薬) で 72 時間培養, および工藤 PD 培地 (日本ビーシージー) で 1 週間培養した結果, いずれの培地においても直径 $0.5 \sim 1 \text{ mm}$ の白色微少のコロニーが認められた。嫌気培養 (72 時間) での変法 GAM 寒天培地では, コロニーの発育はみられなかった。分離菌のコロニー性状は, 乾燥状, 辺縁不規則で隆起しており, 白金耳でかき取りにくい培地に固く食い込むコロニーを呈し, カビ臭があった (Fig. 4)。さらに, 長期間の培養で黄色～オレンジ色に着色した。 β -lactamase 産生能は, セフィナーゼディスク (BD) を



Fig. 1. Macro photograph of skin lesion.



Fig. 2. Gram positive rods with long, sinuous branches that was observed with the Gram stain. ($\times 1,000$)



Fig. 3. Partially weak positively that was observed with the Ziehl-Neelsen stain. ($\times 1,000$)

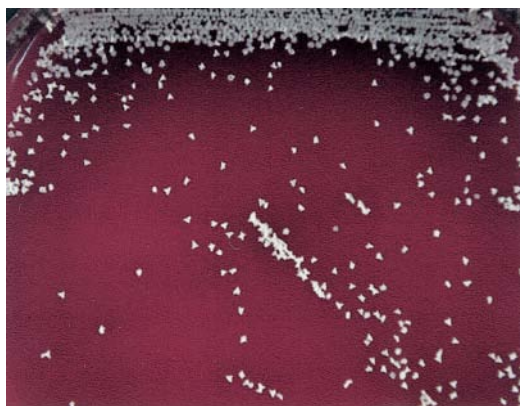


Fig. 4. Growth of *N. brasiliensis* on sheep blood agar (5 days culture).

用い陽性であった。ノカルジアの菌種同定は、0.2% グルコース添加ミュラー・ヒントン寒天培地-N (日水製薬), KB ディスク (栄研化学) を用い, 簡易鑑別法である矢沢らの薬剤感受性試験方法²⁾を実施した。35°C, 48 時間培養で IPM に耐性, kanamycin に耐性を示したため *N. brasiliensis* を推定した (Fig. 5)。詳細な菌種同定は千葉大学真菌医学研究センターに依頼し, ミコール酸の分析, 生化学的性状などの結果から, *N. brasiliensis* と同定された (Table 1)。薬剤感受性試験は Table 2 に示した抗菌薬を対象に, 接種菌液を McFarland No 1 の濁度に調整した後, ミュラー・ヒントンプイヨン ‘栄研’ (栄研化学) に接種し最終接種菌液濃度を約 10^5 CFU/ml に調整した。この調整菌液をドライプレート ‘栄研’ (栄研化学) に $100 \mu\text{l}$ ずつ分注した。培養は 35°C, 湿潤的好気条件下で 48 時間行い, 肉眼的に菌の発育の有無を判定し最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお, 今回実施した方法は CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute: 旧 NCCLS) が 2003 年 4 月に刊行した M24-A に標準法として承認した “ノカルジアを対象とする薬剤感受性試験の方法”³⁾ と極めて類似した方法であった。薬剤感受性試験の成績ではセフェム系薬 (cefazolin, cefdinir (CFDN), ceftriaxone, cefmetazole, cefepime), カルバペネム系薬 (IPM, meropenem) の MIC は $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し耐性であったが, MINO の MIC は $0.5 \mu\text{g/ml}$, アミノ配糖体系薬 (gentamicin, AMK,

tobramycin) の MIC は $0.5 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ で低値を示した。キノロン系薬の MIC は LVFX $2 \mu\text{g/ml}$, ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin, prulifloxacin, tosufloxacin (TFLX) は $1 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し感性であった (Table 2)。また, 16 日に再度提出された非開放性膿汁からも同菌が分離された。

III. 臨床経過

初診時, 臨床所見より外傷の二次感染と診断し CFDN 300 mg/日の経口投与を開始し, 局所は軽くデブリードメントしてアクリノール軟膏を貼付した。発赤と腫脹はやや軽快したが, 7 月 16 日にも膿汁の排出は続き中央部のは全く治癒傾向を示さなかった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, あるいはセフェム系抗菌薬耐性菌による感染と考え, デブリードメントを継続しつつフシジン酸ナトリウム軟膏外用薬および LVFX 200 mg/日の経口抗菌薬投与に変更した。抗菌薬変更後, 2 日目から膿汁の減少, 潰瘍の狭小化傾向を認めた。初診時の細菌培養から原因菌がノカルジアと判明したため ST 合剤の投与を検討したが, C 型

Table 1. Physiological and biochemical characteristics of *N. brasiliensis*.

Cell wall composition			Growth at 45°C	—
DAP	LL-	—	Susceptibility	
	meso-	+	IPM	—
Arabinose	+		TOB	3+
Galctose	+		5-FU	—
Decomposition of			KM	—
adenin	+		Production of	
casein	+		β -lactamase	+
hypoxanthine	+		Utilization of	
tyrosine	+		citrate	+
urea	+			
xanthine	—			
Acid from				
adonitol	—			
arabinose	—			
erithritol	—			
galactose	+			
glucose	+			
inositol	+			
maltose	—			
mannose	—			
rhamnose	—			
sorbitol	—			

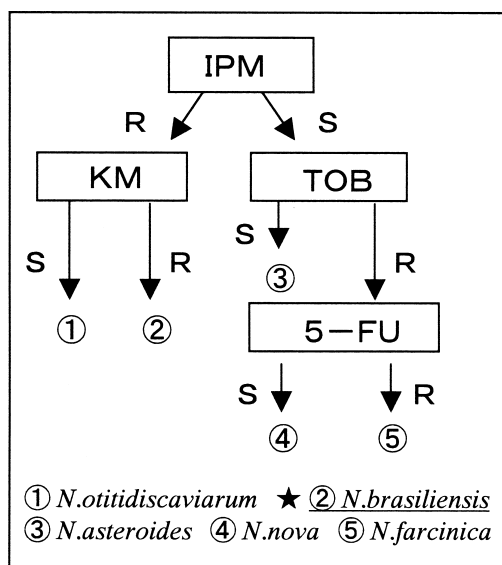


Fig. 5. Antimicrobial susceptibility test by simple identification of *Nocardia* spp.

Table 2. Susceptibility of *N. brasiliensis* against antimicrobial agents

Antibiotics	Breakpoint	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Susceptible	Resistant	
Penicillin G (PCG)	—	—	≥ 64
Ampicillin (ABPC)	—	—	≥ 32
Cefazolin (CEZ)	—	—	≥ 64
Cefdinir (CFDN)	—	—	≥ 16
Ceftriaxone (CTRX)	≤ 8	≥ 64	≥ 64
Cefmetazole (CMZ)	—	—	≥ 64
Cefepime (CFPM)	≤ 8	≥ 32	≥ 64
Clarithromycin (CAM)	≤ 2	≥ 8	4
Gentamicin (GM)	≤ 4	≥ 16	0.5
Amikacin (AMK)	≤ 8	≥ 16	1
Tobramycin (TOB)	≤ 4	≥ 16	4
Imipenem (IPM)	≤ 4	≥ 16	32
Meropenem (MEPM)	—	—	16
Minocycline (MINO)	≤ 1	≥ 8	0.5
Levofloxacin (LVFX)	—	—	2
Ciprofloxacin (CPFx)	≤ 1	≥ 4	1
Gatifloxacin (GFLX)	—	—	1
Prulifloxacin (PUFX)	—	—	1
Tosufloxacin (TFLX)	—	—	1

肝炎の存在から肝障害の出現を懸念し、薬剤感受性試験の成績および臨床所見からの LVFX 投与の有用性が判断されたため、LVFX の継続投与を行った。LVFX 投与開始 2 週目には潰瘍面はすべて上皮化した。LVFX 200 mg/日を継続し、6 週目を越えた 9 月 3 日の時点で投与を中止し経過観察としたが、2 年以上再燃傾向は認めていない。

考 察

原発性皮膚ノカルジア症は土壌、木片などに腐生性に棲息するノカルジアが外傷などを契機に皮膚に侵入し増殖することで起こる。本症は臨床症状、発症契機となる外傷の有無などからノカルジア性菌腫、皮膚リンパ型ノカルジア症、限局型皮膚ノカルジア症の 3 種に分類される⁴⁾。本症例は外傷から短期間で発症していること、病型の特徴で硬結・腫脹、顆粒排出を欠き、病変が受傷部に限局しておりリンパ節転移がないこと、菌腫が認められないことより限局型皮膚ノカルジア症と診断した。

ノカルジア症は日和見感染としての性質をもち^{5), 6)}、悪性腫瘍や後天性免疫不全症候群などの免疫能の低下する疾患の合併症としても重要視されており^{7), 8)}、T 細胞性依存性の細胞性免疫能が低下した患者に発症しやすい¹⁾。本症例では免疫抑制を惹起するような疾患の合併がなく、ツベルクリン反応の結果からも一定の

細胞性免疫能が保持されていることが示唆されており、病変部が限局型にとどまった原因である可能性とも推察される。

皮膚ノカルジア症の原因菌としては *N. asteroides* が大部分を占め、本症例で分離された *N. brasiliensis* が原因となることはまれである。*N. brasiliensis* を原因とする皮膚ノカルジア症は外傷の既往が特徴で、病型はリンパ管型が最も多く限局型は少ないと報告されている^{9), 10)}。

ノカルジアの同定は、細胞壁成分の分析、生化学的性状などが必要で煩雑かつ長時間を要するが、薬剤感受性試験法による菌種同定法²⁾は、IPM, kanamycin, tobramycin, および抗癌剤として使用される 5-fluorouracil に対する感受性の違いで同定する。本法は簡便かつ分離後 1~2 日の短時間培養で種の推定が可能で、生化学的性状による同定法と一致する。ノカルジアの同定は通常の細菌検査室では精査困難であるが、本法は IPM に対する感受性の差で *N. brasiliensis* と *N. asteroides* group が区別できる有用な簡易鑑別法である。

皮膚ノカルジア症の治療には第一選択薬剤として ST 合剤の 6 カ月間の経口投与が推奨されている。しかし ST 合剤の使用に際しては貧血、無顆粒球症などの血液障害やショック、重度の肝障害といった重篤な副作用の発現に注意をしなければならない。ノカルジ

ア症の治療でST合剤による副作用のため投与を中止した報告があり^{9), 11)}, 薬剤変更例や本症例のように他剤による治療を強いられる症例も実際には存在すると考えられる。MINOは比較的副作用が少なく組織移行の良い薬剤であるが、大西ら¹²⁾はサルファ剤との併用療法で治療効果が高まり、単独治療法は有効率が不明であると報告している。キノロン系薬は組織内移行が良好で皮膚科領域感染症においても重要な治療薬である。今回分離された*N. brasiliensis*に対する薬剤感受性試験の結果で、CLSIのノカルジアに対してのブレイクポイントMIC値³⁾と比較すると、ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬のMICは高値を示し生体内での組織移行性を考慮した場合、臨床効果は期待できないと推察された。一方、キノロン系薬の*in vitro*での抗菌力はキノロン系以外の抗菌薬と比較しても優れており、本症例で使用されたLVFXに対するMIC値は2 µg/mlで感性であった。これは臨床効果とも良く一致した。

ただし、Yazawaら¹³⁾はノカルジアに対するキノロン系薬の薬剤感受性試験を*N. brasiliensis* 33株に対しenoxacin, norfloxacin, ofloxacin (OFLX), CPFX, TFLXの5薬剤に対して実施し、*N. brasiliensis*が他のノカルジアに比べてキノロン系薬の耐性株が多いことを示している。キノロン系薬の各薬剤で感受性が異なり、TFLXはMIC (Range) 1.56~12.5 µg/mlで比較的良好であったが、OFLX (LVFXの1/2の活性)はMIC (Range) 6.25~25 µg/mlで耐性であった。薬剤感受性試験を実施せずにキノロン系薬を投与すべきではないと考えられる。

本症例では発症の機序や病巣の性状に関して臨床側との相互連絡を密接にとり、検体の顕微鏡所見により比較的早い段階でノカルジアを念頭においた培養・同定を行うことができた。分離培養でのノカルジアの発育速度は極めて遅く培養期間の延長を必要とするため、本症が疑われていない症例の検体では、通常の細菌学的検査では見逃しているケースが多々あると思われる。検出率を上げるためには臨床からの情報提供が非常に重要で、これは臨床と細菌検査室との連携によって大きく左右される。

皮膚ノカルジア症の治療に当たっては、原因菌に対する抗菌薬の早期適正治療において菌種同定と薬剤感受性試験を実施し抗菌薬選択を適切に行うことが非常に重要である。治療に使用する薬剤は副作用が少なく、安全でなければならない。本症例においてLVFXは有効な治療効果を示したが、副作用の点でST合剤の投与が困難な場合で、かつ、感性の時のみに選択す

べき薬剤である。キノロン系薬はノカルジア感染症の治療薬として有用ではあるが、第一選択薬剤とすべきではない。また、近年、キノロン系薬の長期投与は常在菌の耐性化を含む耐性菌の増加が懸念されており、LVFX投与により急性期を脱した後は、感性を示す他の薬剤による維持療法への移行を検討すべきと考える。

稿を終えるにあたり、ご助言をいただきました(財)化学及血清療法研究所の正木孝幸技師、ならびに本菌を精査同定していただきました千葉大学真菌医学研究センターの三上 襄教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 古谷信彦. 2003. ノカルジア症. 日本臨床 61 (Suppl. 2): 362-367
- 2) 矢沢勝清, 三上 襄. 2001 ノカルジアの検査法, 検査と技術 29: 111-119.
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2003. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard M24-A, NCCLS, Wayne, USA.
- 4) 福代良一, 熊谷武夫. 1981. 皮膚ノカルジア症. 皮膚病診療 3: 349-352.
- 5) 束村道雄. 1988. Nocardia 感染症. 結核 63: 651-659.
- 6) 鈴木克洋, 久世文幸. 1989. ノカルジア症. 呼吸 8: 1042-1047.
- 7) Nishimoto, K., M. Ohno. 1985. Subcutaneous Abscesses Caused by *Nocardia brasiliensis* Complicated by Malignant Lymphoma. Int. J. Dermatol. 24: 437-440.
- 8) Boixeda, P., A. Espana, J. Suarez et al. 1991. A. Cutaneous Nocardiosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. Int. J. Dermatol. 30: 804-805.
- 9) 西尾達巳, 笹井陽一郎, 松元二郎, 他. 1994. *Nocardia brasiliensis* による皮膚ノカルジア症の2例. 臨床皮膚科 48: 37-41.
- 10) 熊谷知子, 嵯峨兵太, 石橋睦子, 他. 2002. *Nocardia brasiliensis* による皮膚ノカルジア症の1例. 臨床皮膚科 56: 1048-1051.
- 11) 黒木茂高, 山田穂積, 加藤 収, 他. 1990. 中葉無気肺に合併した肺ノカルジア症の1例. 感染症誌 64: 243-248.
- 12) 大西誉光, 塙 伸太郎, 溝口昌子, 他. 1989. 皮膚ノカルジアの1例. 皮膚臨床 31: 1351-1354.
- 13) Yazawa, K., Y. Mikami, J. Uno. 1989. *In Vitro* Susceptibility of *Nocardia* spp. To a New Fluoroquinolone, Tosufloxacin (T-3262). Antimicrob. Agents Chemother. 33: 2140-2141.

Localized Type of Primary Cutaneous Nocardiosis Caused by *Nocardia brasiliensis*
—A Case Which Shows the Effectiveness of Levofloxacin—

Masanori Ohkuma,¹⁾ Isamu Ikeda,²⁾ Zenzo Nagasawa,³⁾ Tomomichi Ono⁴⁾

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, Kumamoto University Hospital

(Former Position Department of Laboratory, Social Insurance Ohmuta-Tenryo Hospital)

²⁾ Department of Dermatology, Social Insurance Ohmuta-Tenryo Hospital

³⁾ Department of Laboratory, Saga University Faculty of Medicine

⁴⁾ Vice President, Kumamoto University

We have experienced a case of localized cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*. The case, 75-year-old-male, injured his knee by an old floorboard and developed a necrotic ulcer with pus and fistulae. Oral cefdinir after ulcer debridement did not show any clinical improvements, so was switched to levofloxacin, then the ulcer healed within two weeks. Diagnosed as localized cutaneous nocardiosis from the isolated *N. brasiliensis* and the clinical features. Although sulfamethoxazole/trimethoprim is most effective and should be the first-choice drug, other drugs also could be chosen after identification and antibiotic susceptibility test. In this case, levofloxacin proved to be quite effective both *in vitro* and *in vivo*. While quinolones would induce drug-resistance of bacteria, our study suggests quinolones also could be chosen for nocardiosis when other drugs can not be chosen.