

[原 著]

Corynebacterium durum が起炎菌として疑われた肺炎の 1 症例杵淵貴洋¹⁾・大塚喜人²⁾・大楠清文³⁾・中西京子⁴⁾・宇佐美和男¹⁾・江崎孝行³⁾¹⁾ 社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院臨床検査科²⁾ 社会保険中央総合病院臨床検査部・感染制御チーム³⁾ 岐阜大学大学院医学研究科再生分子統御学講座病原体制御学分野⁴⁾ 社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院呼吸器科

(現: JA 北海道厚生連旭川厚生病院呼吸器科)

(平成 18 年 3 月 27 日受付, 平成 18 年 11 月 6 日受理)

我々は、気管支拡張症に併発した肺炎の起炎菌として *Corynebacterium durum* が疑われた 1 例を経験した。患者は 65 歳、男性。平成 5 年より血痰を認め気管支拡張症として他院にて治療を受けていた。平成 14 年 11 月 12 日当院呼吸器科外来を受診し、気管支拡張症の治療目的にて、抗菌薬、去痰薬などを処方し外来にて経過観察していた。平成 15 年 10 月 17 日、咳嗽が非常に強いため来院され喀痰培養が提出された。喀痰のグラム染色からは多数の白血球とともに *Nocardia* 属に特有の分岐したグラム陽性桿菌を多数観察し、胸部 X 線と胸部 CT で左下葉の透過性の低下や拡張した気管支内腔に分泌物貯留を認めること、使用中の抗菌薬が著明な効果を示さないことなどから *Nocardia* 属による感染症を疑い主治医に連絡、その後 sulfamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) による治療が開始された。培養から 3 日目に発育してきたコロニーで同定検査を実施したところ、簡易同定検査では *Nocardia asteroides* と同定されたが、確認のために 16S rRNA シークエンス解析を行った結果、99.98% の一致で *C. durum* と同定された。

Key words: *Corynebacterium durum*, 気管支拡張症, 分岐したグラム陽性桿菌, *Nocardia*, Kinyoun 染色

序 文

Corynebacterium durum は、形態的に *Nocardia* 属や *Actinomyces* 属等の放線菌類に類似するグラム陽性桿菌である。*Corynebacterium* 属菌は diphtheria toxin を産生する *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* 以外は日和見感染菌として扱われ、上気道や皮膚、粘膜などさまざまな臨床材料から分離される。また、近年高齢者の嚥下性肺炎や、敗血症などさまざまな日和見感染菌として注目を浴び、さらに抗菌薬に対し耐性化傾向を示してきていることが報告されている¹⁻⁵⁾。

しかし、今回我々が分離した *C. durum* が起炎菌と

疑われた症例は、国内外を問わず報告がなく、新菌種として提案された報告のなかでは 5 株の分離例のみである⁶⁾。本邦では我々が検索しえた範囲では本症例が初報告となる。

I. 症 例

1. 患者: 65 歳, 男性
2. 主訴: 咳嗽, 血痰を伴う喀痰増加
3. 既往歴: 百日咳 (幼少期), 胃潰瘍, 上室性期外収縮, アレルギー性鼻炎
4. 家族歴: 特記すべきことなし
5. 現病歴: 平成 5 年に血痰を認め他院を受診。左下葉の気管支拡張症と診断され, 治療を受けていた。その後平成 14 年 11 月 12 日に症状が続くため当院呼吸器科外来を受診し, 翌日平成 14 年 11 月 13 日より気管支拡張症の治療を継続するため通院となった。平成 15 年 10 月 17 日, 咳嗽が非常に強いため再来院された。

著者連絡先: (〒076-8765) 富良野市幸町 13 番 1 号
社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院臨床検査科
杵淵貴洋
TEL: 0167-23-2181 (内線 227)
FAX: 0167-39-1077
E-mail: taka_k@lapis.plala.or.jp

6. 現症：症状悪化のため再来院された平成15年10月17日の現症は、血圧130/88 mmHg、喀痰が出にくいが咳嗽が強く、吸気の雑音は聴取していない。
7. 検査所見：平成15年10月17日には特に血液・生化学検査を実施していない。しかし、以前提出された喀痰は粘性痰であったのに対し、10月17日の喀痰は多数の白血球を伴った膿性痰であったことから、下気道の炎症が示唆された。また、胸部画像は平成14年11月13日に撮影した胸部X線（図1）、胸部CT（図2）と比較して、平成15年10月17日に撮影した胸部X線（図3）では左下肺野の透過性低下、胸部CT（図4）では左下葉の気管支拡張内腔に分泌物貯留を認めたため肺炎が疑われた。
8. 臨床経過：平成14年11月13日入院時の胸部X線にて左下葉に気管支拡張像を認め、喀痰も伴うため carbocisteine が処方された。12月11日、症状の改善が見られないため clarithromycin (CAM) 1日1回200 mg 28日間の投与を開始した。CAMの投与を開始すると、一時喀痰の量が減少し若干の症状改善を認めたが、自宅での投薬指導がないため患者の不規則な抗菌薬服用によって時々症状の悪化がみられた。当院受診から約1年間、時々血痰があるも

の症状の大きな変化はみられなかったが、平成15年10月17日非常に強い咳嗽のため来院され、その時提出された喀痰のグラム染色にお

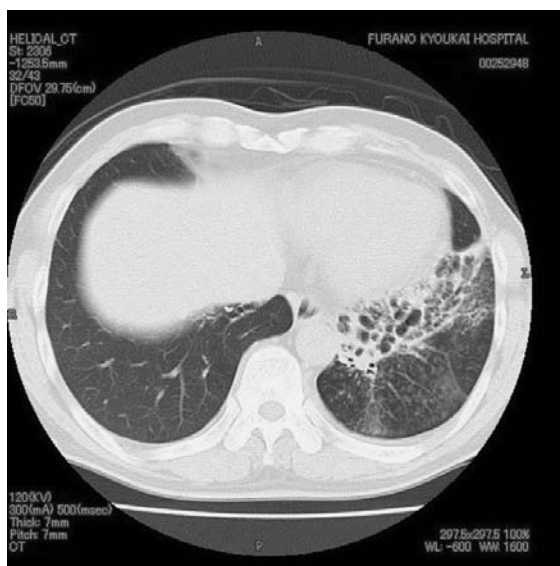


図2. 胸部CT治療前
平成14年11月13日入院時の胸部CT。左下葉に気管支拡張像を認める。



図1. 胸部X線治療前
平成14年11月13日入院時の胸部X線。左下肺野に気管支拡張像を認める。



図3. 胸部X線増悪後
平成15年10月17日の悪化してきた胸部X線。左下肺野の透過性が低下している。

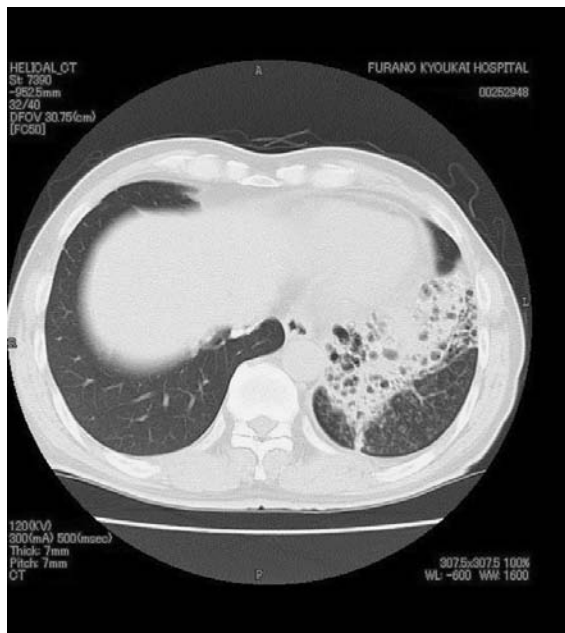


図 4. 胸部 CT 増悪後
平成 15 年 10 月 17 日の悪化してきた胸部 CT。左下葉の気管支拡張内腔に分泌物貯留が見られる。



図 5. 胸部 X 線治療後
平成 16 年 1 月 14 日, ST 合剤投与後の胸部 X 線。左下肺野の透過性低下が改善している。

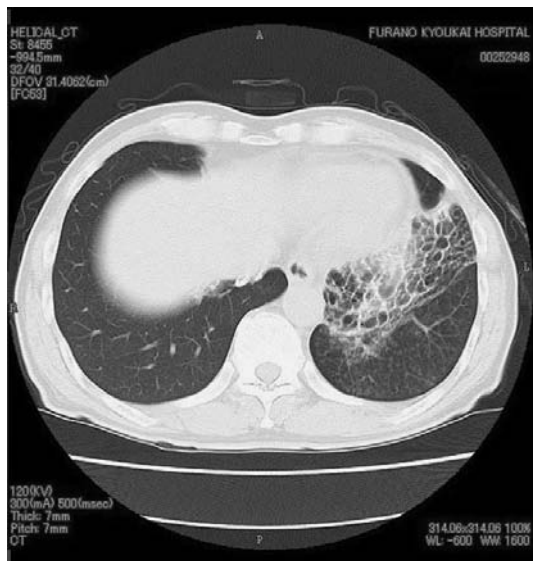


図 6. 胸部 CT 治療後
平成 16 年 1 月 14 日, ST 合剤投与後の胸部 CT。左下葉の気管支拡張内腔の分泌物貯留が消失している。

いて多数の好中球とともに分岐したグラム陽性桿菌を確認したため、*Nocardia* 属による感染を疑った。その後、胸部 X 線 (図 3)、胸部 CT (図 4) の陰影も悪化してきたので CAM の投与を中止し、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) 1 回 2 g 1 日 2 回、28 日間投与した。ST 合剤投与後の平成 16 年 1 月 14 日来院時には患者より喀痰の量と咳嗽が減少したと報告があり、培養検査は実施されなかったが胸部 X 線 (図 5)、胸部 CT (図 6) 共に改善を認めた。

9. 微生物学的検査:

- i) 塗抹・鏡検検査: 以前実施した培養検査では carbocisteine の投与や唾液様検体であったため起炎菌と考えられるものは検出されなかった。しかし平成 15 年 10 月 17 日の喀痰検査では、膿性痰 (Miller & Jones の分類で P2 相当) が提出されフェイバー G セット F ニッスイ (日水製薬) を用いてグラム染色を実施した。このグラム染色では、図 7 に示したように *Nocardia* 属を思わせる分岐したグラム陽性桿菌と多数の好中球を認めた。さらに *Nocardia* 属の確認のため、染色工程で脱色を 1% 硫酸で行う抗酸染色 (Kinyoun 染色) を実施したとこ

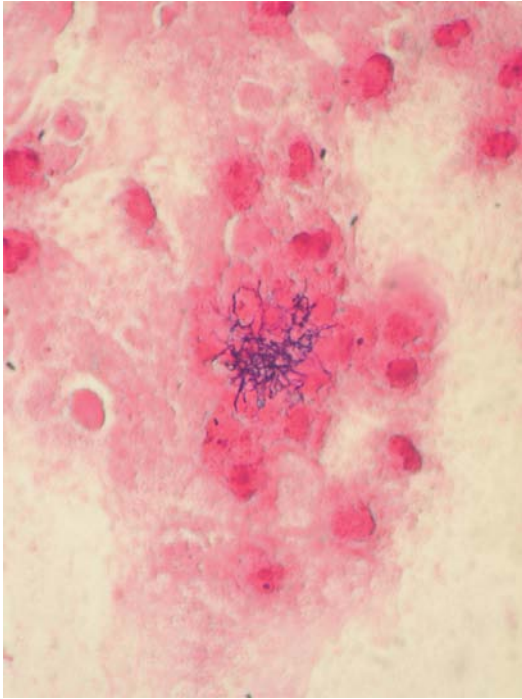


図7. 喀痰塗抹所見 (Gram 染色×1000)
白血球の中に分岐した *Nocardia* 様のグラム陽性桿菌が確認される。

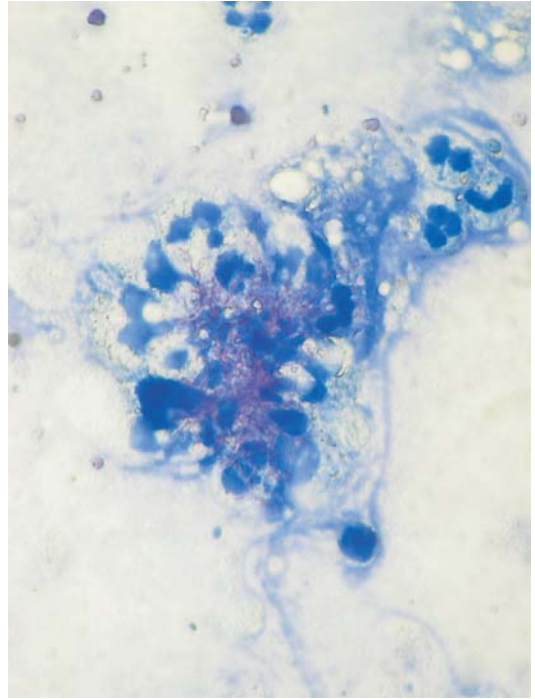


図8. 喀痰塗抹所見 (Kinyoun 染色×1000)
青く染まった背景の中に抗酸性に染まった分岐した桿菌が確認される。



図9. 血液寒天に発育した *C. durum*
純培養3日目のコロニー。白くラフ型のコロニーの発育を認める。

ろ、図8のように弱抗酸性に染色された分岐した桿菌を認めたため *Nocardia* 症の疑いがさらに強くなった。

- ii) 分離培養：培養検査は喀痰を5%羊血液寒天培地(日水製薬)、チョコレート寒天培地(日水製薬)、ドリガルスキー改良培地(日水製薬)を使用し35°Cで好気性培養のみを行い、培養18時間後、平成14年11月16日に提出された喀痰では口腔内常在菌のみの発育しか認めなかった。しかし、平成15年10月17日の喀痰では鏡検結果から *Nocardia* 属の発育を想定していたので、5%羊血液寒天培地、チョコレート寒天培地の培養を延長し、両培地ともに培養2日目に直径0.5 mm程度、培養3日目に直径2 mm程度の白く乾燥したラフ型の培地に喰い込んだ感じのコロニーの発育を認めた。そのコロニーを5%羊血液寒天培地で純培養(図9)しグラム染色したところ、分岐は若干弱くはなったがグラム陽性桿菌を確認した。
- iii) 同定検査：鏡検等の結果から、検査の方向性を *Nocardia* 属の同定としたため、*Nocardia* 鑑別用のカゼイン寒天培地、チロシン寒天培地、スターチ寒天培地、キサントニン寒天培地(ともにBBL)を用い、添付文書に従い培養、判定すると *N. asteroides* と判定できた。しかし、この同定法はあくまで簡易鑑別であるため、16S rRNAをPCR法で増幅、シークエンス解析を行い塩基配列を決定した。シークエンス解析の結果、99.98% *C. durum* と一致し、*Nocardia* が否定され最終的に *C. durum* が検出されたと報告した。後日、シークエンス解析の結果から *C. durum* の生化学性状を確認するため、カタラーゼ試験、Api Coryne (Bio Merieux) と Rap ID CB Plus (アムコ)を用い生化学性状を試験した結果、カタラーゼ反応陽性、Api Coryne の Profile Code は3040105となり Rap ID CB Plus の Profile Code は7504041となりいずれも同定不能であった。両簡易同定キットより得られた生化学性状は、硝酸塩還元反応、pyrazinamidase, glucose, sucrose, などが陽性を示し文献6で報告されているものと同様の反応を示した。しかし、maltoseの反応が解離しさらに菌の形態は異なるが系統樹より、*C. durum* の近縁にある *C. matruchotii* も *C. durum* と同様の生化学反応を示すので mannitolの結果と照らし合わせることで

C. durum は mannitol を分解するのに対し *C. matruchotii* は分解しないが、Api Coryne で得られた結果は陰性と生化学性状において決定づける結果を得ることはできなかった。しかし、*C. matruchotii* の集落性状は *C. durum* と類似するものの抗酸性はもたないことから否定できる。また、簡易同定キットで得られた生化学性状より、*Nocardia* 属と *C. durum* の生化学性状における鑑別点が β -galactosidase であることに着目した⁶⁾。その結果、両簡易同定キットにおいて β -galactosidase は基質に *o*-Nitrophenyl- β -D-galactopyranoside を用いる Rap ID CB Plus では陰性、2-Naphthyl- β -galactopyranoside を用いる Api Coryne でも陰性という結果が得られた。本来 *C. durum* の β -galactosidase は陰性となるので、確認のために ONPG ディスク(日水製薬)を用い β -galactosidase を試験した結果、陰性となり生化学性状でも *Nocardia* が否定された。

- iv) 薬剤感受性検査：担当医より *Nocardia* 属を想定し薬剤感受性検査の薬剤に ST 合剤、erythromycin (EM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), 第3世代 cephem 薬と指定があったので、当院で使用している薬剤感受性試験用パネル PMIC 31 J, NMIC 5 J (共に DADE BEHRING) を用い指定のあった薬剤について MIC 測定を実施した。その結果は EM が 4 μ g/ml 以上の MIC 値であったが、その他の薬剤では良好な感受性を示し、治療の際に投与された ST 合剤の MIC は 2/38 μ g/ml 以下と良好な感受性を示した。また、以前から使用していた CAM の MIC 値は 4 μ g/ml 以上と耐性で(表

表1. 分離された *Corynebacterium durum* の薬剤感受性試験結果

薬剤名	MIC (μ g/ml)
Cefotaxime	≤ 8
Ceftazidime	8
Cefpirome	≤ 2
Cefepime	≤ 1
Cefozopran	≤ 1
Flomoxef	≤ 1
Sulfamethoxazole-trimethoprim	$\leq 2/38$
Imipenem/Cilastatin	≤ 0.5
Erythromycin	>4
Clarithromycin	>4

1), 臨床経過と矛盾しない結果であった。

II. 考 察

ヒトから分離される *Corynebacterium* 属菌の多くは, *C. diphtheriae* を除き健常人の皮膚や呼吸器などに常在する細菌であるが, 特に免疫能の低下した患者に対しては呼吸器感染症や, 尿路感染症などの日和見感染症をひき起こす場合がある^{1~5)}。本症例は基礎疾患として気管支拡張症があり急性増悪時に *C. durum* が分離された。気管支拡張症の病因は, 先天性要因と後天性要因があり前者は線毛システムの異常や気道壁の先天的な脆弱性などの要因と, 後天性要因としては, 幼少時期に罹患した重症呼吸器感染症(百日咳, 麻疹, 結核など)によって気道が損傷を受け, その部位での感染を繰り返し気管支拡張症が出現する⁷⁾。よって, 本症例での気管支拡張症は幼少期の百日咳罹患が後天性要因の一つとして考えることができ, *C. durum* の病原性は不明とされてはいるが⁸⁾, グラム染色像や胸部 X 線で左下肺野の透過性の低下や, 胸部 CT で拡張した気管支に分泌物の貯留を認めること, ほかに起炎菌と考えられる細菌が検出されなかったことなどから本菌による感染症の疑いがあると診断された。

今回, 当院の初診より 1 年ほど経過してから本菌による感染症の疑いが強くなったが, 以前に唾液様検体を用いて微生物検査を実施していたことで, 本菌の発見が遅れたものと考えられる。しかし, 初回の培養検査時は去痰薬や抗菌薬の投与により症状の改善が認められていた時期でもあり, 培養検査を実施するにふさわしい時期ではなかったと考えられる。

グラム染色によって, 分岐したグラム陽性桿菌を認めた時点で *Nocardia* 属を想定したことについては, *Nocardia* 属に特徴的な分岐した像を示しており, 確認のための Kinyoun 染色においても弱抗酸性を示していたので *Nocardia* 属と判断し検査を進めた。しかし, 一般の病院検査室レベルではわれわれが行った同定検査を施行できるところは少なく, 培養も困難でありグラム染色結果から推測し報告する形が多いのではないかと推察される。

グラム染色, Kinyoun 染色の二つの染色所見や, 気管支拡張症に *Nocardia* 症が続発する症例がある⁹⁾ ことなどから, 主治医に *Nocardia* 症の抗菌薬療法について助言したところ, 第一選択薬として位置づけられている ST 合剤の投与が開始された。結果的に ST 合剤が肺炎治療に使用される薬剤であることや, 本菌の薬剤感受性検査結果が良好であったことで効果が現れ

たと思われる。

今回使用した 2 種類の簡易同定キットについては, 当初より *C. durum* がデータベースに記載されていないが, Philippe らの報告⁶⁾ と生化学性状を照合するために使用した。さらに, 今回 *Nocardia* 属を疑っていたことから *C. durum* と鑑別するにあたり β -galactosidase の結果が左右されるので, 簡易同定キット以外にも ONPG ディスクを使用して β -galactosidase の精査を行った。また, 生化学性状を調べるにあたり使用した Api Coryne の Profile Code は *C. durum* のコードとして報告されているものではなく⁸⁾, 本菌に対しての新しい Profile Code となる。

本症例は菌の同定に時間を要し, 結果的に微生物検査の基本であるグラム染色の結果によって抗菌薬療法がとられた。初回の培養時のような唾液様検体ではなく微生物検査に適した膿性検体を用いて鏡検・培養検査を実施し, 同定検査に関しては鏡検で特定の細菌に特徴的な形態を示していたり, 炎症像が強い場合, 既存の同定キットなどで同定できない場合などは, さらに追求して検査していくことが重要であると思われる。

III. 結 語

本菌は, 鏡検上 *Nocardia* 属と同様な特徴的染色像を示し, 抗酸染色にも反応を示したため同定に困難を要した。本菌を同定するまで長時間を要し, 最終的な治療薬の選択には間に合わなかったが, 使用した ST 合剤の感受性が良好であったため症状の改善を認めることができた。

文 献

- 1) 大塚喜人, 北村成大, 木村 哲, 他. 1995. 高齢者における *Corynebacterium striatum* 嚥下性肺炎の 1 例. 日本臨床微生物学雑誌 5: 22-26.
- 2) 大塚喜人, 吉部貴子, 室谷真紀子, 他. 2000. 多剤耐性 *Corynebacterium amycolatum* による IVH 感染の 1 例. 日本臨床微生物学雑誌 10: 51-55.
- 3) 那須美行, 阿部 浩, 大塚喜人. 1998. *Corynebacterium pseudotuberculosis* による菌血症の 1 例. 日本臨床微生物学雑誌 8: 240-245.
- 4) 大塚喜人, 黒田真紀子, 高橋亜矢子, 他. 1997. *Corynebacterium striatum* の臨床的・細菌学的研究. 医学検査 46: 995-999.
- 5) 大塚喜人, 北村成大, 有村 隆, 他. 1994. *Corynebacterium jeikeium* による敗血症の 1 例. 感染症学雑誌 68: 1527-1532.

- 6) Riegel, P., R. Heller, G. Prevost, et al. Oct. 1997. *Corynebacterium durum* sp. nov., from Human Clinical Specimens. p. 1107-1111, In: International Journal of Systematic Bacteriology.
- 7) 須田隆文, 千田金吾. 2000. 気管支拡張症の診断と治療. 日本医事新報 3999: 1-8.
- 8) Funke, G., K. A. Bernard. 2003. Coryneform Gram-Positive Rods. p. 472-488, In: Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. (P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, et al. ed.), American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 9) 佐藤哲史, 大石和徳, 渡辺貴和雄, 他. 2002. 肺結核後の気管支拡張症に続発しスバルフロキサシンが著効した肺 *Nocardia asteroides* 症の 1 例. 感染症学雑誌 76: 212-215.

A Case of *Corynebacterium durum* Pneumonia Suspicion

Takahiro Kinebuchi,¹⁾ Yoshihito Otsuka,²⁾ Kiyofumi Ohkusu,³⁾
Kyoko Nakanishi,⁴⁾ Kazuo Usami,¹⁾ Takayuki Ezaki³⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Social Welfare Corporation Hokkaido Social Work Society Furano Hospital

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Infection Control Team, Social Insurance Central General Hospital

³⁾ Department of Microbiology, Regeneration and Advanced Medical Science, Gifu University School of Medicine

⁴⁾ Department of Pulmonology, Social Welfare Corporation Hokkaido Social Work Society Furano Hospital

We report, *Corynebacterium durum* experienced a doubted example as the cause bacteria of the pneumonia which was caused according to the bronchiectasis. The patient is a 65 year-old man. The sputum is sometimes of mixed-blood from 1993 and it was undergoing the medical care of the bronchiectasis at the other hospital. On November 12 2002, we took medical advice because of the medical care of the bronchiectasis in the pulmonology at my hospital. Then, we did antibacterial medicine and an expectorant and so on in the formula and we decided to observe an elapse. On October 17 2003, we observed ramifying Gram positive bacillus which is peculiar to the *Nocardia* genus with the inflammatory image from Gram dyeing by the sputum. Because I doubted an infection by the *Nocardia* genus, I told the doctor of the taking charge these meaning. Then, we prescribed sulfamethoxazole-trimethoprim and we began a medical care. When inspecting in the identification using the colony which grew 3 days after cultivation, in the simple identification inspection, we identified as *Nocardia asteroides*, but we did 16S rRNA sequence analysis to confirm and we identified it as *C. durum* (% consistence, 99.98).