原 著

順天堂医学 38 (4)
P. 552~556 (1993)

ノカルジア症の化学療法に関する研究

— 6 臨床症例より分離されたノカルジアの薬剤感受性について —

Chemotherapy for the management of nocardiosis

— Susceptibility of *Nocardia* species isolated from the 6 clinical cases of nocardiosis —

磯 沼 弘*

HIROSHI ISONUMA, M. D.

6 例の臨床症例より分離された *Nocardia* 7 株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定して比較検討した。

各種サルファ剤の MIC は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であり, trimethoprim (TMP) の MIC は $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, minocycline (MINO) の MIC は $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。また各種サルファ剤の中では sulfamethoxazole (SMX) が最も低い MIC を示し, サルファ剤単独よりも, これらと TMP の併用の方がより低い MIC を示す傾向があった。

自家症例は, 基礎疾患を有する肺ノカルジア症が 3 例・皮膚ノカルジア症が 2 例, 両者の合併例が 1 例であり, 全例が ST 合剤, MINO, または MINO と SMX の併用により改善した。

このようにノカルジア症には有効な薬剤があるだけに, 常に本症を念頭に置き, 早期診断・早期治療に努めることが重要と思われた。

キーワード: ノカルジア症, サルファ剤, ミノサイクリン, 最小発育阻止濃度

Key words: nocardiosis, sulfonamides, minocycline, minimal inhibitory concentration (MIC)

緒 言

ノカルジア症は好気性放線菌類に属する *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis* などによる急性ないし慢性の炎症性疾患であり, 近年は immunocompromised host における opportunistic infection として増加の傾向が指摘されている¹⁾²⁾。今回, 6 例の臨床症例を分析すると共に, 分離された *Nocardia* 7 株に対して種々のサルファ剤, trimethoprim (TMP), その合剤と minocycline

(MINO) の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration: MIC) を測定して比較検討した。

対象および方法

1. 対象症例

対象症例は Tab.-1 に示す 6 例であり, 以下その概略を呈示する。

症例 1 は 65 歳の女性で, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) を基礎疾患として持ち, ステロイド療法中に喀痰より *N. asteroides* が分離された肺ノカルジア症である。ST 合剤 (TMP と sulfamethoxazole: SMX の合剤) の投与により軽快した。

* 順天堂大学医学部内科学講座 (感染症)

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

〔Jan. 16, 1992 原稿受領〕 (Jan. 23, 1992 掲載決定)

Tab.-1 Cases of *Nocardia* infections

Case	1	2	3	4	5	6
Age	65	42	7	40	70	22
Sex	F	M	F	F	F	M
Underlying disease	SLE	Malignant lymphoma	-	SLE	SLE	-
Organism	<i>N.asteroides</i>	<i>N.asteroides</i>	<i>N.brasiliensis</i>	<i>N.asteroides</i>	<i>N.asteroides</i>	<i>N.asteroides</i>
Disease site	Lung	Lung	Skin	Lung	Skin	Skin
Source of diagnostic material	Sputum	Sputum	Pus	Sputum	Pus	Pus
Chemotherapy	TMP-SMX	TMP-SMX	TMP-SMX	MINO	TMP-SMX →MINO	MINO + SMX
Outcome	Improved	Improved	Improved	Improved	Improved	Improved

Tab.-2 MIC of the agents against *Nocardia* spp. isolated from 6 patients(MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Case	1	2	3	4	5	6
Sulfadiazine	6.25	6.25	6.25	1.56	6.25	6.25
Sulfadiazine + TMP	6.25	6.25	1.56	1.56	3.13	6.25
Sulfamerazine	12.5	12.5	3.13	6.25	3.13	6.25
Sulfamerazine + TMP	6.25	6.25	1.56	3.13	1.56	3.13
Sulfamethazine	12.5	12.5	1.56	1.56	3.13	6.25
Sulfamethazine + TMP	6.25	6.25	1.56	1.56	3.13	3.13
Sulfamethoxazole	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	3.13
Sulfamethoxazole + TMP	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	1.56
Sulfisoxazole	12.5	6.25	3.13	6.25	6.25	6.25
Sulfisoxazole + TMP	6.25	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13
Trimethoprim (TMP)	25	25	6.25	25	12.5	25
Sulfadiazine	6.25	6.25	3.13	3.13	6.25	6.25
Sulfamerazine	6.25	6.25	3.13	6.25	6.25	6.25
Sulfamethazine	6.25	6.25	3.13	3.13	3.13	12.5
Triple sulfonamides	3.13	3.13	1.56	1.56	3.13	6.25
Minocycline (MINO)	3.13	1.56	0.39	0.20	1.56	1.56

症例2は42歳の男性で、悪性リンパ腫との診断で VEMP 療法 (vincristine・cyclophosphamide・6-mercaptopurine and predonisolone therapy) 中に喀痰より、*N.asteroides* を分離した肺ノカルジア症である。ST合剤の投与により軽快した。

症例3は7歳の女児で、コンクリート上で転倒後に左膝を擦過し、その後約20日目に皮膚化膿巣より *N.brasiliensis* が分離された原発性皮膚ノカルジア症である。切開排膿とST合剤投与により軽快した。

症例4は40歳の女性で、症例1と同様に SLE にてステロイド投与中に喀痰より *N.asteroides* が分離された肺ノカルジア症である。MINO 使用にて一時軽快したが6カ月後に再発し、腎不全に

より死亡した。

症例5は70歳の女性で、やはり SLE との診断でステロイド療法を施行中に左上腕部皮下膿瘍形成と胸部X線異常を来し、膿瘍の切開排膿液および喀痰より共に *N.asteroides* を分離した症例である。ST合剤投与にて改善傾向にあったが、分離菌の薬剤感受性テストの結果より MINO に変更し軽快した。

症例6は22歳の男性で、何ら基礎疾患を有さず、しかも特に誘因なく右上肢に皮疹を生じ、組織片・滲出液の培養により *N.asteroides* が分離された症例である。SMX と MINO の併用にて軽快した。

2. MIC 測定

以上の6臨床例より分離された *N.asteroides*

6株, *N. brasiliensis* 1株の計7株を研究対象とした。これらを Mueller-Hinton broth で37°C 72時間培養したものを接種菌液(約 $10^7/ml$)とした。MIC 測定用の培地としては、7.5%馬無菌脱線維素血添加の Mueller-Hinton 培地<栄研>を用いて、寒天平板希釈法を行った。薬剤はサルファ剤5種(SMXの他に, sulfadiazine・sulfamerazine・sulfamethazine・sulfisoxazole)・TMP・MINOを用い, sulfadiazine・sulfamerazine・sulfamethazineの3者の合剤である triple sulfonamides とMICを比較し, かつ各種サルファ剤にTMPを5対1の割合で添加した際のMICをも測定した。判定は37°C 48時間培養後に行った。

成 績

1. 臨床的解析

症例の年齢分布は7歳から70歳にわたり, 平均年齢は41歳であった。男女比は男性2例・女性4例の1対2であり, 6症例中の4症例に基礎疾患を認め, かつステロイド剤が投与されていた。分離された菌株は, *N. asteroides* が6株, *N. brasiliensis* が1株であり, 病型としては肺ノカルジア症が3例・皮膚ノカルジア症が2例・両者の合併例が1例であった。治療にはST合剤, MINO, またはMINOとSMXの併用投与がなされ, 全例とも軽快せしめえた。

2. *Nocardia* species に対する各種薬剤の MIC

MIC 測定結果は Tab.-2の通りであった。すなわち①各種サルファ剤のMICは1.56~12.5 $\mu g/ml$ であった。②TMPのMICは6.25~25 $\mu g/ml$ であった。③MINOのMICは0.20~3.13 $\mu g/ml$ であった。④各種サルファ剤の中ではSMXが最も低いMICを示した。⑤サルファ剤単独よりも, これらとTMPの併用の方が低いMIC値を示す傾向がみられた。⑥triple sulfonamidesは, その含有する各サルファ剤単独よりも, より低いMICを示す傾向がみられた。

考 察

一般にノカルジア症は内臓ノカルジア症と皮膚ノカルジア症とに大きく分類されている。内臓ノカルジア症は肺に病変を形成することが多く³⁾, 典型的には肺膿瘍の病像を示すが, そのほとんどの例が *N. asteroides* によるといわれている。一方, 原発性皮膚ノカルジア症は多くの場合に外傷に引き続き発症し, 土壤中の菌が傷口を通して直接皮膚および皮下組織に侵入して発症するものと考えられている。原因菌種としては, *N. asteroides* の他に *N. brasiliensis* なども稀でないとされている。

今回の検討でも内臓ノカルジア症の患者はすべて基礎疾患を有し, ステロイド剤が投与されている肺ノカルジア症であり, 皮膚ノカルジア症の患者は基礎疾患を認めなかった。

ノカルジア症の化学療法には, いまだにサルファ剤が第一選択剤とされている⁴⁾。Wallance ら⁵⁾は sulfisoxazole よりも SMX がより有効であることを指摘しているが, 今回検討した5種類のサルファ剤の中では SMX が最も低いMICを示した。また triple sulfonamides も, その含有する各サルファ剤に比べより低いMICを示す傾向が認められたが, 本邦では市販されておらず, 臨床的には使用できないのが現状である。

ST合剤もノカルジア症に有効とされているが⁶⁾, 治療失敗例⁷⁾・再発例⁸⁾の報告もあり, またこの両剤は *Nocardia* に対して相乗作用を示すといわれているが⁹⁾¹⁰⁾, 異論もある¹¹⁾。今回の検討ではSMX以外のサルファ剤もTMPとの併用によりMICがより低下する傾向を認めた。

サルファ剤耐性株やサルファ剤過敏症患者に対しては, MINO¹²⁾¹³⁾, ampicillin と erythromycin の併用¹⁴⁾, 各種アノミ配糖体も有効とされているが, β -ラクタム剤は一般に無効とされている¹⁵⁾。今回はMINOのMICをも測定したが, 良好な成績が得られた。

ノカルジア症は慢性または潜行性の経過をとることがあり, 不十分な治療では再発や悪化がみら

れる場合があるので、臨床的所見が改善した後も長期的に投薬する必要があるといわれている¹⁶⁾。従って、現時点では長期投与可能で抗菌力も優れたサルファ剤、特に SMX, ST合剤, MINO がノカルジア症の治療の中心になると考えてもよいであろう。

しかし、一般に *Nocardia* の正確な感受性測定は技術的に難しいとされており、*in vitro* と *in vivo* の成績が必ずしも相関する訳ではないともいわれている¹⁷⁾。また Mikami¹⁸⁾らはノカルジアの菌種間には薬剤感受性に差があると報告している。

以上のように問題点も多いが、ノカルジア症には有効な薬剤があるだけに、特に immunocompromised host においては、常に本症を念頭において早期診断・早期治療に努めることが重要と思われる。

結 論

6例の臨床症例より分離された *Nocardia* 7株に対して、各種サルファ剤, MINO は良好な MIC を示した。また各種サルファ剤の中では SMX が最も低い MIC を示し、サルファ剤単独よりも、これらと TMP の併用の方がより低い MIC を示す傾向があった。

また臨床的にもこれらの薬剤の投与は有効であり、自家症例は6例すべて軽快した。このようにノカルジア症には有効な薬剤があるだけに、常に本症を念頭に置き診療にあたることが必要と思われる。

文 献

- 1) Beaman, B.L., Burnside, J., Edward, B. *et al.* : Nocardial infection in the United States. 1972~1974. *J. Infect. Dis.*, **134** : 286~289, 1976
- 2) 金子 保, 松本 裕, 池田大忠, 他 : 肺ノカルジア症—本邦報告例の統計的観察. *感染症誌*, **61** : 606~614, 1987
- 3) Geiseler, P.J. and Anderson, B.R. : Results of therapy in systemic nocardiosis. *Amer. J. Med. Sci.*, **278** : 188~194, 1979
- 4) Curry, W.A. : Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. *Arch. Intern. Med.*, **140** : 818~826, 1980
- 5) Wallace, R.J., Septimus, E.J., Musher, D. M. *et al.* : Disk diffusion susceptibility testing of *Nocardia* species. *J. Infect. Dis.*, **135** : 568~576, 1977
- 6) Smego, R.A., Moeller, M.B. and Gallis, H. A. : Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. *Arch. Intern. Med.*, **143** : 711~718, 1983
- 7) Stamm, A.M., Mcfall, D.W. and Dismukes, W.E. : Failure of sulfonamides and trimethoprim in the treatment of nocardiosis. *Arch. Intern. Med.*, **143** : 383~385, 1983
- 8) Geisler, P.J., Check, F., Lamothe, F. *et al.* : Failure of trimethoprim/sulfamethoxazole in invasive *Nocardia asteroides* infection. *Arch. Intern. Med.*, **139** : 355~356, 1979
- 9) Maderazo, E.G. and Quintiliani, R. : Treatment of nocardial infection with sulfamethoxazole. *Am. J. Med.*, **57** : 671~675, 1974
- 10) Adams, H.G., Beeler, B.A., Wann, L.S. *et al.* : Synergistic action of trimethoprim and sulfamethoxazole for *Nocardia asteroides* : efficacious therapy in five patients. *Am. J. Med. Sci.*, **287** : 8~12, 1984
- 11) Black, W.A. : Sensitivity of *Nocardia* to trimethoprim and sulphonamides *in vitro*. *J. Clin. Path.*, **23** : 423~426, 1970
- 12) Wren, M.V., Savage, A.M. and Alford, R.H. : Apparent cure of intracranial *Nocardia asteroides* infection by minocycline. *Arch. Intern. Med.*, **139** : 249~250, 1979
- 13) Patersen, E.A., Nash, M.L., Mammana, R. B. *et al.* : Minocycline treatment of pulmonary nocardiosis. *JAMA*, **250** : 930~932, 1983
- 14) Bach, M.C., Monaco, A.P. and Finland, M. : Pulmonary nocardiosis : therapy with minocycline plus ampicillin. *JAMA*, **224** : 1378~1381, 1973

- 15) 三上 襄：好気性病原性放線菌の分類と薬剤感受性，
千葉医学，**57**：147～156，1981
- 16) Palmer, D.L., Harvey, R.L. and Wheeler, J. K. : Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. *Medicine*, **53** : 391～401, 1974
- 17) Goodman, J.S. and Koenig, M.G. : *Nocardia* infection in a general hospital. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **174** : 552～567, 1970
- 18) Mikami, Y. and Yazawa, K. : Susceptibility patterns of pathogenic *Nocardia* to some selected antimicrobial agents and their usefulness in the identification work in a clinical laboratory. *Bull. JFCC*, **5** : 89～95, 1989

Original paper

Summary

Chemotherapy for the management of nocardiosis

—Susceptibility of *Nocardia* species isolated from the 6 clinical cases of nocardiosis—

Seven *Nocardia* isolates from six patients were tested for *in vitro* susceptibility to sulfonamides, trimethoprim (TMP) and minocycline (MINO).

Minimal inhibitory concentration (MIC) values against *Nocardia* species were in the range between 1.56～12.5 μg of sulfonamides/*ml*, 6.25～25 μg of TMP/*ml*, 0.20～3.13 μg of MINO/*ml*, Sulfamethoxazole (SMX) showed lowest MIC values among the five sulfonamides, and synergistic activities between TMP and sulfonamides were observed.

A clinical study of these six patients revealed three patients with pulmonary infection, two with skin infection and one with both. Six patients were treated with TMP-SMX, M ONO or MINO plus SMX, and all showed improvement.

As we have effective drugs against nocardiosis, early diagnosis and early treatment, are essential.

Key words : nocardiosis, sulfonamides, minocycline, minimal inhibitory concentration (MIC)

HIROSHI ISONUMA, M. D.

*Division of Infectious Disease, Department of Internal
Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan*