

ノカルジア症、放線菌症

三 上 襄

千葉大学真菌医学研究センター

放線菌 (Actinomycetes) は真核微生物である真菌とは異なり、細菌と同じ原核微生物に属し、分類同定は *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* に基づいて行われる。しかし、病原性の放線菌は菌糸状の微生物であり、その性状が同じ菌糸状微生物のカビ (真菌) と類似しており、さらに感染様式が真菌症と共通点が多いこと等から、慣例的に医真菌学分野で取り扱われている。

ヒトに病原性を示す病原性の放線菌には、嫌気性放線菌と好気性放線菌があり、前者の代表は *Actinomyces* で、後者は *Nocardia* である¹⁾。 *Actinomyces* による感染症が放線菌症 (actinomycosis) で、 *Nocardia* による感染症が nocardiosis (ノカルジア症) である。好気性の病原性放線菌の代表的な菌種としては、 *Nocardia* があるが、その他 *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Gordonia*²⁾ がある。これらの放線菌は、抗酸性菌と呼ばれ、 *Mycobacterium* (結核菌を含む) の特徴的な性質である抗酸性の染色性を示し、検査室等では、染色により他の微生物と区別できる。臨床的に重要な *Corynebacterium* の一部の菌種も同じグループに属するが抗酸性の程度はそれぞれの菌種によって異なり、 *Mycobacterium* が最も強い染色性を示し、 *Nocardia* は弱く、また部分的である。放線菌の分類には、化学分類学的手法が最も早く導入されたが、他の細菌と同様に、現在ではリボゾーム RNA 遺伝子の解析情報に基づいた系統学的な分類体系が導入されている。これらの好気性の放線菌の多くは、抗酸性染色とも関連してミコール酸を含む放線菌であることから、ミコール酸含有放線菌とも呼ばれている。

好気性放線菌

(1) 取り扱い

好気性放線菌で病原性があるのは、 *Mycobacterium* を別としては、ミコール酸を含む *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia* 及び *Tsukamurella* とミコール酸を含まない *Actinomadura*, *Rothia* 及び *Nocardiosis* であるが、最も感染症例が多いのは *Nocardia* であるので、このシンポジウムでは主に *Nocardia* とその疾患について述べる。ノカルジア症は亜急性ないし慢性の化膿性肉芽腫性疾患で、皮膚および皮下組織に病原巣を作る皮膚ノカルジア症と、経気道的に肺に感染して、血行性に全身臓器に播種する内臓ノカルジア症に大別される。一般にはステロイド剤等の免疫抑制剤の使用により免疫能の減弱したヒトへ感

染する例が多いが、本邦では高齢者への感染例も多い。 *Nocardia* (*Actinomyces*) は危険度 2 に属する細菌であることから、取り扱いには注意が必要である。また、ある種の *Nocardia* は植物防疫の立場から問題となるので、国外への移動に制限があり注意が必要である。

皮膚や喀痰からの *Nocardia* の分離には通常の細菌の分離に用いられる血液寒天やサブロー寒天培地 (クロマイ非含有) が用いられているが、結核菌の培養に用いられる小川培地でも良く分離されている。重要な点は、通常の細菌と比べて生育が極めて遅く、1-2週間程度まで観察すると分離できる例が多いことである。培養が長期間におよぶとコロニーの表面が白色系の気菌糸で覆われることが多い。さらに培養コロニーの周辺を低倍率の顕微鏡下で観察すると、菌糸状発育が観察される。一般に培養時間の経過に伴い、コロニーは *Nocardia* に特徴的な“土臭”を発するので、それも一つの診断の助けとなる。 *Nocardia* の抗酸性は弱い (部分的である) ので、Ziehl-Neelsen 染色では、脱水に 0.5% の硫酸水が用いられる。

(2) 分類と同定

好気性の放線菌の菌属の鑑別には、細胞の構成成分である特殊なアミノ酸の存在やその異性体の有無、さらには糖成分、メナキノンやミコール酸組成の解析が必要であるので、本シンポジウムでは解析法を簡単に説明する。 *Nocardia* の種の同定は、生理生化学的な性状の比較で行うので、筆者らの研究室で行っているそれらの簡単な方法について説明する。また、臨床的に重要な種の鑑別を薬剤の感受性で調べる方法を筆者らはこれまで報告してきたので、その方法についても概説する。

最近の遺伝子解析技術の進歩には目覚ましいものがあり、 *Nocardia* の分類と同定にもその技術が取り入れられている。 *Nocardia* は、一般細菌と同様に 16S-rRNA 遺伝子の解析による系統分類に基づいて種が決定され、実際の同定にも遺伝子解析は必要であることから、実際の解析方法についても簡単に説明する。 *Nocardia* の種の基準が明確になった結果、 *Nocardia* の新種の提案も多くなり、現在、菌種数は 60 種にも達している。筆者らも、60 種の 4 分の 1 以上の菌種である 17 種の新種を提案しているので (図 1)、それらについてもそれぞれの菌種の特徴を述べる。なお、筆者らは世界に先駆けて *Nocardia farcinica* のゲノム解析を完了して報告 (Ishikawa *et al*, PNAS, 2004)³⁾ したので、その情報に基

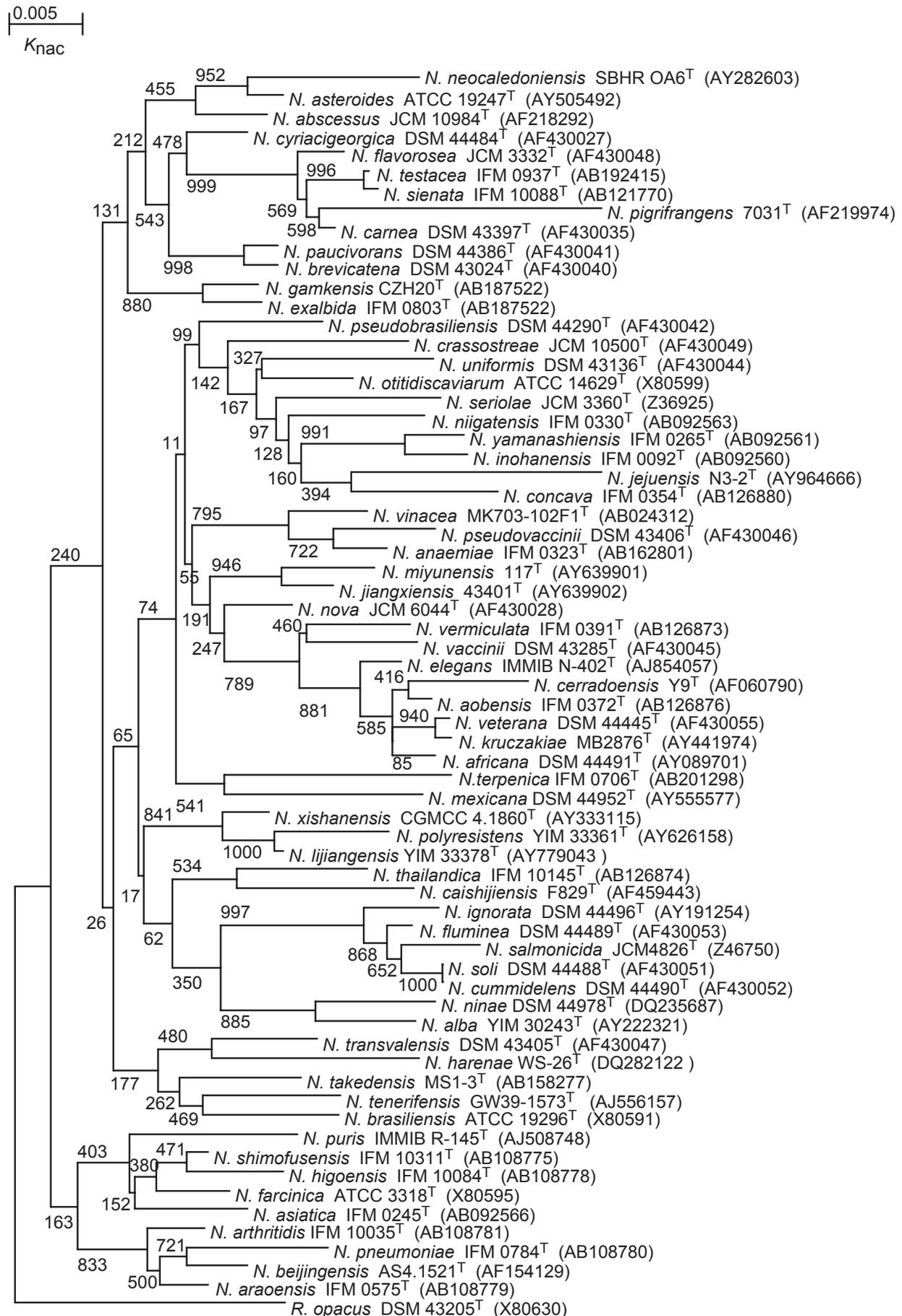


図1. 千葉大学で提案した18種の新種を含む全 *Nocardia* の菌種の系統図

づいた *Nocardia* のゲノムの特徴を概説する。

Nocardia 以外の好気性放線菌で、本邦の臨床材料からの分離例が多い *Actinomadura*⁴⁾, *Nocardidopsis* 及び *Rothia* についても概説する。

嫌気性放線菌

(1) 取り扱い

嫌気性で主に病原性を示す放線菌は Family *Actinomycetaceae* Rainey *et al* (1997) に属する。本科に属する放線菌属の中で最も多いのは、*Actinomyces* 属の菌種であり、他に *Mobiluncus*, *Archanobacterium* 及び *Actinobaculum* 属の菌種があるが、病原性菌として問題となるのは主に *Actinomyces* 属の放線菌である。*Actinomyces* 属の放線菌は、非運動性、非孢子形成性のグラム陽性菌であり、分岐した短桿菌から繊維状の桿菌様の形態を示すことが特徴で気菌糸は形成しない。好気性の放線菌に存在する細胞壁の構成成分であるジアミノピメリン酸を含まないことも特徴である。嫌気性の放線菌では、病巣から、菌糸の固まりである特徴的な“黄色顆粒 (sulfur granule)”が観察されることがあり、診断の助けとなる。最も感染症例が多い放線菌症の原因菌は *Actinomyces israelii* である。本菌種は培養の初期にいわゆる“スパイダーフォーム”を示すので、それらの形態を観察結果を示して、本菌種の特徴を解説する。

(2) 分類と同定

嫌気性菌の同定については、多くの市販のキットがあるが、確実には同定できない例が多く、好気性菌の場合

と同様に 16S-rRNA 遺伝子の解析が必要であり、それについても説明する。菌糸状の性状を示して、*Actinomyces israelii* に類似している嫌気性の菌種として、*Propionibacterium propionicus* があり、混乱するが、細胞壁の成分を解析することにより、両者は容易に区別できる。

参考文献

- 1) Iida S, Kageyama A, Yazawa K, Uchiyama N, Toyohara T, Chohnabayashi N, Suzuki S, Nomura F, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia exalbida* sp. nov., isolated from Japanese patients with nocardiosis. *Int J Syst Evol Microbiol* **56**: 1193-1196, 2006.
- 2) Kageyama A, Iida S, Yazawa K, Kudo T, Suzuki S, Koga T, Saito H, Inagawa H, Wada A, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Gordonia araii* sp. nov. and *Gordonia effusa* sp. nov. isolated from patients in Japan. *Int J Syst Evol Microbiol* **56**: 1817-1821, 2006.
- 3) Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, Hoshino Y, Kurita H, Hotta K, Shiba T, Hattori M: The complete genome sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 14925-14930, 2004.
- 4) Hanafy A, Ito J, Iida S, Kang Y, Kogure T, Yazawa K, Takashi Yaguchi T, Mikami Y: Majority of *Actinomadura* clinical isolates from sputa or bronchoalveolar lavage fluid in Japan belongs to the cluster of *Actinomadura cremea* and *Actinomadura nitritigenes*, and the description of *Actinomadura chibensis* sp. nov. *Mycopathologia* **164**: 281-287, 2006.