

●症 例

脳幹膿瘍を合併したと考えられた肺ノカルジア症の1例

大西 真裕^a 小林 哲^a 都丸 敦史^a 高橋 佳紀^a 藤原研太郎^a
 浦和 昌史^a 高木 健裕^a 小林 裕康^a ガバザ・エステバン^b
 田口 修^a

要旨：症例は64歳，女性。天疱瘡の診断でステロイド治療中であった。胸腺腫による腫瘍随伴性天疱瘡が疑われ，胸腺摘出術が予定されたが，術前評価にて肺野結節影を認め，手術は中止となる。感染症が疑われ，広域抗菌薬治療を開始した。次第に上肢感覚障害，複視，ふらつきの症状が出現し，頭部MRIにて脳幹膿瘍の診断に至った。喀痰培養検査から肺ノカルジア症と診断し，脳幹膿瘍もノカルジアによるものと判断した。ノカルジアを標的とした治療に変更し，改善に至った。脳幹部に膿瘍を合併すると，本例のように多彩な神経症状をきたし，場合によっては生命に影響する。若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード：肺ノカルジア症，脳幹膿瘍，胸腺腫

Pulmonary nocardiosis, Brainstem abscess, Thymoma

緒 言

ノカルジア (*Nocardia*) はグラム染色陽性の好気性放線菌であり，細菌，抗酸菌，真菌にそれぞれ類似した特徴を有する。土壌や水などの環境に広く存在しており，ヒトに対しての病原性が知られている。細胞性免疫が低下した宿主に発症することが多い日和見感染症であるが，健常人での発症も報告される。主に気道を侵入門戸とし，肺感染症をきたすことが多い。肺病変から血行播種し，膿瘍の形成をみる¹⁾。今回我々は，脳幹膿瘍を合併したと考えられた肺ノカルジア症の1例を経験した。脳幹部に膿瘍を合併すると，多彩な神経症状をきたし，場合によっては生命に影響する。

症 例

患者：64歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：1990年，慢性副鼻腔炎。2006年，高血圧症。2008年，気管支拡張症。免疫不全をきたす疾患なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，ペット飼育歴なし，

海外渡航歴なし。

職業歴：塾講師，粉塵吸入歴なし。

アレルギー歴：花粉症。

現病歴：2007年，他院で胸腺腫と診断され，画像での経過観察となった。2009年11月，全身性皮膚紅斑を発症し，天疱瘡と診断され，プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 5 mg/day が開始となった。速やかに症状は改善したが，2010年4月に症状の再増悪を認めたため，三重大学医学部附属病院皮膚科を紹介受診となった。PSL 40 mg/day に増量され，免疫グロブリン大量療法 (1日15 g, 5日間) を受けた。治療は奏効し，PSL 20 mg/day まで漸減し病勢は安定していたが，胸腺腫に合併した腫瘍随伴性天疱瘡が疑われ，抗Dsg1抗体，抗Dsg3抗体，抗Ach-R抗体，抗Tg抗体，抗TPO抗体も陽性であり，2010年7月，当院呼吸器外科にて胸腺摘出術が予定された。しかし咳嗽が出現し，さらには術前のCT評価にて，右肺S²，左肺S⁸にそれぞれ結節影の出現を認めたため，手術は中止となった。鑑別の一つに感染性疾患があげられ，気管支鏡検査を含めた起炎菌検索が行われたが，原因微生物の同定には至らなかった。またトシル酸スルタミシリン (sultamicillin tosilate : SBTPC) 1回375 mg, 1日3回，レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 1回500 mg, 1日1回，ボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 1回200 mg, 1日2回，クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 1回200 mg, 1日2回の内服治療でも，陰影は改善せず，当院呼吸器内科を紹介受診。2010年8月，精査加療目的に入院となった。

連絡先：大西 真裕

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

^a 三重大学医学部附属病院呼吸器内科

^b 三重大学医学部免疫学

(E-mail: m_o_0024_bassing@yahoo.co.jp)

(Received 28 Aug 2013/Accepted 12 Nov 2014)

表1 入院時血液検査所見

| Hematology | | Protein fraction | | Immunological examination | |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------|------------|
| WBC | 13,200/ μ l | Alb | 61.7% | IgG | 757 mg/dl |
| Neutro | 93.1% | α 1 | 3.8% | IgA | 92.4 mg/dl |
| Hb | 13.5 g/dl | α 2 | 12.3% | IgM | 28.1 mg/dl |
| Plt | 26.5×10^4 / μ l | β | 10.8% | IgE | 15 mg/dl |
| Biochemistry | | γ | 11.4% | Autoantibodies | |
| TP | 6.2 g/dl | Serological findings | | ANA | 160 (+) |
| Alb | 3.8 g/dl | CEA | 9.6 ng/ml | Anti-Dsg1 antibody | 180 (+) |
| AST | 25 IU/L | SLX | 24 U/ml | Anti-Dsg3 antibody | 31 (+) |
| ALT | 21 IU/L | SCC | 2.4 ng/ml | Anti-Ach-R antibody | 4.8 (+) |
| LDH | 382 IU/L | ProGRP | 23.2 pg/ml | Anti-Tg antibody | 101 (+) |
| CRP | 2.5 mg/dl | IL-2R | 262.4 U/ml | Anti-TPO antibody | 24 (+) |
| BUN | 15 mg/dl | KL-6 | 244 U/ml | Anti-TSH-R antibody | (-) |
| Cre | 0.49 mg/dl | β -D glucan | <3.2 pg/ml | Anti-GAD antibody | (-) |
| Glu | 96 mg/dl | <i>Candida</i> antigen | <2 (-) | Anti-DNA antibody | (-) |
| HbA1c (NGSP) | 6.4% | <i>Cryptococcus</i> antigen | (-) | Anti-SS-A antibody | (-) |
| TSH | 0.69 μ IU/ml | <i>Aspergillus</i> antigen | 0.3 (-) | Anti-SS-B antibody | (-) |
| fT3 | 1.6 pg/ml | <i>Aspergillus</i> antibody | <4 (-) | Anti-Jo-1 antibody | (-) |
| fT4 | 0.95 ng/ml | Anti-HIV antibody | (-) | Anti-Scl70 antibody | (-) |

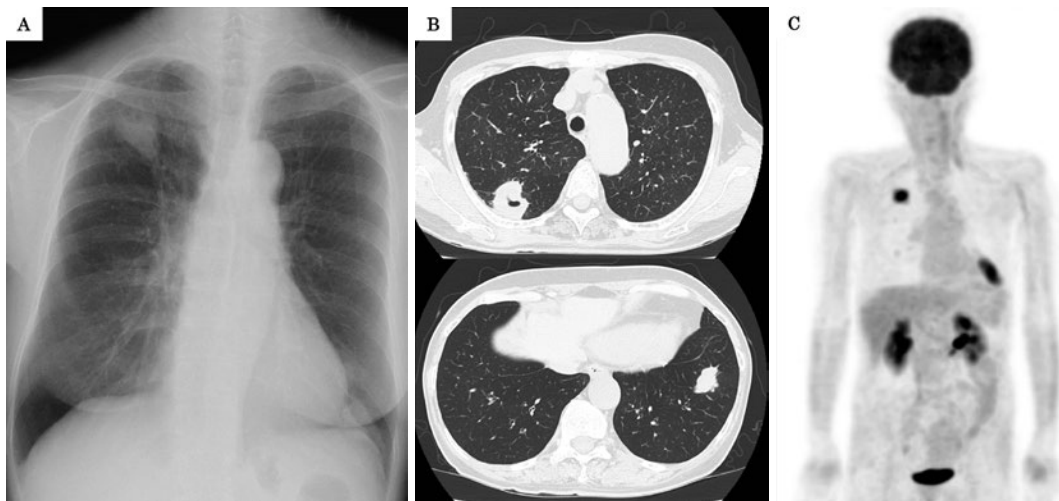


図1 入院時画像検査所見。(A)胸部X線写真。右上肺野、左下肺野にそれぞれ結節影を認める。(B)胸部CT。右肺S²、左肺S⁸にそれぞれ結節影を認め、右肺S²病変は空洞性変化を伴う。(C)FDG-PET/CT。右肺S²、左肺S⁸のいずれの病変ともに比較的強いFDG集積(MAX SUV 8.9)を認める。

入院時身体所見：BMI 18.1 kg/m²、意識清明、体温 37.1℃、血圧 153/94 mmHg、脈拍 86/min・整、呼吸回数 14/min、SpO₂ 96% (room air)、体幹/四肢に多数の色素沈着痕あり、呼吸音異常なし、心雑音なし。

入院時血液検査所見(表1)：白血球 13,200/ μ l、好中球比率 93.1%、CRP 2.5 mg/dl、HbA1c (NGSP) 6.4%の上昇を認める。腫瘍マーカーはCEA 9.6 ng/ml以外すべて陰性、真菌の抗原・抗体や β -D glucanは陰性であった。IgG、IgA、IgMともに低値であり、各自己抗体は、抗核抗体、抗Dsg1抗体、抗Dsg3抗体、抗Ach-R抗体、抗Tg抗体、抗TPO抗体で陽性であった。

入院時画像検査所見(図1)：胸部X線写真では、右上肺野、左下肺野にそれぞれ結節影を認める(図1A)。胸部CTでは、右肺S²、左肺S⁸にそれぞれ結節影を認め、右肺S²病変は空洞性変化を伴う(図1B)。FDG-PET/CTでは、右肺S²、左肺S⁸のいずれの病変ともに比較的強いFDG集積(MAX SUV 8.9)を認める(図1C)。

入院後経過：画像や治療経過から、肺化膿症などを疑い、タゾバクタムナトリウム/ピペラシリンナトリウム(tazobactam/piperacillin sodium：TAZ/PIPC)1回4.5g、1日3回、フルコナゾール(fluconazole：FLCZ)1回400mg、1日1回による治療を開始した。しかし、右肺

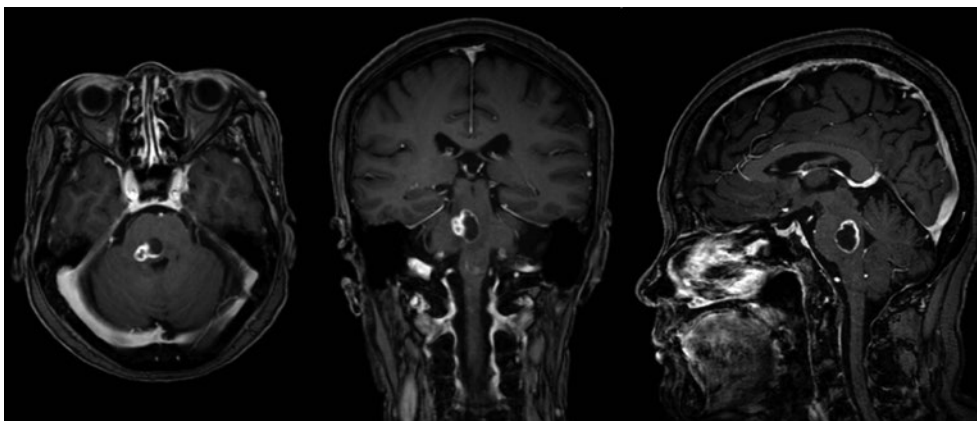


図2 頭部MRI (T1強調像). 脳幹部に浮腫を伴う, 辺縁が造影される多房性の孤立性結節を認める.

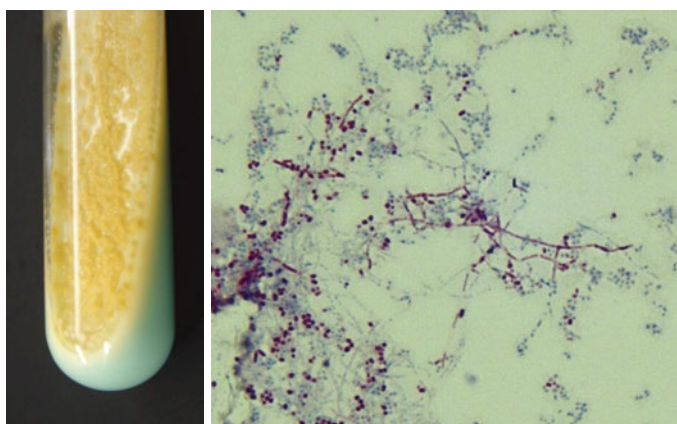


図3 抗酸菌培地 (小川培地) で樹枝状の菌種の発育を認め, Kinyoun 染色で *Nocardia* spp. と診断した.

S², 左肺 S⁸ のそれぞれの結節影は改善せず, 第10病日より左上肢の感覚障害が出現し, 第20病日より複視, ふらつきなどの症状を自覚するようになった. 神経学的所見としては, 右眼外転の制限, 正面/左右方向視での複視, 左顔面/左上肢下肢の触覚/痛覚の低下, 左側で回内・回外試験/指鼻試験の低下を認めた. 頭部造影MRIを施行したところ, 脳幹部に浮腫を伴う, 辺縁が造影される多房性の孤立性結節 (15×10×10 mm) を認めた (図2). また, 起炎菌検索としては, 繰り返し喀痰検査を施行した. 喀痰一般細菌塗抹, 抗酸菌塗抹はすべて陰性であったが, 脳幹病変の画像診断と同時期に, 抗酸菌培地 (小川培地) で樹枝状の菌種の発育を認め, Kinyoun 染色で *Nocardia* spp. と診断した (図3). 合併症のリスクを考慮すると, 脳幹病変からの検体採取は困難であり, 一元的に, 肺ノカルジア症による脳幹膿瘍の合併を疑った. なお, 本例は遺伝子学的検索を施行しておらず, 正確な菌種の同定はできていない.

第21病日より *Nocardia* spp. を標的とし, スルファメ

トキサゾール-トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 合剤1回2錠, 1日3回 (トリメトプリム 10 mg/kg), メロペネム (meropenem : MEPM) 1回2g, 1日3回に治療を変更し, 低ガンマグロブリン血症も合併していたため, 免疫グロブリン大量療法 (1日5g, 3日間) も併用した. 治療は奏効し, 肺病変, 脳病変ともに縮小を認め, 第42病日よりMEPMをミノサイクリン (minocycline : MINO) 1回100 mg, 1日2回に変更した. それ以降も順調に陰影は縮小し, 各神経症状も改善した (図4). 以降の治療は近医に依頼し, 画像評価を行いながら, ST合剤1回2錠, 1日3回と, MINO 1回100 mg, 1日2回を約1年間継続した.

抗菌薬治療終了以降も再発を認めておらず, 延期されていた胸腺摘出術も2013年2月に問題なく施行された.

考 察

ノカルジア症はすべての年齢層, 人種に発症し, 男女比は2:1とされる. 60%以上が背景に基礎疾患があると

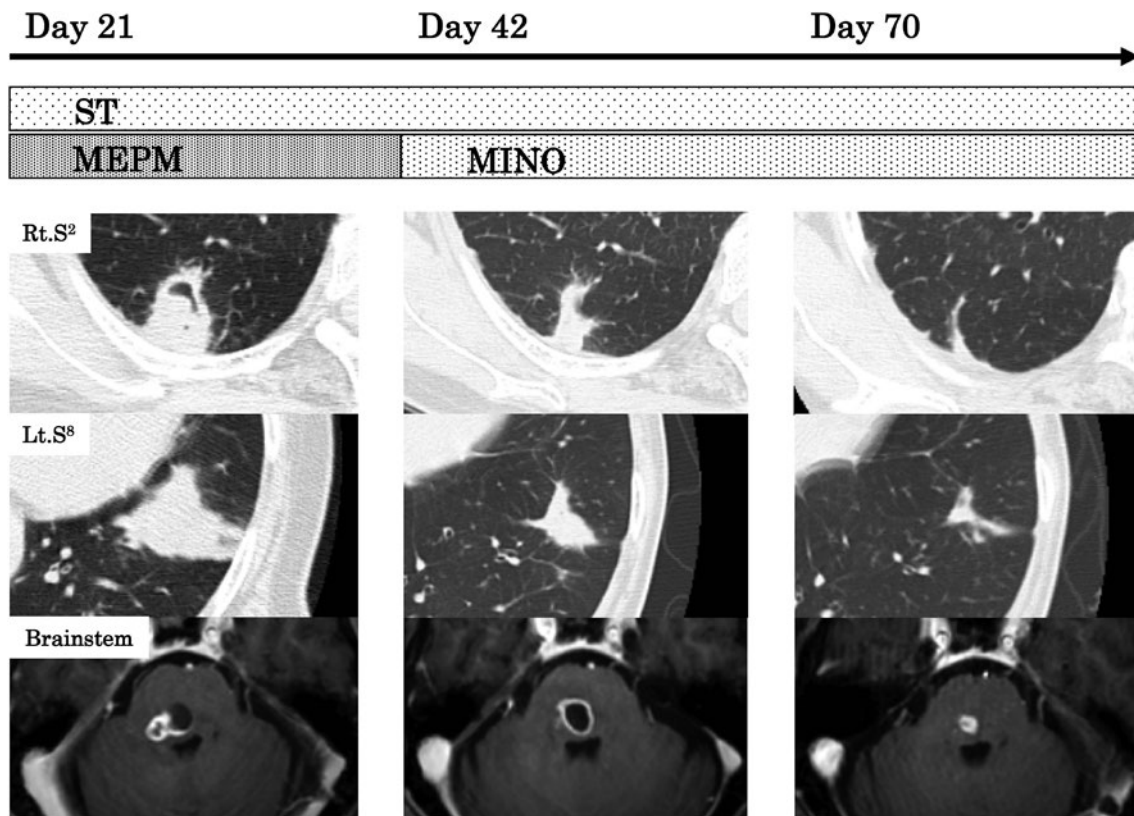


図4 臨床経過. 抗菌薬治療にて, 右肺 S² 病変, 左肺 S⁸ 病変, 脳幹病変ともに改善傾向である.

され, 日和見感染症の一つである¹⁾. その一方, 免疫不全が背景にない患者でも発症することもある. 全身性基礎疾患やリスク背景として, ステロイド投与歴, 糖尿病, 悪性疾患, 臓器移植後などがあがる. また気管支拡張症, 肺結核後遺症などの肺局所免疫の障害もその発症リスクとなる. 本例は胸腺腫に伴う天疱瘡の治療目的に約1年間にわたりステロイド剤を内服していたことと, 気管支拡張症(緑膿菌による慢性下気道感染症)も背景に認めている. また, 本例は胸腺腫に伴う低ガンマグロブリン血症(Good症候群)も合併しているが, 液性免疫不全とノカルジア症に互いの関与を示す根拠はない.

肺ノカルジア症は発熱, 咳嗽, 痰などの症状をきたす. 画像所見としては, 一般には浸潤影や結節影を呈することが多く, しばしば空洞形成や胸水貯留を合併する. またFDG-PET/CTでは, 病変に比較的高いFDG集積を認める²⁾. 診断は喀痰や気管支洗浄液検体より菌種を同定することであるが, その診断率は低い. 細菌学的診断のピットフォールとして下記があがり, 細菌検査室との連携を要する. ①抗酸性が弱く, 抗酸菌染色の際, 通常の3%塩酸アルコールでは過脱色になってしまうため, 0.5%硫酸アルコールの使用が必要である(Kinyoun染色). ②発育が遅く生育には48時間~数週間が必要とさ

れ, 培養期間の延長を要する. また, 発育の速い菌種にマスクされてしまう. ③環境菌であるため, contaminationとして処理されてしまう. ④Colonizationとの判断を要する. ⑤正確な菌種同定は, 16S-ribosomal RNA 遺伝子検索を要する³⁾. 本例はノカルジア症も念頭に置いたうえで, 繰り返し行った喀痰培養検査にて, 抗酸菌培地から樹枝状の菌種が発育し, Kinyoun染色することで *Nocardia* spp. と診断したが, 入院から診断まで20日間を要し, 診断が遅れた. 最初の気管支鏡下検索でノカルジアの検出には至らなかったが, もしもノカルジアを念頭に置いて対応していれば, その時点で診断に至っていた可能性が残る.

ノカルジアによる脳膿瘍の合併は全ノカルジア症の15~44%とされ⁴⁾, ノカルジア脳膿瘍131例の検討では, 単発が54%, 多発が38%であり, 死亡率は単発で33%, 多発で66%と⁵⁾, 他の細菌性脳膿瘍の死亡率(10%未満)と比較しても予後不良である. ノカルジア脳膿瘍は, 全脳膿瘍中の2%を占めるとされる⁶⁾. ノカルジア脳膿瘍の画像診断としては, 一般的な脳膿瘍と同様にリング増強を伴うことである. 本例は脳膿瘍を合併したが, 直接脳病変からは *Nocardia* spp. を検出しておらず, 免疫抑制状態であったことから他の起炎菌による脳膿瘍の合

併も考慮された。しかし、肺病変から *Nocardia* spp. を検出したため、脳膿瘍の起炎菌としてもノカルジアが最も疑われた。また本例は、脳幹に膿瘍を形成した点の特筆すべき点である。上述の神経症状や神経学的所見が出ており、診断や治療がさらに遅れていれば、重篤な神経症状後遺症や生命への影響をきたしていたと考えられる。脳幹膿瘍の合併は、1984年の Bertoldi ら⁷⁾、1999年の Koizumi ら⁸⁾の報告しか検索しえず、非常にまれである。脳膿瘍の発症部位に関しては、細菌性脳膿瘍に限れば、血行性感染による脳膿瘍は脳膿瘍全体の25%であり、中大脳動脈領域（前頭葉後半と頭頂葉）、皮髄境界部に多いとされる⁹⁾。ノカルジア脳膿瘍の発症部位に関してのまとまった報告はないが、検索しえた各症例報告をみる限り、細菌性脳膿瘍と同様に前頭葉、頭頂葉もしくは小脳での発症が多い^{10)~12)}。今回認めた神経症状や神経学的所見は、脳幹（橋）の外転神経や顔面神経の障害に伴うものであり、小脳失調症状も認めしたが、運動障害は伴わなかった。病変部位と臨床所見はよく合致しており、脳膿瘍に伴う症状と判断した。

ノカルジア脳膿瘍に対する治療のコンセンサスはいまだ得られていないが、治療の中心は抗菌薬治療である。Mamelak らは、2 cm 以下の脳膿瘍に対しては、まず抗菌薬治療を行い、増悪または4週間後に無反応な場合、ドレナージや開頭術を推奨している⁵⁾。抗菌薬の第一選択薬は、脳膿瘍の合併の有無にかかわらずST合剤であり、ほかにはイミベネム/シラスタチン (IPM/CS)、MEPM、アミカシン (AMK)、MINO、セフトキサシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) などや、その併用が推奨される^{13)~15)}。本例は脳幹部に膿瘍をきたし、さらには神経症状も伴っており、これ以上の進展は生命に影響すると判断し、ST合剤とMEPMを併用した。ST合剤は継続し、MEPMは3週間投与し、MINOに切り替えた。投与期間に関しては、脳膿瘍合併例は6~12ヶ月の長期投与が推奨されており、本例はST合剤とMINOを12ヶ月の投薬とし、中止後も現在まで約2年間、再発を認めていない。症例数に限りがある疾患であり、本例での治療方針の選択はエビデンスを意識しながらも、定期的に画像で病変サイズを評価し、効果判定を重視して病勢の把握に努めた。本症例は脳幹に膿瘍をきたした肺ノカルジア症であり、非常にまれであるうえに、診断および治療の遅れは、本例のような神経症状の発症や、場合によっては生命予後に影響すると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Beaman BL, et al. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis* 1976; 134: 286-9.
- 2) Mascarenhas NB, et al. PET imaging of cerebral and pulmonary Nocardia infection. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 131-3.
- 3) 原可奈子, 他. 気管支洗浄液の16S ribosomal RNA 遺伝子検索で診断に至った *Nocardia abscessus* による肺ノカルジア症の1例. *気管支学* 2012; 34: 428-32.
- 4) Malincarne L, et al. Primary brain abscess with *Nocardia farcinica* in an immunocompetent patient. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 132-5.
- 5) Mamelak AN, et al. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 622-31.
- 6) Yorke RF, et al. Nocardiosis with brain abscess due to an unusual species, *Nocardia transvalensis*. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 224-6.
- 7) Bertoldi RV, et al. Nocardia brain stem abscess diagnosis and response to medical therapy. *Bull Clin Neurosci* 1984; 49: 99-104.
- 8) Koizumi K, et al. A case of brainstem abscess due to *Nocardia* in a healthy 48-year-old man. *Kitasato Med J* 2006; 36: 24-6.
- 9) 山本悌司. 脳炎・脳症：診断と治療の進歩. 細菌性髄膜炎, 脳膿瘍, 硬膜下膿瘍. *日内会誌* 2006; 95: 1244-50.
- 10) 下川路伊亮, 他. 多発脳膿瘍を併発した肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 375-8.
- 11) 埴淵昌毅, 他. 多発性小脳膿瘍を合併した肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 1050-4.
- 12) Zemans RL, et al. A 46-year-old man with seizures, brain lesions, and pulmonary infiltrates. *Chest* 2012; 141: 265-9.
- 13) 羽田野義郎, 他. グラム染色で迅速に診断に至った *Nocardia cyriacigeorgica* による肺ノカルジア症の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 592-6.
- 14) 中村茂樹, 他. 高齢塵肺患者に発症した播種性ノカルジア症の1例. *感染症誌* 2006; 80: 721-5.
- 15) Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 403-7.

Abstract**Pulmonary nocardiosis with solitary brain stem abscess**

Masahiro Onishi^a, Tetsu Kobayashi^a, Atsushi Tomaru^a, Yoshinori Takahashi^a, Kentaro Fujiwara^a, Masahito Urawa^a, Takehiro Takagi^a, Hiroyasu Kobayashi^a, Gabazza Esteban^b and Osamu Taguchi^a

^aDepartment of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Immunology, Mie University Graduate School of Medicine

A 64-year-old woman with pemphigus was receiving treatment with steroids (prednisolone, 20 mg/day). The laboratory analysis revealed positive anti-Ach-R antibody, and thymoma with paraneoplastic pemphigus was diagnosed. Surgical resection of thymoma was canceled because preoperative chest computed tomography showed pulmonary nodules on the right S² and left S⁸ bronchial segments. End-bronchial washing was performed to culture the sample and rule out infection, but no pathogenic microbe was identified. Empiric antibiotic therapy was started. During the clinical follow-up, she complained of sensory impairment of the left upper limb, stagger, and diplopia. Brain magnetic resonance imaging revealed a brain stem abscess. During the same period, sputum culture was positive for *Nocardia*, and pulmonary nocardiosis was diagnosed. A change of antibiotics resulted in complete control and resolution of the lung and brain lesions.