

## 症例報告

## 転移性脳腫瘍との鑑別が問題となったノカルジア脳膿瘍の1例

川上 治 剣持 順也 杉浦 真  
加藤 博子 高木伸之介 安藤 哲朗

要旨：症例は62歳女性である。入院6カ月前に喀血で発症し、他院で気管支鏡を施行され、腫瘍病変が確認されたが、確定診断がえられなかった。その後、視野狭窄を発症し当院に入院した。検査所見では免疫学的に異常はみとめられなかった。頭部MRIでは周囲の浮腫をともなう均一な増強効果のある多発性腫瘍病変がみとめられた。原発不明癌の転移性脳腫瘍をうたがいが、左鎖骨上窩リンパ節生検を施行した。組織診断では悪性所見はなく、膿瘍であった。膿よりノカルジア菌が培養されたことより、ノカルジア脳膿瘍と考えST合剤経口投与を開始したところ、4カ月後には膿瘍は完全に消失した。患者はST合剤を長期服用しているが、とくに再発なく良好な経過である。

(臨床神経, 48 : 401—405, 2008)

Key words : ノカルジア症, 肺病変, 脳膿瘍, MRI, 化学療法

## はじめに

ノカルジア症は、比較的まれな感染症ではあるが、AIDS、白血病、心臓移植や腎臓移植後などの免疫能低下患者の増加にともない、近年増加傾向である。臨床症状は多彩であるが、緩徐進行性の経過が多く、病変の好発部位は皮膚、肺、脳である<sup>1)~3)</sup>。とくに肺病変からは、血行性に脳に播種することが多く、肺ノカルジア症の約20~30%に脳膿瘍が合併するといわれている<sup>4)</sup>。ノカルジア脳膿瘍は、全脳膿瘍のうち約2%と比較的まれであるが、その死亡率は他の脳膿瘍の3倍と予後不良である<sup>5)</sup>。これは、ノカルジア症は比較的慢性の経過で進行することが多いために、診断が困難で、治療が遅れやすいことが予後不良の大きな要因といわれている<sup>6)7)</sup>。一方、免疫不全状態の患者のみならず、健常成人でもノカルジア脳膿瘍を発症した報告もあり<sup>7)</sup>、注意が必要である。ノカルジア脳膿瘍の診断にはMRIなどの画像診断が有用であるが、脳腫瘍との鑑別が必要とされるばあいがある。今回われわれは、肺腫瘍病変で発症し、経過中に視野狭窄を合併、MRI上転移性脳腫瘍と類似する所見を呈した基礎疾患のない成人女性の症例を経験した。経過からは原発性肺腫瘍に転移性脳腫瘍が合併した症例に酷似したが、表在リンパ節生検にてノカルジア菌が培養され、ノカルジア脳膿瘍と診断、外科的治療をしないで化学療法のみで治癒した。文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

62歳 女性。

主訴：喀血、視野狭窄。

現病歴：2006年3月初旬に喀血・全身倦怠感が出現したため、当院呼吸器内科を受診した。胸部CTを施行したが異常はみとめられず、症状も改善したため様子観察された。しかし、喀痰が再発し6月中旬に某院呼吸器内科を受診、6月下旬に入院、精査をおこなった。気管支内視鏡検査では、右気管支の中間幹に軟性腫瘍を指摘され、組織診断するも悪性所見はなく、確定診断がえられなかった。ところが、PETにて右肺門部および縦隔リンパ節に強い集積をみとめ、原発性肺腫瘍が強うたがわれた。このため、自宅近くの別の病院へ精査・治療目的で紹介された。7月下旬にふたたび気管支内視鏡検査を施行したところ、気管支内に腫瘍病変が確認された。その後、発熱および肺炎を併発、改善した8月中旬に組織診断目的にて気管支内視鏡検査を施行したときには、病変が消失しており確定がえられなかった。その後、左視野狭窄を自覚、頭部MRIにて多発性腫瘍病変がみとめられたため、9月下旬に当院に紹介された。

既往歴：特記することなし。

生活歴：飲酒、喫煙歴なし。

家族歴：特記することなし。

入院時現症：一般身体所見では、身長146cm、体重42kg、血圧117/76mmHg、脈拍80/分、整。左鎖骨上に可動性のない大豆大のリンパ節を触知した。心音、呼吸音は正常、腹部所見および全身皮膚に異常所見はみとめられなかった。神経学的には、意識清明、視野の左下1/4同名半盲がみとめられた。その他脳神経に異常はみとめられなかった。四肢筋力低下はなく、深部腱反射は正常、病的反射はみとめられなかった。小脳失調はなく、感覚系に異常なく、自律神経系にも異常をみとめなかった。

検査所見：検尿では蛋白(-)、糖(-)、潜血(1+)であっ

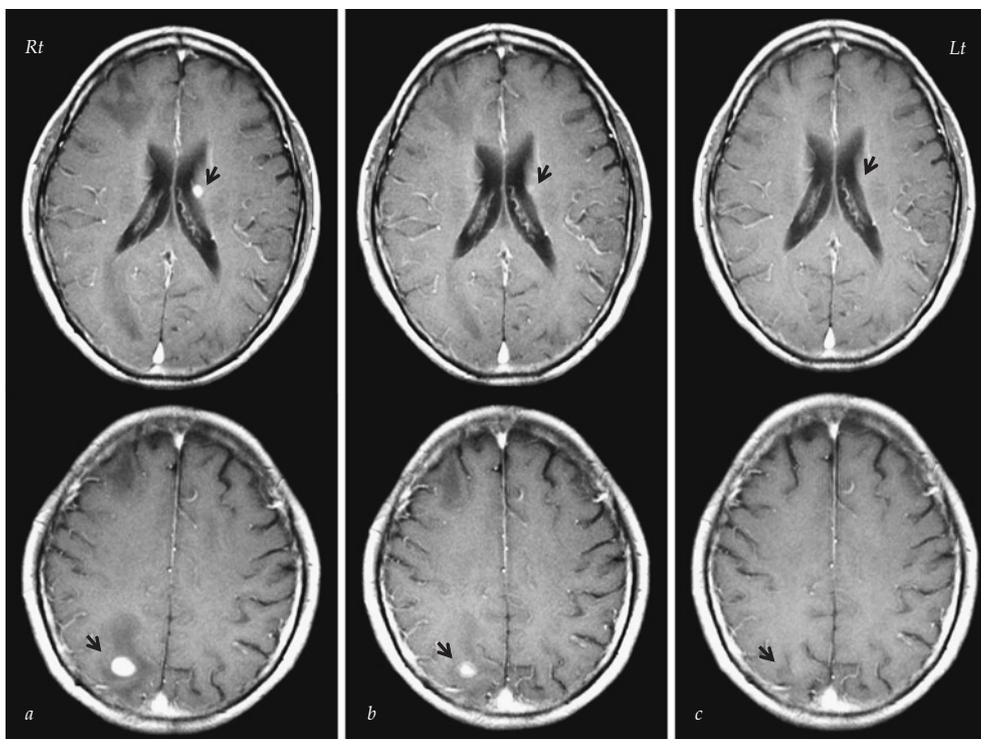


Fig. 1 Axial T1-weighted magnetic resonance images of the brain with Gd-DTPA contrast: on admission (a), 12 days (b) and 4 months after taking parenteral trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (c), showing details of the lesion.

(a) A hyperintensive mass (arrowhead) with surrounding edema on the right parieto-occipital lobe and a small mass on the left periventricle were found. Another lesion without enhancement effect was observed on the right frontal lobe.

(b) The size of the hyperintensive mass on the right parieto-occipital lobe was decreased (arrowhead).

(c) All abscesses disappeared (arrowhead).

た。末梢血では赤血球数 439 万/ $\mu$ l と貧血はなく、白血球数 7,300/ $\mu$ l (好塩基球 1%, 好酸球 3%, 好中球分葉核 46%, 単球 6%, リンパ球 44%) と異常なく、血沈 1 時間値 35mm, 2 時間値 67mm と軽度亢進あり。血液生化学では  $\gamma$ -GTP 43IU/l, 中性脂肪 173mg/dl, 総コレステロール 259mg/dl と上昇がみられたが、CRP 0.17mg/dl と陰性、血糖 98mg/dl, HbA1c も 4.7% と正常範囲内であった。総蛋白 7.4g/dl (アルブミン 55.4%,  $\alpha$ 1 グロブリン 3.4%,  $\alpha$ 2 グロブリン 8.7%,  $\beta$  グロブリン 11.9%,  $\gamma$  グロブリン 20.6%) と免疫学的異常もみとめられなかった。血中腫瘍マーカーは CEA 1.9ng/ml, CA19-9 6U/ml と正常範囲内であった。髄液検査では水様透明、日光微塵 (-), 細胞数 1.33/ $\mu$ l (すべて単核球), 糖 58mg/dl と正常であったが、総蛋白 46mg/dl と軽度上昇がみとめられた。血液培養、髄液培養とも陰性であった。入院時の胸部 Xp では異常なく、頭部 MRI では皮髄境界域に周囲に浮腫をとまう均一に増強される腫瘍病変が右前頭葉、後頭葉と他にも複数みとめられた (Fig. 1a)。

入院後経過：経過および頭部 MRI 所見から原発不明癌による転移性脳腫瘍の可能性が高いものと考え、原発巣の検索

をおこなった。PET-CT では脳、左鎖骨上部および肺門部に集積像はみとめられたが、明らかな原発巣を同定することはできなかった。また、胸部から骨盤内臓までの造影 CT でも明らかな原発巣をうたがう病変はみとめられなかった。組織学的な診断をえるため左鎖骨上のリンパ節生検を施行した。

リンパ節生検では、好中球が多数みとめられ、多核球も混在する膿瘍の所見であったが、悪性所見はみとめられなかった (Fig. 2a)。培養にてグラム陽性の放線菌が培養され、一部脱色し青く染まっているのがみとめられた (Fig. 2b)。薬剤感受性を利用した病原放線菌の簡易鑑別法<sup>8)</sup>により *Nocardia asteroides* と同定された。培養菌の薬剤感受性 (MIC 値) は、ST 合剤 5, MINO 4, CZOP 4, AMK <0.5, GM 4, LVFX 8, CTM 4, CTRX 4, IPM 4, PAMP 0.5, CTX 4 といずれの抗生剤でも感受性は良好であった。ノカルジア菌は、肺病変や脳膿瘍を高率で合併することから、ノカルジア菌による脳膿瘍の可能性が高いものと考えた。また、検査期間中、全身状態も良好で神経徴候も進行してないこと、第 16 病日施行の造影 CT でも腫瘍病変の増大傾向はないことから、外科的切除をおこなわず、ノカルジア症の第一選択薬である

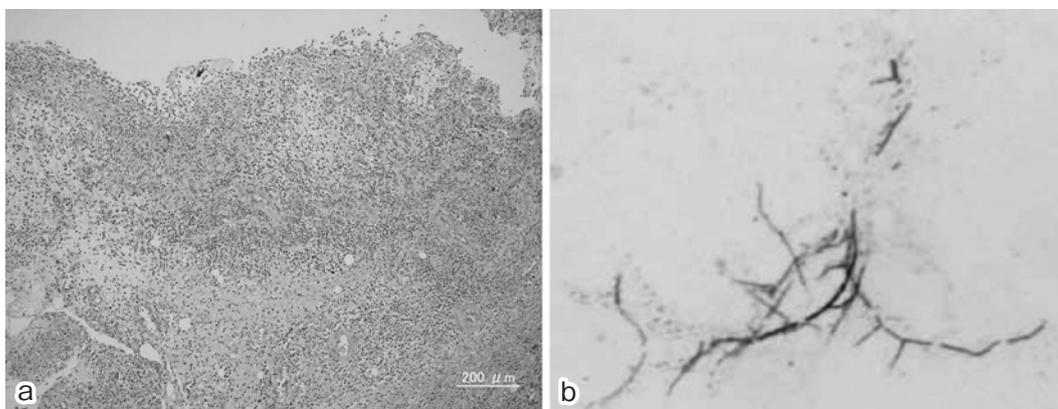


Fig. 2 (a) On histopathology of the surgical material stained with H.E., numerous neutrophils and inflammatory cells were observed, without any indication of malignancy. (×100)  
 (b) Ziehl-Nielsen staining demonstrating thin branching, filamentous and beaded microorganisms. (×200)

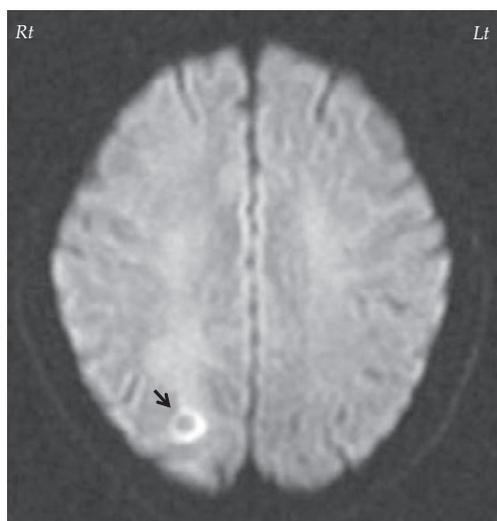


Fig. 3 An axial diffusion weighted magnetic resonance image of the brain obtained 12 days after TMP-SMX administration demonstrates that the core of the lesion has isointensity surrounded by a ringlike hyperintensity area.

### 考 察

本症例は、臨床症状からは咯血で発症した。その後視野狭窄を合併し、脳 MRI で皮髄境界域を中心に周辺に浮腫をとまなう多発性腫瘍病変で均一な増強効果を示しており、原発性肺腫瘍に転移性脳腫瘍を合併した症例に酷似していた。しかし、表在リンパ節生検より悪性所見はみとめられず、同組織からノカルジア菌 (*Nocardia asteroides*) が培養され、ST 合剤の内服のみにて脳腫瘍状病変は消失した。ノカルジア症の好発部位は、肺、脳、皮膚とされており<sup>1)~3)</sup>、本症例はノカルジア肺症で発症、脳膿瘍を合併したものと考えられた。通常ノカルジア脳膿瘍は、外科的切除により診断が確定することが多いが、本症例は、表在リンパ節から診断、経口 ST 合剤のみで治療することができた点で、移性脳腫瘍の鑑別診断において重要であると考えた。

ノカルジア菌は、放線菌群に属する偏性好気性菌で現在 79 種類が同定されている<sup>9)</sup>。ノカルジア菌は、土壌や汚水、海水や砂浜といった自然環境に広く生息しているが、家屋のほこりや飲料水やプールにも存在確認されており、菌塊の吸入や傷からの血行性感染をすることが報告されている<sup>10)~12)</sup>。肺ノカルジアはノカルジア症のうちもっとも多い感染症であるが、経過は急性、亜急性さらに慢性経過とさまざまである<sup>13)</sup>。脳膿瘍は肺ノカルジア症から血行性に発症することが多いとされるが、肺ノカルジアをとまわらない単独例の報告もある<sup>14)</sup>。このように、肺病変に脳病変を合併するため臨床上是悪性腫瘍と類似の経過をとることがあり注意が必要である。さらに、組織学的に肉芽を形成することもあり肉芽腫を呈する疾患との鑑別が必要となる<sup>12)</sup>。ノカルジア脳膿瘍を発症する要因としては、Mamelak らのノカルジア脳膿瘍 131 例のレビューによると臓器移植 13%、長期ステロイド使用 12%、白血病やリンパ腫 6%、HIV 感染 5% に対して不明が 62% と圧倒的に多い<sup>5)</sup>。本症例もとくに免疫学的に異常はみられずノカ

Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤を経口投与し、経過をみた。

投与 12 日後施行の頭部 MRI では病変の縮小がみとめられた (Fig. 1b)。また、拡散強調画像では、脳膿瘍に特徴とされる高吸収域ではなく等吸収域で、周辺に高吸収域がみとめられた (Fig. 3)。視野狭窄も改善、後遺症を残すことなく第 30 病日に退院した。その後の、外来フォローでも、ST 合剤投与約 4 カ月後の MRI では脳膿瘍は消失、経過良好である (Fig. 1c)。

ルジア脳膿瘍となった背景の要因は不明である。しかし、経過より肺炎をおこした際に脳膿瘍を発症しており、宿主側の免疫能が低下した際に悪化した可能性はある。

ノカルジア脳膿瘍の画像診断の特徴としては、一般的な脳膿瘍と同様にリング増強をとまなうことであるが<sup>15)~17)</sup>、これらの所見は転移性脳腫瘍や多形膠芽腫といった原発性脳腫瘍でもみとめられることから、両者との鑑別が困難なことが多い。MRI 画像診断の進歩による拡散強調画像により、脳膿瘍と脳腫瘍の鑑別が可能とする報告がある<sup>18)19)</sup>。すなわち、壊死をとまなう多形膠芽腫のばあい、リング状増強効果をともなう点では脳膿瘍と同様であるが、拡散強調画像では低信号域であるのに対し、膿瘍では高信号域であることが鑑別上重要とされている。これは、脳腫瘍の内部は主に壊死組織であり、炎症細胞に乏しいプロトンの拡散性が保たれるのに対し、脳膿瘍の内部は膿であり、高い粘稠度や細胞密度のためプロトンの動きが制限されるためと考えられている<sup>18)</sup>。本症例は、拡散強調画像では周辺がやや高信号域であり、内部は等信号域で、通常の脳膿瘍とはことなるものであった。この要因としては、本症例は経過が慢性であり、血液所見、髄液所見では炎症反応が乏しいことからおそらく膿瘍内部の炎症細胞が乏しい可能性があり、このためプロトンの拡散性が保たれており、等信号域としてみとめられた可能性がある。

ノカルジア脳膿瘍は、症例数が少ないことから、治療に関するガイドラインは存在しないが、外科的排膿または切除に加え、抗生剤を併用することが多い。しかし、抗生剤のみで治癒した報告例もある<sup>20)21)</sup>ことから、必ずしも侵襲的な治療を優先させる必要はないと考えられる。抗生剤としては、ST 合剤が第一選択薬とされており、さらに第3世代のセフェム系抗生剤やアンピシリン、ミノサイクリンも有効である。

しかし、*Nocardia farcinica* 感染によるノカルジア症では、これらの抗生剤に耐性をもつことが報告されており、このばあいはアミカシンとイミペナムの併用が推奨されている<sup>22)</sup>。したがってノカルジア症の適切な治療選択のためには培養菌の薬剤感受性をしらべる必要がある。基礎疾患を持つ易感染性宿主にノカルジア脳膿瘍を発症したばあいは、診断が遅れると経過不良のことが多いので、脳外科的切除と有効な抗生剤の大量投与が推奨されている<sup>23)</sup>。一方、易感染性宿主でないばあいで脳膿瘍の大きさが2cm 以内で臨床的に安定していれば、外科的切除はしないで抗生剤による治療のみで治癒することが可能と Mamelak らは述べている<sup>5)</sup>。しかし、そのばあいでも2週間の抗生剤投与で病変の縮小がみられなかったら外科的治療をおこなうことが必要としている。投与期間では、易感染性宿主のばあいは点滴による抗生剤の投与6週間とST合剤が6~12カ月の長期投与が推奨されている<sup>5)</sup>。本症例は、健常者に発症したこと、多発性脳膿瘍であるがいずれも径2cm 以下であること、臨床症状が安定していたこと、さらにST合剤に感受性のある *Nocardia asteroides* が起原菌であったことから、経口ST合剤のみで治療を開始して、良好な経過をとった。

ノカルジア脳膿瘍はきわめてまれであるが、近年の医療技

術の向上により易感染性宿主は増加、それにともない増加傾向であるものの、易感染性宿主でないばあいでも発症することもあり注意が必要である。肺ノカルジアにノカルジア脳膿瘍を合併したばあいは、臨床経過的にも画像診断においても原発性肺腫瘍による転移性脳腫瘍と酷似していることがあり注意が必要である。とくに本例のように、健常者に発症したノカルジア脳膿瘍のばあい、全身状態が比較的良好であれば、侵襲的治療をしなくても抗生剤の経口投与のみで治癒できる可能性があるため、脳腫瘍を呈する疾患の鑑別として本疾患は重要である。

## 文 献

- 1) Brown JM, McNeil M: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed, ed by Murray PR, et al, American Society for Microbiology, Washington DC, 2003, pp 502—531
- 2) Boiron P, Provost F, Chevrier G, et al: Review of nocardia infections in France from 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 709—714
- 3) Torres OH, Domingo P, Peicas R, et al: Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 205—212
- 4) Byrne B, Brophy BP, Perrett LV: *Nocardia* cerebral abscess: new concepts in diagnosis, management, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 1038—1045
- 5) Mamelak JM, Obana WG, Flaherty JF, et al: Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 622—631
- 6) Peters BR, Saubolle MA, Costantino JM: Disseminated and cerebral infection due to *Nocardia farcinica*: diagnosis by blood culture and cure with antibiotics alone. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1165—1167
- 7) Duran E, Lopez L, Martinez A, et al: Primary brain abscess with *Nocardia otitidiscavarum* in an intravenous drug abuser. *J Med Microbiol* 2001; 50: 101—103
- 8) 三上 襄 : *Nocardia* の同定手順. *Bact* 1999 ; 28
- 9) Euzéby JP 14 February 2007, accession data. List of bacterial names with standing in nomenclature, Genus *Nocardia*. [Online] <http://www.bacterio.cict.fr/introduction.html>.
- 10) Beaman BL: *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 213—264
- 11) Cunha BA: Central nervous system infections in the compromised host: A diagnostic approach. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 567—590
- 12) Lerner PJ: Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 891—905
- 13) Lederman ER, Crum NF: A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiological aspects.

- Medicine 2004; 83: 300—313
- 14) Barnaud GC, Deschamps V, Manceron E, et al: Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4895—4897
  - 15) Montoya JP, Carpenter JL, Holmes GP, et al: Disseminated nocardia transvalensis infection with osteomyelitis and multiple brain abscesses. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 189—212
  - 16) Yamada SM, Nakai E, Toyonaga S, et al: A rapidly enlarging nocardia brain abscess mimicking malignant glioma. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 308—311
  - 17) Kilincer C, Hamamcioglu MK, Simsek O, et al: Nocardia brain abscess: Review of clinical management. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 481—485
  - 18) Nakaiso M, Uno M, Harada M, et al: Brain abscess and glioblastoma identified by combined proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted magnetic resonance imaging: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42: 346—348
  - 19) Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44: 371—381
  - 20) Krone A, Schaal KP, Brawanski A, et al: Nocardial cerebral abscess cured with imipenem/amikacin and enucleation. *Neurosurg Rev* 1989; 12: 333—340
  - 21) 鈴木千恵子, 木村珠喜, 新井 陽ら: 化学療法のみで治癒した多発性ノカルジア脳膿瘍の1例. *脳神経* 2006; 58 : 505—508
  - 22) Hitti W, Wolf M: Two cases of multidrug-resistant nocardia farcinica infection in immunosuppressed patients and implications for empiric therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 142—144
  - 23) Embil JM, Halliday WC, Nath A: Primary cerebellar T-cell lymphoma with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurovirol* 1997; 3: 229—232

### Abstract

#### A case report of nocardia brain abscess that needs to be distinguished from metastatic brain tumor

Osamu Kawakami, M.D., Junya Kenmochi, M.D., Makoto Sugiura, M.D.,  
 Hiroko Kato, M.D., Shinnosuke Takagi, M.D. and Tetsuo Ando, M.D.  
 Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital

We report a 62-year-old woman presenting with nocardia brain abscess that mimics metastatic brain tumor. Six months before admission to our hospital, she presented with persistent hemoptysis, and a friable endobronchial mass was detected at another hospital. However, a definite diagnosis had not been made, and then she presented with hemianopia. Her laboratory analysis results showed that she had no immunological abnormalities. T1-weighted magnetic resonance images of the brain with Gd-DTPA revealed hyperintensive multiple masses with surrounding edema. We suspected this case as metastatic brain tumor of unknown origin, and the patient underwent biopsy of the supraclavicular lymph node. Histopathology results indicated abscess, and gram staining of material obtained from the abscess showed Gram-variable rods, which were determined upon culture as acid-fast Gram-positive branching rods and identified as *Nocardia asteroides*. Accordingly, we diagnosed the patient as having nocardia brain abscess, and she was treated with an oral antibiotic (TMP-SMX). Four months later, the abscesses disappeared. The patient recovered after prolonged TMP-SMX therapy with no recurrence in over 9 months.

(*Clin Neurol*, 48: 401—405, 2008)

**Key words:** nocardia, lung disease, brain abscess, magnetic resonance imaging, chemotherapy