

皮膚筋炎治療中に発症したノカルジア脳膿瘍の一例

進藤孝一郎、杉尾啓徳、尾崎充宣、春原匡、岡本紀善、中垣裕介、
伊東民雄、瓢子敏夫、中川原譲二、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

A Case of Nocardia Brain Abscess That Developed While Treating the Dermatomyositis

Koichiro SHINDO, M.D., Hironori SUGIO, M.D., Mitsunori OZAKI, M.D., Tadashi SUNOHARA, M.D.,
Noriyoshi OKAMOTO, M.D., Yusuke NAKAGAKI, M.D., Tamio ITO, M.D., Toshio HYOGO, M.D.,
Jyoji NAKAGAWARA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Abstract

Nocardia brain abscess is assumed to account for 1~2% of all brain abscesses. Nocardia brain abscess is associated with high mortality rate because of its delayed diagnosis and its unresponsiveness to the usual antibiotic therapy. We report a patient who had Nocardia brain abscess that developed while treating the dermatomyositis.

A 68-years old woman, treating the dermatomyositis, was admitted to our hospital because of examination for a left cerebellar hemispheric low density lesion on computed tomography (CT). Physical examination revealed a motor ataxia of her left arm and the motor weakness in both lower limbs by the dermatomyositis. The laboratory data showed evidence of the inflammatory reaction and the chest X-ray showed multiple nodular and consolidated shadows. On magnetic resonance imaging (MRI), Gd-DTPA enhanced T1 weighted image revealed ring enhancement lesions with perifocal edema in right temporal lobe and left cerebellar hemisphere. We started usual antibiotic therapy because we considered a common bacterial brain abscess. Despite of the medication, the cerebellar lesion enlarged and her consciousness deteriorated due to brainstem compression and secondary hydrocephalus. So the patient underwent biopsy and drainage of brain abscess with craniotomy. Nocardia was identified from the specimen and we selected sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) as a postoperative antibiotic therapy. The combination of surgery and postoperative antibiotic therapy provides a good prognosis.

Key word: Nocardia, brain abscess, sulfamethoxazole/trimethoprim (ST)

はじめに

近年、免疫不全患者での日和見感染以外で自己免疫疾患、慢性肺疾患、糖尿病などの基礎疾患を有する患者や免疫抑制療法を受けている患者でのNocardia感染症の報告が散見されている。Nocardia脳膿瘍は全脳膿瘍のうち約2%と比較的稀であるが、その死亡率は他の脳膿瘍の3倍と予後不良である。これはNocardia症が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言われている。今回我々は、皮膚筋炎の治療中に発症し、外科的治療とST合剤の投与で寛解に至ったNocardia脳膿瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

69歳、女性

〔主訴〕 嘔気、頭痛

〔現病歴〕 2008年1月に皮膚筋炎を発症し、プレドニゾン60mg内服、ステロイドパルス3コース、MTX投与を行ったが不十分であったため、γグロブリン大量療法が行われ軽快していた。2009年9月に再燃したため、プレドニゾン60mgにシクロスポリンを併用し、さらにγグロブリン大量療法を行い筋原性酵素の正常化が得られていた。2009年11月頃より急激な認知症の悪化を認め、2010年1月には度々眩暈が出現するようになった。2月になり嘔気・頭痛が出現し、血圧上昇もあったことから前医を受診した。頭部CT検査を施行したところ左小脳半球にlow density areaを認め、精査加療目的に当院紹介となった。なお、前医にて血液検査で炎症反応の上昇と胸部X線検査上、肺炎像を認め、急性肺炎の診断でcefazopran、micafungin sodiumの投与を行われた状態で搬送されてきた。

〔既往歴〕 左甲状腺癌 (papillary carcinoma) 2009年4月手術、ステロイド糖尿病、高血圧症、骨粗鬆症

〔家族歴〕 母; 関節リウマチ、妹; 大腸癌、姉; 胃癌

〔内服薬〕 プレドニゾン5mg錠[®]5錠、1日2回朝夕食後。その他; 利尿剤・安定剤・胃薬・睡眠導入剤・血糖降下薬など

〔入院時現症〕 身長152cm、体重48kg、体温35.8℃、血圧145/55mmHg、脈拍80/分、整。神経学的所見は意識清明、左上肢のataxiaを認め、両下肢はMMT 4/5、感覚障害は

認めなかった。瞳孔不同、眼球運動障害などの脳神経障害は認めず、来院時のmodified Rankin Scaleは4であった。

〔入院時検査所見〕 白血球11400/ μ l、CRP 10.86mg/dlと炎症反応の上昇と低Na血症を認めた以外は腫瘍マーカー、抗真菌抗体、甲状腺ホルモンは正常で、その他の異常所見は認めなかった。喀痰培養からは、口腔常在菌の生育を認めるのみであった (Table 1)。

Complete Blood Count		Blood Chemistry	
WBC	11400 / μ l	TP	4.8 g/dl
Hb	12.4 g/dl	T.Bil	0.8 g/dl
Hct	35.5 %	AST	17 IU/l
Plt	21.2×10^4 / μ l	ALT	32 IU/l
		ALP	121 IU/l
		LDH	353 IU/l
		BUN	17.2 mg/dl
		Cr	0.39 mEq/l
		Na	129 mEq/l
		K	4.5 mEq/l
		Cl	93 mEq/l
		CPR	10.86 mg/dl
		FT4	1.1 ng/dl
		FT3	1.4 pg/ml
		TSH	0.2 μ U/ml
カンジダ抗原	(-)		
アスペルギルス	(-)		
クリプトコッカス	(-)		
B-Dグルカン	10 pg/ml		

Table 1 入院時検査データ

〔入院時画像所見〕 胸部X線検査 (Fig. 1a) では、右中肺野および右下肺野に浸潤影を認めた。頭部MRI検査では、拡散強調画像 (DWI) で高信号を呈し、造影剤にてリング状に増強される多房性病変が左小脳半球 (最大径3cm程度) および右側頭葉に多発性に存在し (Gd-enhanced)、周囲に強い浮腫を伴っていた (Fig. 2)。

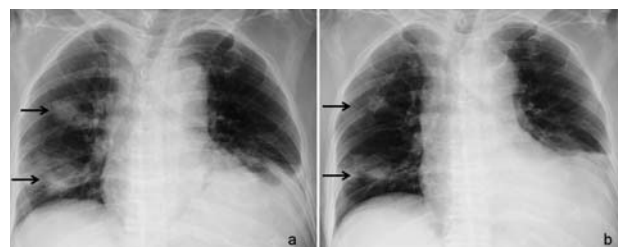


Fig. 1 a: Chest radiograph taken on admission showing infiltrative shadows in right middle lung field and lower lung field (arrow).
b: Chest radiograph taken 8 days after admission. Infiltrative shadows in right lung field were markedly improved (arrow).

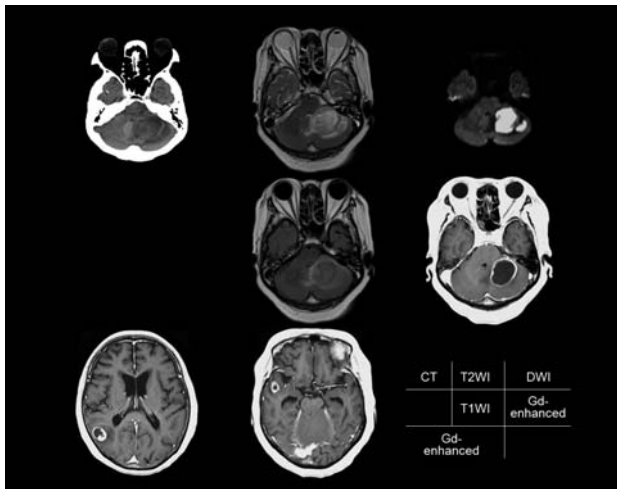


Fig. 2 MR imaging of the brain showing a multiple cystic lesion with ring enhancement in the cerebellum on T1 weighted images with Gd-enhancement. In addition, there are two enhanced nodular lesion in the right temporal lobe. They were surrounded by severe perifocal edema.

[入院後経過] 転移性脳腫瘍も考慮し精査を行ったが脳膿瘍の可能性が高く、高浸透圧利尿剤の投与と抗生剤点滴 (Ceftriaxone+Vancomycin) による治療を開始した。皮膚筋炎があるためPrednisolone 25mg/日は継続し、ステロイド糖尿病に対しては、インスリン・スライディングスケールによる血糖コントロールを行った。治療開始後より血液検査上の炎症反応は改善し、胸部X線検査 (Fig. 1b) における肺炎像の改善を認めたものの、左小脳および右側頭葉の病変は増大傾向にあり、入院病日10日には脳幹部の圧迫所見および水頭症の進行を認め、意識レベルの低下を認めたことから、開頭膿瘍生検術+膿瘍ドレナージ術を施行した。手術は、左lateral suboccipital approachで、脳表からエコー下にチューブの挿入を行い、チューブをガイドに小脳皮質を切開し、膿瘍に到達後、膿瘍被膜および内容物を採取した。手術にて採取した膿瘍と被膜の病理検査結果は、炎症性細胞を認めるのみで悪性所見は見られなかった。また、膿瘍グラム染色にてグラム陰性桿菌を認め、膿瘍培養でNocardia sp. (1+) の生育があり、ノカルジア脳膿瘍の診断となった。培養の結果を受けCeftriaxone+Vancomycinの投与を止め、ST合剤 (バクタ®) 4錠2×朝夕食後の投与を開始したところ、左小脳および右側頭葉の病変はともに縮小・消退した (Fig. 3)。Prednisoloneは漸減してきているが皮膚筋炎の再燃は認めておらず、ST合剤による血液障害や肝障害等

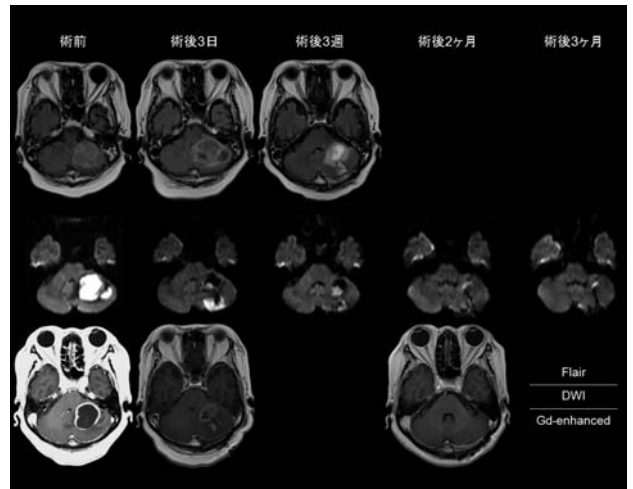


Fig. 3 After a course of antibiotics administration, brain MRI showed remarkable decrease of brain abscesses as well as edema.

の副作用も出現なく、経過良好でST合剤は半年間の内服で終了とした。現在も外来で経過を見ているが再発は認めていない。

考 察

Nocardia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¹⁾。そのうち主にヒトに病原性を示すNocardia菌は、N.asteroidesによるものが70~90%を占め、N.nova, N.farcinicaとN.brasiliensisなどの報告もある²⁾。Nocardia菌は土壌を中心とした自然界に広く分布するが、ノカルジア症の病型は、創傷部からの菌侵入による皮膚ノカルジア症と、経気道感染による肺病変から血行性に全身播種する内臓ノカルジア症に分類される³⁾。ノカルジア症の好発部位は、肺、脳、皮膚とされており、原発巣としては肺が73%と最も多く、肺を原発とするノカルジア症の20~30%が中枢神経系に転移すると言われている⁴⁾。肺ノカルジア症の画像所見は多彩であり、非区域性のair space consolidationを呈する場合が多い⁵⁾が、空洞、膿瘍、結節影、胸水、胸膜肥厚を伴う場合もあると報告され、いずれも非特異的所見であるため、画像所見のみで肺ノカルジア症を診断するのは困難である^{6,7)}。本症例でも、中枢神経系の病変以外にも肺ノカルジア症があった可能性があるが、Nocardia菌は喀痰からの検出率は低く、我々が行った喀痰培養からもNocardia菌は検出されておらず両者の関係については分からなかった。

ノカルジア症は日和見感染症として発症することが多く、免疫抑制状態にある患者での鑑別疾患としてノカルジア症を挙げ、場合によっては積極的に気管支洗浄や経皮生検を考慮する必要がある。また、ノカルジア脳膿瘍に関してもCT検査上、周囲に浮腫を伴う低吸収の腫瘤として認め、被膜が厚く多房性のものが多いとされているが、こちらも特異的な所見ではなく一般的な脳膿瘍と鑑別することは困難である⁸⁾。金子ら⁹⁾は、本邦のノカルジア症についてまとめ、予後について肺病変のみの場合は死亡が11.8%なのに対し、脳にも同時に病変を認める場合は66.7%と極めて高くなり、中枢神経系の合併が予後に大きな影響を及ぼすとしている。また、Mamelakら¹⁰⁾のノカルジア脳膿瘍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%と高率であった。ノカルジア脳膿瘍は、症例数が少ないことから治療に関して様々な方法が試みられているが、多くは外科的排膿または切除に抗生剤を併用することが多いようである。抗生剤としては、ST合剤が第一選択とされており、さらに第3世代セフェム系やアンピシリン、ミノサイクリンの有用性も報告されているが、*Nocardia farcinica*感染によるものでは、これらの抗生剤に耐性をもっていることも言われており、この場合はアミカシンとイミペネムの併用が推奨されている¹¹⁾。なお、ノカルジア脳膿瘍の再発率は11~40%であり通常の脳膿瘍に比べ高いことから¹³⁾、投薬の期間に関しては6~12ヶ月の長期投与が推奨されている¹²⁾。手術が行われた患者の死亡率は、開頭摘出術を施行した患者群で24%、aspirationとdrainageを行った患者群で50%、nonoperative群（抗生剤のみ）で30%であり、膿瘍の大きさが2cm以内で臨床的に安定していれば、外科切除せず抗生剤による治療のみで治癒が可能であったとMamelakら¹²⁾は報告している。本症例は、開頭膿瘍生検術と排膿ドレナージ術を施行し、術中に採取した膿の培養の結果よりノカルジア脳膿瘍と診断され、ST合剤の長期投与にて良好な経過が得られた。ノカルジア脳膿瘍は死亡率が高いばかりでなく、血清学的診断は不可能であり、確定診断は膿の直接鏡検による*Nocardia*菌の同定、あるいは膿瘍からの*Nocardia*菌の培養が必要である¹⁰⁾ことから、易感染性のある患者では、ノカルジア脳膿瘍は鑑別に入れ、抗生剤の効果が不十分な患者に関しては、早期に外科的治療に踏み込む必要があるものと考えられた。

結 語

我々は比較的珍しいとされる*Nocardia*脳膿瘍の1例を経験したので報告した。Compromised hostで抗生剤抵抗性のある脳膿瘍については、*Nocardia*脳膿瘍も念頭に置く必要があると思われる。基礎疾患を持つCompromised hostに発症した場合は、診断が遅れると経過不良のことが多く、外科的治療と適切な抗生剤の使用が重要と思われた。

文 献

- 1) Euzeby JP: 14 February 2007. accession date. List of bacterial names with standing in nomenclature. Genus *Nocardia*.
- 2) Pintado V, Mampaso EG: Fortun J, et al. Infection with *Nocardia* species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain. 1978-2001. *Infection* 2002; 30: 338-340.
- 3) Filice GA: Nocardiosis, In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, ed. *Respiratory Infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 457-467.
- 4) Torres HA, Reddy BT, Read H, et al: Nocardiosis in cancer Patients. *Medicine* 2002; 81: 388-397.
- 5) Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE: CT features of pulmonary nocardiosis. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 726-732.
- 6) Mari B, Monton C, Mariscal D, et al: Pulmonary nocardiosis: Clinical experience in ten cases. *Respiration* 2001; 68: 382-388.
- 7) Martinez Tomas R, Menendez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al: Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; 12: 394-400.
- 8) 米山 智子, 山上 岩男, 中崎 将, ほか: ノカルジア脳膿瘍: 外科治療と術後抗菌剤併用の有用性. *脳神経外科* 2004; 32 (5): 457-462.
- 9) 金子 保, 松本 裕, 池田 忠, ほか: 肺ノカルジア症 — 本邦報告例の統計的観察 —. *感染症誌*. 1987; 61: 606.
- 10) Mok CC, Yuen KY, Lau CS: Nocardiosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 26: 675-683.
- 11) Hitti W, Wolf M: Two cases of multidrug-resistant nocardiafarcinica infection in immunosuppressed patients and

implications for empiric therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 142-144.

- 12) Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al: treatment strategies and factors influencing outcome. Neurosurgery. 1994; 35: 622-631.
- 13) Wallace RJ, Septims EJ, Williams TW Jr, Conklin RH, Satterwhite TK, Bushby MB, Hollowell DC: Use of trimethoprim -sulfamethoxazole for treatment of infection due to nocardia. Rev Infect Dis. 1982; 4: 315-325.