

## 症 例

## クッシング症候群に合併した肺ノカルジア症の1例

道鎮 明晴<sup>1)</sup> 佐藤 未来<sup>1)</sup> 山中 秀之<sup>2)</sup> 高橋 亨<sup>1)</sup>  
 鈴木 潤一<sup>1)</sup> 山口 悦郎<sup>1)</sup> 川上 義和<sup>1)</sup>

要旨：症例は54歳男性。クッシング症候群の精査中に両側肺に内部空洞を有する多発結節影を認めたため、平成8年6月当院を紹介された。著明な倦怠感以外に自覚症状はなかった。気管支鏡下に採取した痰よりノカルジアが検出されたため、ST合剤を投与したところ倦怠感は著明に改善し、陰影も徐々に縮小、消失した。クッシング症候群に関しては血中ACTH、コルチゾールがともに高値で、正常の日内変動も消失していた。下錐体静脈洞サンプリングを含む全身検索の結果ACTH産生部位は不明であり、潜在性異所性ACTH症候群(occult ectopic ACTH syndrome)と診断した。内因性ステロイド合成阻害剤により副腎からのコルチコステロイド分泌を抑制していたが、1年間継続投与したST合剤を中止したところ癒痕薬に結節影が出現し、肺ノカルジア症の再発と考えた。

キーワード：肺ノカルジア症、ノカルジア アステロイデス、ACTH依存性クッシング症候群、潜在性異所性ACTH症候群、ST合剤

Pulmonary nocardiosis, *Nocardia asteroides*, ACTH-dependent Cushing's syndrome, Occult ectopic ACTH syndrome, Sulfamethoxazole-trimethoprim

## はじめに

ノカルジアは広く自然界に分布する好気性弱抗酸性のグラム陽性桿菌であり、免疫能の低下したヒトに慢性の化膿性疾患を引き起こすことが知られている<sup>1)</sup>。ノカルジア感染症は、欧米では臓器移植<sup>2)</sup>やAIDS<sup>3)</sup>に伴い症例数が増加している。本邦においても免疫不全状態に合併して発症する例が増加しており<sup>4)</sup>、日和見感染症の一つとして近年注目されている。我々は、クッシング症候群に合併した肺ノカルジア症の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：54歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：昭和50年(33歳時)十二指腸潰瘍

生活歴：飲酒はつきあい程度。喫煙は60本/日を30年間。職業は大工。海外渡航歴なし。血糖降下剤以外の常用薬剤なし。

家族歴：父親、祖父が糖尿病。

現病歴：平成5年の検診で初めて高血糖を指摘され、

〒060 0814 札幌市北区北14条西5丁目

<sup>1)</sup>北海道大学医学部第1内科

<sup>2)</sup>医療法人社団南郷医院

(受付日平成10年3月20日)

以後糖尿病の診断で内服治療されていた。平成8年3月頃より血糖コントロールが不良になり、口渇、多飲、多尿のほか2カ月で約10kgの体重減少も認められたため、平成8年5月近医に入院となった。血中コルチゾールが高値であることなどよりクッシング症候群と診断された。

Table 1 Laboratory findings on admission

ESR		119 mm/h	Biochemistry	
CBC			TP	5.0 g/dl
RBC	3.42 × 10 <sup>6</sup> / μl		Alb	2.3 g/dl
Hb	11.9 g/dl		T-bil	0.6 mg/dl
Ht	35.2 %		ZTT	0.7 U
Plt	170 × 10 <sup>3</sup> / μl		TTT	0.1 U
WBC	15.4 × 10 <sup>3</sup> / μl		GOT	19 IU/l
St	85 %		GPT	55 IU/l
Seg	11 %		LDH	574 IU/l
Lym	4 %		r-GTP	63 IU/l
Mon	0 %		LAP	47 IU/l
Eos	0 %		ALP	411 IU/l
At. Lym	0 %		Amy	450 IU/l
Serology			T-cho	163 mg/dl
CRP	8.22 mg/dl		Ch-E	111 IU/l
anti-HIV Ab	( - )		BUN	10 mg/dl
ABG			Cre	0.3 mg/dl
pH	7.529		Na	142 mEq/l
Pco <sub>2</sub>	45.7 Torr		K	2.1 mEq/l
Po <sub>2</sub>	65 Torr		Cl	88 mEq/l
Hco <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38.5 mEq/l		FPG	84 mg/dl
			HbA <sub>1c</sub>	9.7 %

が、その精査中に胸部 X 線写真で異常影が発見され、同年 6 月当科転院となった。強い倦怠感を訴えていたが、38 以上の発熱はなく、咳嗽等の呼吸器症状も認めなかった。

入院時現症：身長 157.8 cm，体重 42.4 kg．体温 36.3．  
．血圧 140/90 mmHg．表在リンパ節は触知せず．中心性肥満，多毛，色素沈着等クッシング症候群に特有な徴候は認めなかった．胸部打聴診及び腹部触診上異常なし．神経学的所見も正常であった．

入院時一般検査所見 (Table 1): 赤沈は 119 mm/h と亢進．またカリウム製剤投与中にもかかわらず，2.1 mEq

Table 2 Endocrinological findings

Pituitary gland				
ACTH	460 pg/ml			
TSH	1.59 mU/ml			
PRL	11 ng/ml			
LH	< 2.0 mU/ml			
FSH	5.1 mU/ml			
Adrenal glands				
PRA	0.67 ng/ml/hr			
Aldosterone	57.5 pg/ml			
Cortisol	79.0 μg/dl			
17-OHCS (urine)	46.1 mg/day			
17-KS (urine)	34.8 mg/day			
Cortisol (urine)	11.610 μg/day			
Daily variation				
	7:00AM	11:00AM	5:00PM	10:00PM
ACTH (pg/ml)	460	276	332	224
cortisol (μg/dl)	79.0	89.6	82.4	70.9
Dexamethasone suppression test				
		Dex		
		2 mg/day	8mg/day	
urinary 17-OHCS (mg/day)	46.1	43.6	48.9	53.2 45.0

/l と低カリウム血症を認めた．インスリン製剤使用により，食後血糖値は 200 mg/dl 前後でコントロールされていた．

内分泌学的検査では，血中 ACTH が 460 pg/ml，血中コルチゾールが 79.0 μg/dl と異常高値で，正常の日内変動も消失していた (Table 2)．

入院後経過：前医入院時の胸部 X 線写真では異常所見は指摘できないが，クッシング症候群の精査中に撮影した 3 週間後の写真では，右上肺野に縦隔に接して約 7 × 4 cm，右中肺野に 3 × 2.5 cm の，内部空洞を伴う比較的境界明瞭，辺縁整の結節影を認めた (Fig. 1)．さらに 2 週間後の当科入院時には右上・中肺野の空洞性陰影は増大し，内部にニボー像も認めた．また両肺に一部は空洞を伴う大小不同の結節影が多発していた (Fig. 2)．急速に進行する経過より起炎菌不明ながらも感染症を強く疑い，入院日よりイミベナムとフルコナゾールによる化学療法を開始したが，結節影はさらに増大し，陰影の数も増加した．

喀痰排出がなく，診断目的で入院 5 日目に気管支鏡検査を施行したところ，可視範囲に異常は認めなかったが，気管より採痰した塗沫標本中に多数の細く枝分かれした菌糸像を認めた (Fig. 3)．グラム染色陽性で Kinyoun 染色で抗酸性を示すことからノカルジアを疑い，ST 合剤を追加投与したところ，その翌日より全身倦怠感が著明に改善し，炎症反応も徐々に低下した．同日回収した気管支肺胞洗浄液及び翌日の喀痰からも同菌が検出され，後日培養後にチロシン，カゼインの水解陰性などの生化学的性状より *Nocardia asteroides* と同定した．治療開始後は小さな陰影はすぐに消失し，空洞を伴う結節影は壁の菲薄化とともに徐々に縮小し (Fig. 4)，10 カ月後には癒痕収束像を認めるのみとなった (Fig. 5)．

内分泌学的には血中 ACTH，コルチゾールがともに

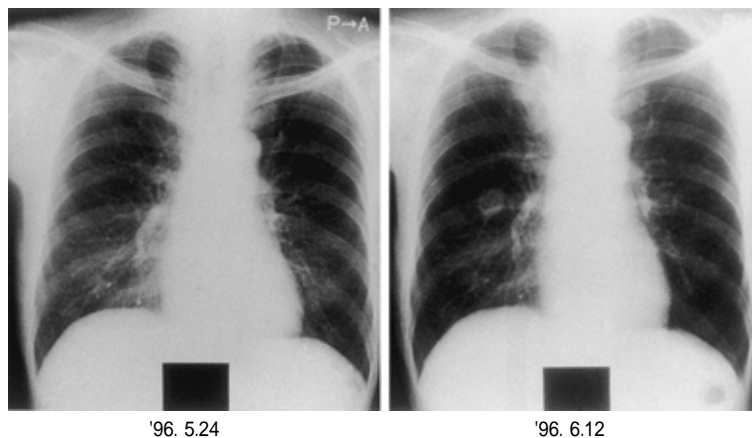


Fig. 1 Chest X-ray film obtained on previous admission to another hospital, showing no notable abnormalities (left) Two cavitary nodules appeared in the right lung field about 3 weeks later (right)

日内変動なく高値であり、またデキサメタゾン抑制試験にも無反応であることから、ACTH 依存性のクッシング症候群と診断した。頭部 CT 及び MRI では下垂体に腫瘍を認めず、下垂体静脈洞サンプリングを施行したが、CRF 投与下でも ACTH の step up はなかった。精力的な全身検索にてもホルモン産生腫瘍は発見されず、最終的に occult ectopic ACTH syndrome と診断した。

内因性ステロイド合成阻害剤であるミトタンの投与により血中コルチゾール値は低下し、以後外来にて ACTH 産生部位を検索中である。肺ノカルジア症に関しては、ST 合剤を 1 年間継続後に中止したところ癒痕化した部

位に再度結節影が出現し、再燃が強く疑われたため発症後 2 年経過した現在も投与中である。

## 考 察

ノカルジアは、1888 年牛に感染した菌として Nocard により報告された、放線菌目に属する細菌である。ヒトに感染する菌種は数種類知られているが、*N. asteroides* が最も多いとされている<sup>5)</sup>。病型に関しては、創傷部から侵入した菌により足菌腫等を形成する皮膚型と<sup>6)</sup>、経気道感染により肺に初感染巣を形成し、血行性に全身に播種する内臓型とに分類される<sup>7)</sup>。後者は主に免疫不全患者に発生し、中枢神経に病巣を形成する頻度の高い感染症として以前より知られていたが<sup>8)</sup>、近年先進国でその報告が増加している。

ノカルジアは自然界に広く分布しているが口腔内常在



Fig. 2 Chest X-ray film obtained on admission to our hospital, showing multiple nodules, some with cavitation, in both lung fields.

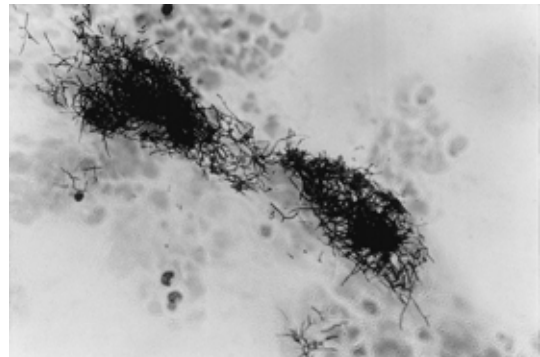


Fig. 3 Microphotograph of Gram-stained preparation demonstrating numerous Gram-positive branching rods in bronchial secretion.

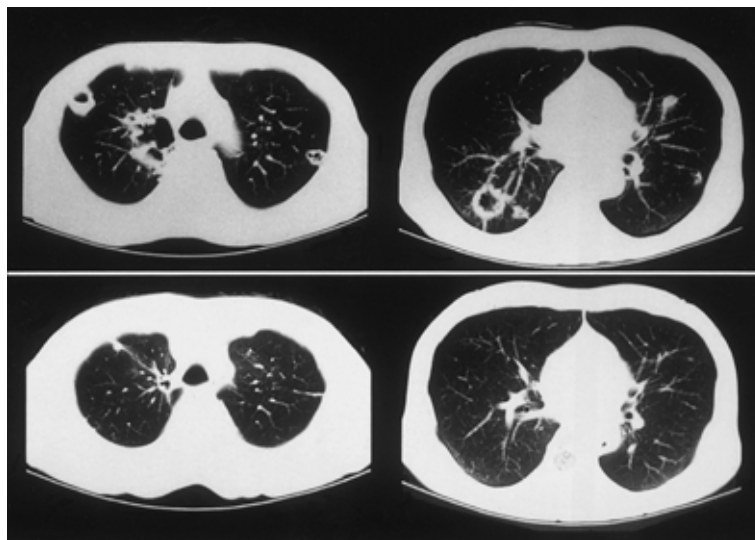


Fig. 4 Chest CT scan obtained on admission, showing multiple cavitary nodules ( top ) CT scan after 3 months of treatment with sulfamethoxazole-trimethoprim, showing remarkable improvement ( bottom )



Fig. 5 A chest roentgenogram after 10 months of treatment with sulfamethoxazole-trimethoprim, showing complete disappearance of multiple nodules.

菌ではなく、また一般にヒトからヒトへの感染はないと考えられているものの、集団発生の報告もある<sup>9)</sup>。その感染経路には不明な点が多いが、本来弱毒菌であり、感染成立のためには菌との濃厚な接触が必要と考えられる。中原ら<sup>10)</sup>は大量の土埃を吸引した後に発症した症例を報告しているが、本例の場合も職業は大工であり、特に床下で作業する機会が多く、汚染された土壌から吸入感染した可能性が推察された。

また本例はクッシング症候群による免疫不全状態に、ノカルジアが日和見感染したと考えられる。同様の報告<sup>11)~13)</sup>が散見される上に、Grahamらは感染を合併したクッシング症候群23例中6例が、ノカルジアによるものであったと報告しており<sup>14)</sup>、両疾患の合併頻度の高いことがうかがわれる。

本例のクッシング症候群は occult ectopic ACTH syndrome と診断したが、ACTH 依存性クッシング症候群の10~15%は本例のごとく、初回検査時にその産生部位が同定不能とされている<sup>15)</sup>。小さな、増殖の遅い神経内分泌腫瘍がホルモンを産生していることが多いため、画像診断で検出できるまでに長期間を要し、他のクッシング症候群と比べ経過の長いことが知られている<sup>16)17)</sup>。本例では入院の3年前より糖尿病の診断で治療を受けていたが、内因性ステロイド抑制後は無治療で血糖値は正常化しており、糖尿病と診断された時点ですでにグルココルチコイドの過剰分泌が存在したと思われる。

また本症例では呼吸器感染症状はなく、偶然撮影された胸部X線写真で異常影を指摘されている。その後の進行も比較的速く、クッシング症候群による過剰な内因性ステロイドが呼吸器症状をマスクするとともに、感染

症の進行を促進していたと考えられた。さらに治療開始後は、炎症反応の低下とともに血中 ACTH 値も 100 pg/ml 前後まで自然に低下しており、感染症によるストレス刺激が ACTH 分泌を促進する悪循環を形成していた可能性も示唆された。

ノカルジア感染症の治療に関しては、以前より ST 合剤の有効性が報告されている<sup>18)</sup>。近年イミペネムやアミカシンの有効性も示唆されているが、その無効例にはまず選択するべきと思われる<sup>19)</sup>。ただし短期間で治療を中断すると高率に再燃するため、少なくとも数カ月の継続治療が必要とされている<sup>7)</sup>。本例では ST 合剤を1年間投与し、CTにて病巣の完全癒痕化を確認後に治療を中止したが、同部位に再燃を認めた。血中コルチゾール値は 20 µg/dl 以下にコントロールされており、免疫能低下は軽度と思われる状態であった。緊急ストレス時の副腎クリーゼの危険性を考えるとこれ以上の副腎抑制はできず、本症例ではクッシング症候群の根治まで、さらに長期間に及ぶ継続治療が必要と考えられる。

肺ノカルジア症の胸部X線像は、本例のように空洞を合併することが多いものの、浸潤影、塊状影、間質影など多彩な所見を呈することが報告されており<sup>20)</sup>、特異的なものはない。また喀痰からの菌検出率は低く、気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検などにより病巣から直接菌を検出する努力が必要とされている<sup>10)</sup>。ノカルジア症の予後は適切な治療が行われればそれほど悪くはなく<sup>4)</sup>、胸部異常影鑑別の際には常に念頭におき、積極的に診断する必要があると思われる。

なお、本論文の要旨は第201回日本内科学会北海道地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Curry WA: Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. Arch Intern Med 1980; 140: 818-826.
- 2) Chapman SW, Wilson JP: Nocardiosis in transplant patients. Sem Resp Infect 1990; 5: 74-79.
- 3) Jovially K, Harrows HEW, Wormser GP: Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Medicine 1992; 71: 128-138.
- 4) 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 1987; 61: 606-614.
- 5) 東村道雄: Nocardia 感染症. 結核 1988; 63: 651-659.
- 6) Ohno M, Nishimoto K: Cutaneous nocardiosis in Japan. 真菌誌 1990; 31: 265-273.
- 7) 鈴木克洋, 久世文幸: ノカルジア症. 呼吸 1989; 8: 1042-1047.

- 8) Palmer DL, Harvey RL, Wheeler JK : Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. *Medicine* 1974 ; 53 : 391 401.
- 9) Lovett IS, Houang ET, Burge S, et al : An outbreak of *Nocardia asteroides* infection in a renal transplant unit. *Quart J Med* 1981 ; 198 : 123 135.
- 10) 中原保治, 中原由紀子, 池上裕美子, 他 : 経皮的穿刺吸引にて診断した肺ノカルジア症の1例. *日胸疾会誌* 1990 ; 28 : 651 655.
- 11) 三上恵只, 西川哲男, 石川 洋, 他 : 肺ノカルジア症を合併したクッシング病の1例. *治療学* 1979 ; 2 : 761 764.
- 12) 田中雅子, 佐藤能啓, 伊藤久生, 他 : ノカルジア脳膿瘍を合併したクッシング症候群の1例. *感染症誌* 1991 ; 65 : 243 249.
- 13) Huang TP, Wang PW, Liu RT, et al : Ectopic ACTH syndrome with nocardiosis. -A case report. *Chang Gung Med J* 1994 ; 17 : 371 377.
- 14) Graham BS, Tucker WS : Opportunistic infections in endogeneous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 334 338.
- 15) Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, et al : Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin ( ACTH )dependent Cushing's syndrome : Early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 73 : 408 413.
- 16) Findling JW, Tyrrell JB : Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 929 933.
- 17) Vincent JM, Trainer PJ, Reznick RH, et al : The radiological investigation of occult ectopic ACTH-dependent Cushing 's syndrome. *Clin Radiol* 1993 ; 48 : 11 17.
- 18) Gombert ME : Antimicrobial management of *Nocardia asteroides* infection. *Infect Med* 1994 ; 11 : 448 452.
- 19) Menendez R, Cordero PJ, Santos M, et al : Pulmonary infection with *Nocardia* species : a report of 10 cases and review. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1542 1546.
- 20) Feigin DS : Nocardiosis of the lung : chest radiographic findings in 21 cases. *Radiology* 1986 ; 159 : 9 14.

## Abstract

## Pulmonary Nocardiosis Associated with Cushing 's Syndrome

Akiharu Dohchin<sup>1)</sup>, Miki Sato<sup>1)</sup>, Hideyuki Yamanaka<sup>2)</sup>, Toru Takahashi<sup>1)</sup>,  
Jun-ichi Suzuki<sup>1)</sup>, Etsuro Yamaguchi<sup>1)</sup> and Yoshikazu Kawakami<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Medicine, School of Medicine, Hokkaido University,  
N-15, W-7, Kita-ku, Sapporo, 060 0814 Japan

<sup>2)</sup>Nango Hospital, N-5, 12-chome, Nango-dori, Shiroishi-ku, Sapporo, 003 Japan

A 54-year-old man was admitted for further investigation of multiple nodules disclosed by a chest roentgenogram. Adrenocorticotropin hormone ( ACTH )-dependent Cushing 's syndrome was diagnosed because serum ACTH and serum cortisol levels were elevated with a loss of diurnal rhythm. Because several extensive examinations, including inferior petrosal sinus sampling, did not detect ACTH-producing tumors, the patient was also given a diagnosis of occult ectopic ACTH syndrome. The nodules disclosed on chest roentgenograms increased gradually in size and number, and some were cavitary. Bronchial secretion samples obtained by fiberoptic bronchoscopy contained numerous *Nocardia asteroides* bacteria. After treatment with sulfamethoxazole-trimethoprim, the nodules gradually disappeared, leaving only scars. Although mitotane had been continuously administered to inhibit the synthesis of intrinsic corticosteroids, pulmonary nocardiosis relapsed in the patient following the termination of sulfamethoxazole-trimethoprim therapy.