

第2回東海支部教育セミナーまとめ

2年間の経過で変化を示した肺結節陰影の1例

症例提示：高木 健裕（三重大学呼吸器内科）
司 会：森田 浩之（岐阜大学総合病態内科学）
コメンテータ：尾邊 利英（村瀬病院内科）
村山 正憲（岐阜県総合医療センター総合内科）
橋本 直純（名古屋大学呼吸器内科）
石塚 達夫（岐阜大学総合病態内科学）

〔日内会誌 97:849~856, 2008〕

司会 今回の症例は、「2年間の経過で変化を示した肺結節陰影の1例」で、問題点はその肺結節影の原因は何かということです。

症例

患者：59歳の男性。

職業：自営業。

既往歴：19歳の時に左の大腿骨骨折。

家族歴：息子が花粉症という程度で、特記する事項は他にはない。

生活歴：喫煙はcurrent smokerで、1日20~30本を40年間。飲酒は機会飲酒程度、ペットは家の外で犬を飼っている。

現病歴：1999年6月頃から湿性咳嗽が出現し、近医を受診。胸部X線写真で右の下肺野に結節陰影を認めました。CT上は、右のS8に直径約3cm大のmass lesionを認め、気管支鏡で生検を行い、慢性の炎症所見のみであったため、経過観察と

なりました。

2000年9月には血痰を認め、また画像上空洞化してきたために、再度気管支鏡を施行し生検を行いました。やはりchronic granulomatous inflammationの所見のみでした。確定診断がつかず、患者さんの強い希望もあり、精査・加療目的にて2001年2月、当院を紹介受診しました。なお、前医で行った腫瘍マーカーの検査、CEA・SCC・NSE・SLXはすべて正常でした。

前医における胸部X線写真の変化(図1)ですが、初診時よりも以前の無症状の時から画像があり、よくみますと右の下肺野に非常に淡い濃度上昇を認めます。それが1年後、つまり初診時にははっきりとした結節陰影となっていました。

CT(図2)では、初診時には右S8に直径3cm大・辺縁不整な結節影を認めますが、1999年9月には内部に一部透過性の亢進した領域が出現。しかし同年11月には比較的周囲との境界がはっきりした充実性の陰影となりました。2000年1月には周囲に浸潤影が広がり、同年9月では浸潤影は消退傾向にあったものの内部に空洞化を認め、2001年1月には空洞が大きくなっていました。陰影の大きさとしては、経過中ほとんど

たかぎ たけひろ、もりた ひろゆき、おべ
としひで、むらやま まさのり、はしもと なおずみ、
いしづか たつお
(2007年2月10日(土))：
三重大学)

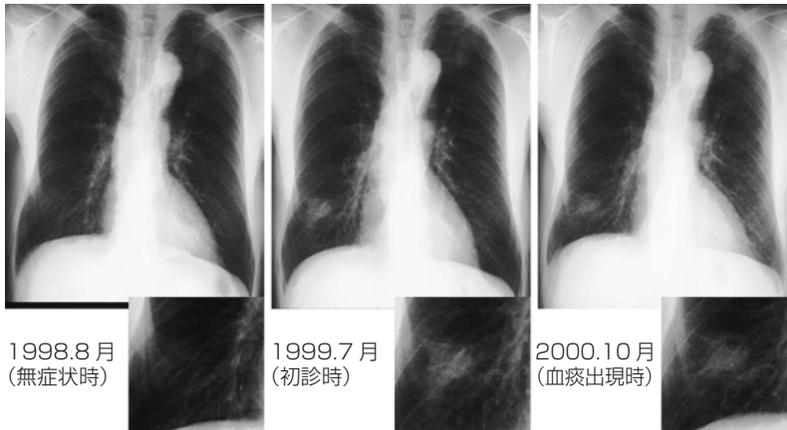


図 1. 前医における胸部レントゲンの変化

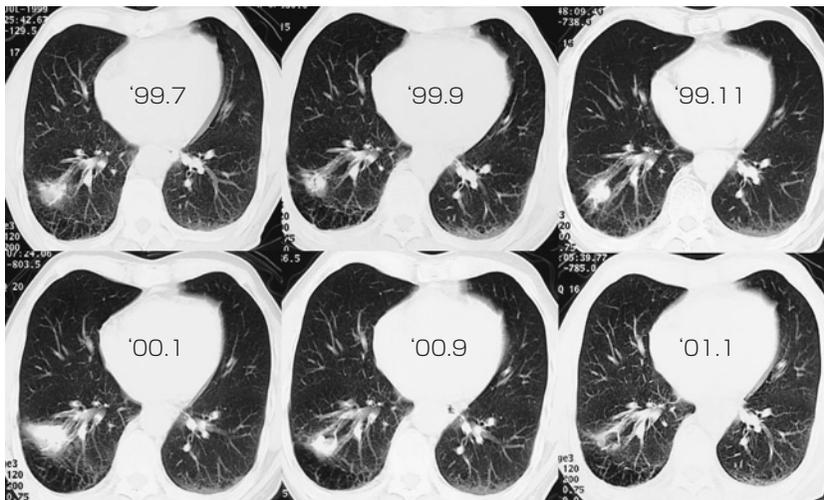


図 2. 前医における CT の変化 (一覧)

変化はみられませんでした。縦隔条件における造影でも、造影効果を認めませんでした。

当院来院時の身体所見：身長 170cm, 体重 65 kg, 血圧 142/89mmHg, 脈拍 66/分, 体温は 36.2℃と、発熱はみられませんでした。呼吸音を含め、身体学的に異常所見を認めませんでした。血液検査(表 1)では、白血球, CRP, 腫瘍マーカーを含め、異常所見はみられませんでした。

図 3 は当院来院時の胸部 X 線写真です。先ほどの最後の写真が 2001 年 1 月でしたので、そこから約 1 カ月が経過した画像ですが、やはり右の

下肺野に空洞を伴う結節が認められました。

司会 症例の検討に入ります。問題となる肺結節影について、初診までの 2 年間の多彩な変化を詳細に示していただきました。この陰影の原因として何が考えられるのか、それを明らかにするためにはどうしたらよいかの 2 点をテーマとして討論を進めます。まず、この症例に対する質問をお願いします。

尾邊 前医での経過で治療はなされていたでしょうか。例えば抗菌薬であるとか、あるいは

表 1. 当院初診時検査所見

WBC	5,630 / μ l	TP	7.4 g/dl	T-BIL	0.4 mg/dl
Neu	38.7 %	Alb	4.1 g/dl	GOT	33 IU/l
Lym	42.8 %	BUN	11 mg/dl	GPT	22 IU/l
Mon	5.9 %	Cr	0.7 mg/dl	LDH	198 IU/l
Eos	11.0 %	UA	6.0 mg/dl	ALP	102 IU/l
Bas	1.6 %	Na	140 mEq/l	LAP	53 IU/l
RBC	478×10^4 / μ l	K	4.6 mEq/l	γ -GTP	96 IU/l
Hb	14.9 g/dl	Cl	104 mEq/l	Amy	156 IU/l
Ht	44.3 %	Ca	9.1 mg/dl	CPK	70 IU/l
Plt	19.5×10^4 / μ l	P	3.3 mg/dl	SCC	0.9 U/ml
Glu	102 mg/dl	T-Ch	197 mg/dl	ツ反	9 \times 7 mm
CRP	0.2 mg/dl	TG	76 mg/dl		

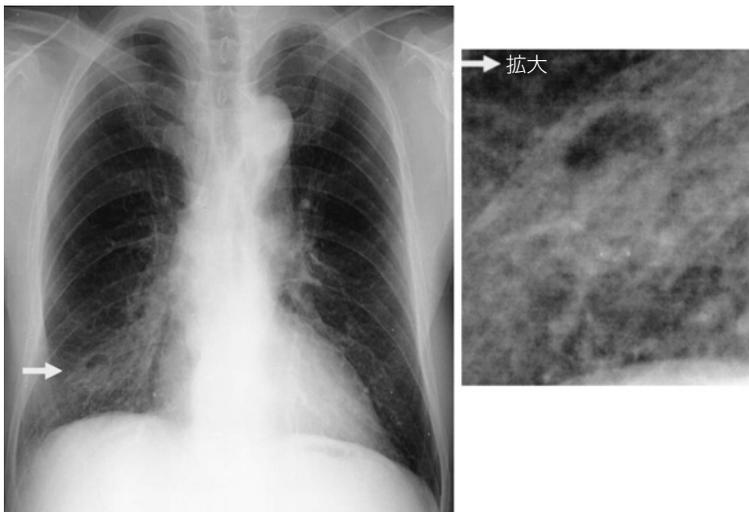


図 3. 当院来院時胸部レントゲン (2001 年 2 月)

ステロイドを使っていたとか、その治療経過自体はいかがでしょうか。

高木 症状もあまり強くなかったもので、確実な診断を得るまでは治療的介入が何もなされていない状況でした。

村山 血痰が出ていましたが、その検索をされていたのか、鼻の症状は無かったかどうかを教えてください。

高木 喀痰の検査も前医で行われており、気管支鏡で洗浄も行われましたが、異常所見は得られませんでした。それから、鼻の症状ですが、耳鼻科も受診しましたが、特に異常所見は認め

ませんでした。

司会 X線写真ですが、CTでも病変は右S8だけなのでしょうか。

高木 結節を認めるのは1カ所だけです。

司会 自営業ですが、具体的にどのような仕事をしていたのでしょうか。また、海外渡航歴はどうでしたか。

高木 詳しくは聞いておりませんが、特に粉塵を吸入するとか、何か呼吸器疾患につながるような職業ではなかったです。海外渡航歴もありませんでした。

司会 経過中、発熱は全くみられませんでし

表2. 初診時対応のオプション

-
- ①悪性腫瘍が強く疑われるため、胸腔鏡下肺生検・開胸手術を予定する
 - ②前医にて気管支鏡が2度行われているが、当院でも気管支鏡を行い、観察・擦過・洗浄・生検を試みる
 - ③結核が強く疑われるため、診断的治療目的で抗結核薬を投与する
 - ④他の感染症が疑われるため、各種培養・抗原・抗体など測定する
 - ⑤肉芽腫性疾患など疑われるため、ACE・ANCAなど測定する
-

たか。

高木 症状としては、湿性の咳嗽が時々出たということと、血痰が数回出現したぐらいで、発熱は認めておりませんでした。

さて、当院の初診時にどのような疾患を考慮して、どのような対処をすべきかについて、表2の設問を作りました。

司会 いま高木先生がお示しされたように、次にどのように対処するかに関してディスカッションいたします。

橋本 前医で気管支鏡を2回施行され、組織検体も採取されましたが、病理学的な検討と、その病理学的検討から何か示唆するような病気を入院時に考えられましたか。

高木 前医では非特異的な慢性炎症のみで、特に組織の培養等を行っておりませんでした。経過が長いですが、大きさとしてはあまり変化がなく、病理で腫瘍性の病変が認められなかったことから、悪性疾患を強く疑うような所見ではないと考えました。つまり、肉芽腫性疾患から感染性疾患をはじめとした悪性腫瘍以外の疾患を疑って、このあとの検索を進めました。

村山 先ほどの胸部CTの経過をみて感じましたのは、結節影周囲の血管や気管支などがこの1年半の間にほとんど動いておりませんでした。

高木 引きつれながら成長するようなものではないです。

村山 血痰が出るわけですから、血管への病変の波及も疑われますが、特に細菌学的な異常がなかったとなると、肉芽腫性の疾患というような印象を受けます。ただ、1年半もの間、そのように変化を繰り返す疾患があったかどうか、わからないなと思います。

司会 表2をみますと、まず何を疑うかということと、どのように検査を進めるのか、もしくは治療を始めてしまうのかということの、2つに集約されると思います。

高木 ①の悪性腫瘍が強く疑われるため胸腔鏡下肺生検・開胸手術を予定するのは、やはり2年間という経過で大きさがあまり変わっていないことからすると、積極的に悪性疾患を疑わせるような疾患ではないと考え、①は外しました。③の結核が強く疑われるため診断的な治療目的で抗結核薬を投与するのも、2回気管支鏡を行って結核を疑わすような所見はまったくなかったため、①と③を除く、②④⑤を我々は選択し、まず血清を調べました。ADA (adenosine deaminase)、β-Dグルカンはともに陰性で、アスペルギルス抗原、抗体、クリプトコッカス抗原、抗体も陰性、ACE (angiotensin converting enzyme) も陰性で、MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody)、PR3 (proteinase-3)-ANCAも測りましたが、いずれも陰性でした。喀痰培養も行いましたが、一般細菌培養では有意菌の検出はなく、抗酸菌塗抹・培養も陰性の所見でした。

さらに、気管支鏡も行いましたが、肉眼的な異常所見はみられませんでした。洗浄液の一般細菌培養では有意菌の検出はなく、抗酸菌塗抹・培養でも陰性でした。組織も採取しましたが、やはり前医と同様に強いリンパ球の浸潤を認めるものの腫瘍性の変化はみられず、非特異的な慢性炎症という病理診断で、ここまでの時点では確定診断をやはり得ることができませんでした。

そこで少し経過をみましたが、2001年3月の

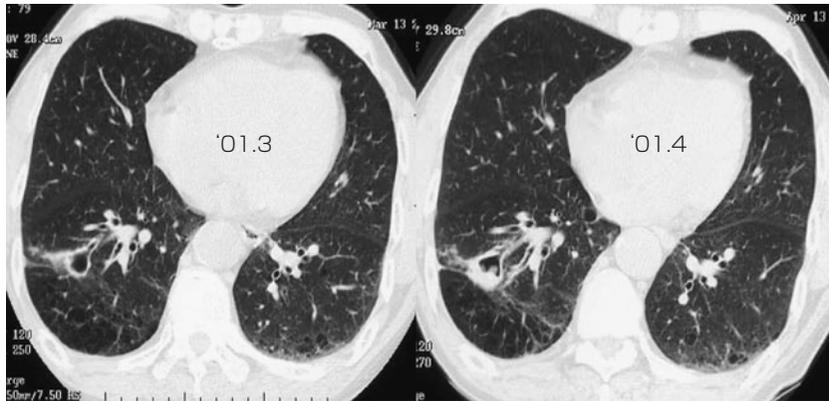


図 4. 当院における経時的変化

表 3. 鑑別疾患

①癌
②結核
③肺クリプトコッカス症
④ Wegener 肉芽腫症
⑤肺放線菌症
⑥気管支原性嚢胞
⑦肺分画症

CT (図 4) にて空洞影の壁に少し壁肥厚がみられるようになり、以前のものと比べてみると増大傾向を示していたため、活動性の病変を強く疑い、画像上どうしても完全には悪性疾患を否定しきれないと考え、確定診断を得ることが必要と判断しました。ここまでの経過で、我々が鑑別として考えた疾患として、表 3 の疾患を挙げました。

司会 結局、慢性の経過でほとんど退縮傾向がなく、時に空洞を作り、それから充実性になって、また空洞を作るという変化をしています。空洞壁は意外と薄いです。

S8 に限局した単一病変であるということは、大きなヒントになるかと思いますが、①は癌、②③⑤が感染症、④は自己免疫性疾患です。⑥⑦はどのような病気でしょうか。

高木 気管支原性嚢胞は気管気管支系が分岐発育する過程で、その一部が分離し成長が止まって形成されると考えられる先天性異常です。肺

分画症は、先天的な肺の発育異常で、時に繰り返す肺炎にて発見され、左下葉に多いとされています。

司会 悪性腫瘍を考えるのか、感染症を考えるのか、自己免疫疾患を考えるか、あるいは先天性のものか。この 4 つということです。

①から順番に皆さんに挙手をしていただけますか。

①肺癌：1 人、②肺結核：0 人、③肺クリプトコッカス症：5 人、④Wegener 肉芽腫症：13 人、⑤肺放線菌症：8 人、⑥気管支原性嚢胞：0 人、⑦肺分画症：0 人。

フロアの先生方の意見では、Wegener 肉芽腫症が最も多く、その次に肺放線菌症です。では、確定診断手技として何をするかですが、高木先生お願いします。

高木 活動性の病変であると判断し、これまでの検査のみでは確定診断が得られなかったため、開胸肺生検を行って、その組織を検討しました。

肉眼的な所見では、内部に泥状の内容物を伴った充実性の腫瘤でした。病理組織ですが、炎症細胞の浸潤を主体とした慢性炎症の所見でした。この内容物(図 5)が診断のポイントになりますが、sulfur granule (硫黄顆粒)といって、顆粒状の塊状の分泌物のことを指します。その後、Grocott 染色を行いました。菌塊は細い隔壁の

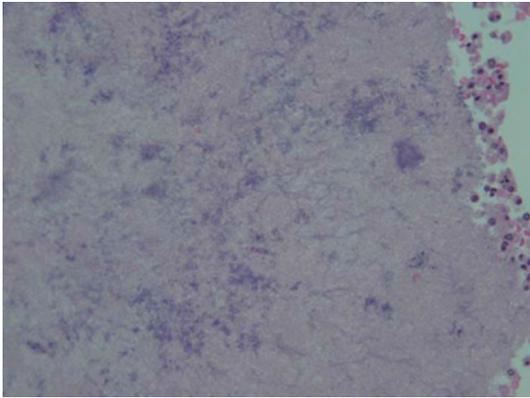


図5. Sulfur Granule 拡大

ある菌糸が分岐しつつ集束し、形態的には放線菌症もしくはノカルジア症が疑われるという病理の結果でした。

司会 確定診断手技として開胸肺生検を選択されましたが、フロアの先生からこれについて何かご意見ありますか。

石塚 画像診断から、いわゆる典型的な放線菌症とは異なったものであるから開胸生検という方法を選ばれたのか。3カ月ないし4カ月後にフォローアップする方法があると思いますが、それでも開胸肺生検を行ったということは、やはり患者さんの希望が強かったということと、それから可能性は低いものの悪性疾患を疑ったためということでしょうか。

高木 1カ月の間で腫瘍が増大傾向を示していたので、やはりこれは活動性病変であり、確定診断のために開胸肺生検が必要と判断しました。

先ほど、Grocott染色で放線菌症とノカルジア症が疑われたと話しました。同じ*Actinomyces*に属する感染症ですが、この2つを鑑別するために有用な方法としてZiehl-Neelsen染色があります。放線菌はZiehl-Neelsen染色では染まらないのに対して、ノカルジアはZiehl-Neelsen染色にて染まるとされています。

病理所見でsulfur granuleが認められたこと、Grocott染色で形態的にノカルジア症あるいは放線菌症が疑われたこと、それからノカルジアで

sulfur granuleを認めることは非常に稀で、認められるとしても皮膚ノカルジアに限られるということから、診断として肺放線菌症に至りました。

ただ、今回我々は、鑑別のため先ほど説明しましたZiehl-Neelsen染色と、放線菌症は嫌気性菌のため組織の嫌気性培養とを行うべきでしたが、この2つを行っていなかったのが完全にノカルジア症との鑑別を行うのは難しいのですが、ノカルジア症ではsulfur granuleがほとんど認められないということですので、放線菌症と診断しました。

司会 感染機会について、先生はどのようにお考えになっていますか。

高木 放線菌は口腔内の常在菌で、その口腔内の常在菌であるはずの放線菌が何らかの理由で誤嚥によって、慢性的に、つまり2年間の経過中肺に感染症を起こしたと考えます。

司会 一度誤嚥されたものが、大きくなったり小さくなったりということを繰り返していたということでしょうか。

高木 多彩な変化を示したのは、局所の感染と免疫との具合で、時には活動的になったり、時にはおさえられたり、それを繰り返した影響かなと考えています。徐々に空洞を呈してきたのは、炎症を起こして内部が壊死をしたためかとの印象を受けます。やはり、少しずつ進行していった病変と判断しています。

司会 CTで最後にみせていただいた空洞壁のところから内部のほうへ、盛り上がるような形で大きくなっていく部分というのは、病理学的には何だったのでしょか。

高木 組織的には泥状の内容物、分泌物、菌の塊ですので、そういうものだと思います。

村山 私も背部にできた膿瘍で放線菌症を1例経験したことがあります。膿瘍を一般培養に出してもらったものの、培養されませんでした。ですから、前にされた気管支の洗浄液でも、一般培養には出されたということでしたが、

嫌気培養であれば検出はできたのでしょうか。

高木 基本的に、嫌気性菌ですと、なかなか培養というのは難しいと思います。気管支鏡で嫌気培養に出すというのは難しいです。報告をみますと、気管支鏡で診断ができたというのは非常に稀で、ほとんどの症例では結節を形成するタイプだと開胸肺生検までしないと診断がつかないとのことでした。

司会 一度空気に触れてしまうと、もう培養できなくなってしまうということですね。

高木 本来なら、組織の嫌気性培養をすべきだったのですが、実は、術中迅速病理では少し異型性を伴う細胞が疑われるということで、手術の時点では、悪性腫瘍が否定できなかったため部分切除から区域切除に切り替えてリンパ節郭清も行いました。複雑な経緯があったので、嫌気性培養にまで考えが至らなかったと思います。

司会 Ziehl-Neelsen染色というのは、後でもできるように思いますが。

高木 完全な鑑別のためにはやはり、Ziehl-Neelsen染色をすべきだったかなと思います。硫黄顆粒が肺ノカルジアでは認められず、肺ノカルジアは通常compromised hostに発症するので、今回はそこまでは行わなかったということです。それも反省点に挙げさせていただいたのですが。

司会 高木先生、続きをお願いします。

高木 診断は、肺放線菌症です。2年間、画像的な経過を追跡しえたのは、今まであまり例がないため、今回症例提示をいたしました。肺放線菌症は、グラム陽性の非抗酸性嫌気性桿菌あるいはその*Actinomyces*属の感染による慢性化膿性の肉芽腫疾患です。*Actinomyces*属は口腔内常在菌であり、顎顔面、肺、消化管、特に回盲部が好発部位です。また、IUD (intra-uterine device)を挿入した女性の子宮内にも常在し、時に骨盤感染を引き起こすと言われていました。基礎疾患として、う歯、糖尿病、COPD(chronic obstructive pulmonary disease)などがある場合が

多いですが、明らかな基礎疾患がない例も多くみられます。本症例も、未治療のう歯がありました。

下葉の末梢気道に好発し、早期より胸膜に浸潤する傾向があり、時に胸壁、肋骨などに至り、瘻孔を形成することがあって、慢性の肉芽腫性疾患で膿瘍腔を形成し、内部に菌塊を認めます。

治療は、ペニシリンが有効で、耐用最大量を数カ月に亘って投与します。日和見の患者さんには稀に予後不良なことがあるとされ、画像上肺癌との鑑別が難しいことから、外科的に摘出されることが多いとされています。近年では、テトラサイクリン・エリスロマイシン・クリンダマイシン・ニューキノロン・ST合剤も有効とされています。

画像所見だけでは肺癌、肺結核との鑑別ができないといわれていますが、腫瘤形成型の肺放線菌症ではCT上腫瘤内部がlow attenuation areaとなる例が多いとされています。

今回の症例でも、縦隔条件では内部がlow attenuation areaとなっており、このような画像を見た場合は、やはり肺放線菌症も頭に入れておかなければいけないなと思いました。

司会 肺放線菌症について説明をしていただきましたが、それに対して、またはこの症例に対して、質問はありますか。

橋本 放線菌症ということで、抗菌薬が概ね効くということになりますと、2年間の間に抗菌薬が使われたとしたら、縮小していたのかどうかということと、その後の経過について教えてくださいたいのですが。

高木 肺放線菌症は長期に亘る抗菌薬の投与が必要ですが、もし経過中抗菌薬を使用していれば、一時的な改善というのはあったかも知れません。外科的治療後も抗菌薬投与を行うのが一般的であるため、本症例でもミノサイクリンを約1年間内服し、その後再発はみられていません。

司会 発症率や好発年齢はいかがですか。

高木 海外の報告ですが、頻度としては30万人に1人といわれています。報告が多いのは中年男性で、40～59歳が最も多いです。

司会 高木先生から非常に貴重な症例を、2年間の自然経過でのX線単純写真やCTの詳細な変化を含めて提示していただきました。参加の先生方とその診断プロセスと鑑別診断について討論した後、高木先生に肺放線菌症について概

略をまとめていただきました。今日は、過去の画像の詳細な読影の重要性を再確認致しましたし、肺結節影についての診断アプローチや気管支鏡による肺生検でも診断がつかない場合の診断方法など、今後の診療に参考になる点が多い症例検討会だったと思います。

最終診断：肺放線菌症

Key words : 肺放線菌症, sulfur granule, 肺結節影