

## ●症 例

## 小空洞に増大する菌球を胸腔鏡下部分肺切除で診断しえた 肺アクチノマイコーシスの1例

肥留川一郎<sup>a</sup> 皿谷 健<sup>a</sup> 田中 良太<sup>b</sup>  
藤原 正親<sup>c</sup> 石井 晴之<sup>a</sup> 後藤 元<sup>a</sup>

要旨：症例は43歳男性，数週間前から発熱，左側胸部痛，咳嗽，血痰を自覚し杏林大学医学部付属病院初診。胸部X線および胸部CTにて左上肺野に空洞を伴う浸潤影を認め，肺膿瘍の診断となった。外来にて4週間の抗菌薬（アモキシシリン/クラバン酸，1,500 mg/日）投与を行い，症状および胸部X線上の陰影はほぼ消失し治療を終了した。治療終了1ヶ月後に症状が再燃した。初期治療終了5ヶ月後の胸部CTで左S<sup>1+2</sup>に残存する空洞性病変と内部に新たに2 mm 大の小結節影を認めた。肺膿瘍の再燃と診断し，4ヶ月間の同治療を再開したが症状は持続した。さらに，空洞内の菌球様結節は徐々に増大した。最初の治療開始から9ヶ月後に胸腔鏡下で左上葉部分切除術を施行した。摘出肺では15 mm 大の空洞を認め，さらに空洞内にはドルーゼを伴っていた。以上より肺アクチノマイコーシスの診断となった。小空洞内に菌球様結節を呈した肺アクチノマイコーシスの報告は現在まで2例のみである。さらに小空洞内の菌球形成を継時的に胸部CTで確認し，胸腔鏡下手術で菌塊と空洞壁の特徴的な病理学的所見を確認しえた初めての症例である。

キーワード：肺アクチノマイコーシス，菌球，空洞，ドルーゼ

Pulmonary actinomycosis, Fungus ball, Cavity, Sulfur granules

### 諸 言

肺放線菌症は *Actinomyces israelii* などによる亜急性もしくは慢性の化膿性肉芽腫を呈する疾患である。膿汁や痰に菌塊（硫黄顆粒，ドルーゼ）を認める。胸部CTは多彩な画像所見を呈する。今回我々は，長期間の治療にもかかわらず小空洞内に菌球様陰影が出現し増大傾向を認め，胸腔鏡下手術で菌塊を病理学的に確認しえた1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：43歳，男性。

主訴：発熱，血痰，左側胸部痛。

現病歴：数週間前から37℃台の発熱，左側胸部痛，血痰を伴う咳嗽が出現し，近医を受診した。内服薬（詳

細不明）にて症状は一時的に軽快するも増悪し，胸部X線にて左上肺野に空洞性陰影を指摘されたため杏林大学医学部付属病院に紹介受診となった。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴：20 pack・years の喫煙者，飲酒歴：日本酒3～5合/日。

常用薬：なし，海外渡航歴：38歳時ドイツ，職業：自動車修理業。

初診時理学的所見：身長179 cm，体重74.4 kg，意識清明，血圧95/70 mmHg，脈拍51/min・整，体温36.5℃，呼吸数20回/min，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜の黄染なし，肺野にラ音を聴取しない。左上背部に声音振盪の低下あり。心雑音は認めない。その他特記すべき異常所見を認めない。

初診時検査所見：WBC 10.0×10<sup>3</sup>/μl，CRP 5.0 mg/dl と軽度上昇を認める以外は特記すべき異常所見を認めず。アスペルギルス抗原陰性，カンジダ抗原陰性。

喀痰検査（一般細菌・抗酸菌）：塗抹・培養陰性，初診時胸部X線写真（Fig. 1A）：左上肺野の一部に空洞を伴った35 mm 大の浸潤影を認めた。

初診時胸部単純CT（Fig. 1B）：左S<sup>1+2</sup>の一部に空洞を伴う35 mm 大のconsolidationを認める。

経過：数週間前から続く微熱，血痰，左側胸部痛などの

連絡先：肥留川 一郎

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

<sup>a</sup> 杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科

<sup>c</sup> 同 病理学教室

(E-mail: i\_hirukawa@hotmail.com)

(Received 10 Aug 2011/Accepted 6 Mar 2012)

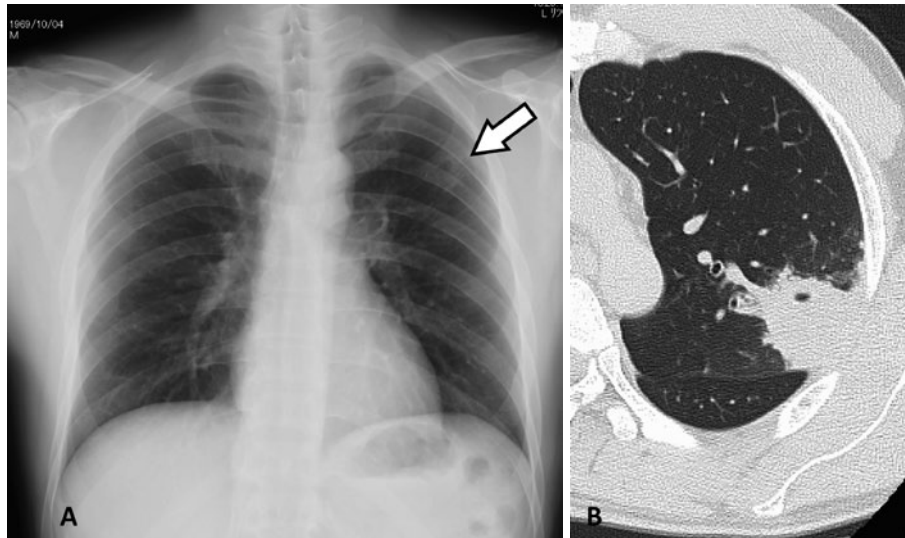


Fig. 1 (A) A chest X-ray taken during the patient's initial visit to our department showed a cavitory lesion of approximately 35 mm in the left upper lung field (arrow). (B) Nonenhanced thoracic CT showed the air-space consolidation with a cavity of approximately 35 mm in the left S<sup>1+2</sup>.

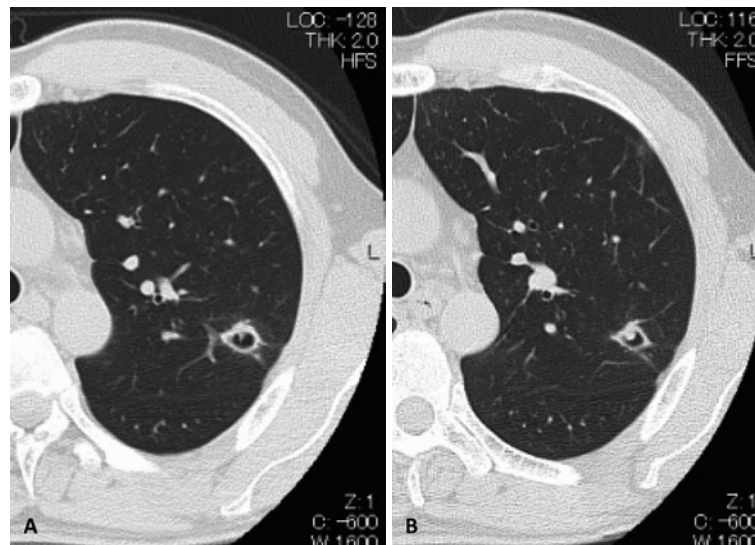
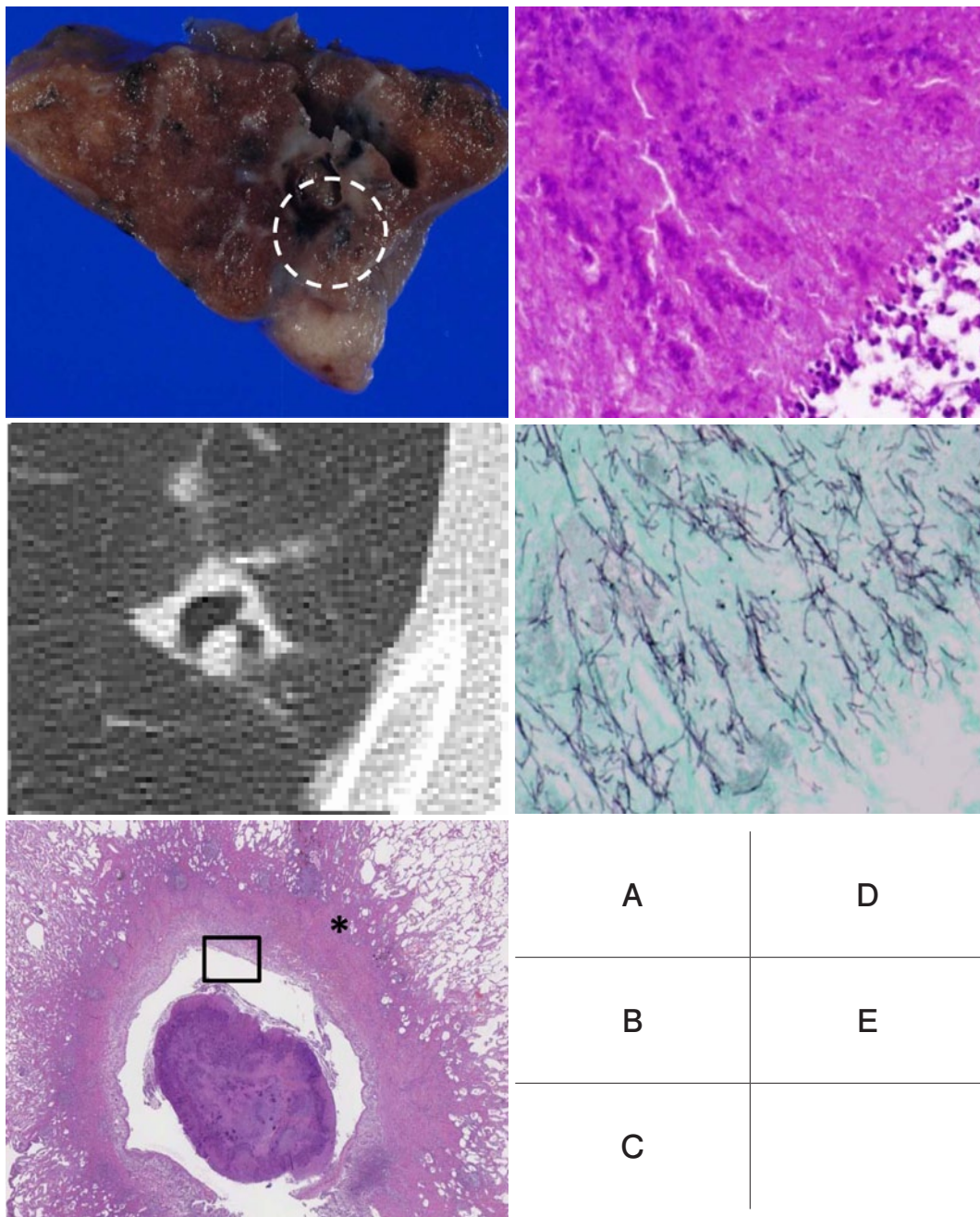


Fig. 2 (A) Nonenhanced thoracic CT taken at day 167 showed a small cavity containing a 2-mm nodule in the left S<sup>1+2</sup>. (B) A nonenhanced thoracic CT performed at day 222 revealed the gradual growth of a fungus ball-like nodule as large as 4 mm in the small cavity.

臨床症状と、肺野の浸潤影 (Fig. 1A, B) から肺膿瘍と診断しアモキシシリン/クラブラン酸 1,500 mg/日の治療を開始した。発熱、血痰、左側胸部痛は速やかに消失し胸部 X 線上も異常陰影はほぼ消失し、第 35 病日に治療を終了した。しかしながら第 60 病日より、再び咳嗽と血痰、左側胸部痛が出現し、第 167 病日の胸部 CT (Fig. 2A) では内部に菌球様結節影を伴う 15 mm 大の空洞性陰影を認めた。アモキシシリン/クラブラン酸 1,500 mg/

日の再開により症状は軽快するも血痰は持続した。第 222 病日の胸部 CT では空洞内に認めていた 2 mm 大の菌球様結節影は 4 mm 大に増大していた (Fig. 2B)。第 223 病日に気管支鏡検査にて気管支洗浄および経気管支肺生検を施行するも確定診断に至らず、血痰持続のため第 260 病日に胸腔鏡下で左上葉部分切除を施行した。摘出検体では、肉眼的に胸膜下に径 15 mm の境界明瞭な空洞性病変を認め、内部には 4 mm 大の結節が含まれて



**Fig. 3** (A) Macroscopic view of the resected specimen showed a cavitory lesion of 15 mm (white, interrupted circle) that contained a tiny nodule of approximately 4 mm. (B) A magnified thoracic CT taken at day 222 revealed a fungus ball-like nodule of approximately 4 mm within the small cavity. (C) A panoramic view of the resected specimen stained with hematoxylin and eosin revealed a small cavity of approximately 15 mm surrounded by fibrous and inflammatory granulation tissue (see asterisk). This cavity contained a tiny 4-mm nodule. The enclosed black box is shown at higher magnification in D and E. (D) Hematoxylin and eosin stains of the small nodule (enclosed black box in C) revealed a sulfur granule coated with neutrophilic exudates. (E) Grocott-Gomori methenamine silver stain (enclosed black box in C) represented numerous radiating bacilli in the sulfur granule.

いた (Fig. 3A). 組織学的に、空洞壁は厚い線維組織とその内腔面が肉芽組織の層で構成されていた (Fig. 3C, asterisk). 内部の結節は好塩基性 (淡紫色) で放射状構

造を示す径 4 mm のドルーゼ (硫黄顆粒) (Fig. 3C, D) であった. Grocott-Gomori 染色標本での観察では、菌体は直径 1  $\mu$ m 以下の桿状で細長く分枝した菌糸形態を

示し、配列はV, Y, T型など多形性に富んでいた (Fig. 3E). また、菌体は抗酸菌染色が陰性であった。以上の病理学的所見より肺アクチノマイコーシスと診断した。胸部CT上の菌球様結節影 (Fig. 2B, 3B) は、このドルーゼそのものを見ていたと考えられた。切除検体では一般細菌培養、真菌培養は陰性であったが、嫌気性培養は未施行であった。本症例では、術後に半年間のアモキシシリン/クラブラン酸 1,500 mg/日の投与を完遂し、血痰および肺病変の再発は認めていない。

## 考 察

肺アクチノマイコーシスは嫌気性グラム陽性桿菌である *A. israelii* を主とする全身感染症で、慢性化膿性肉芽腫性疾患である。発症のリスク因子として大酒家、糖尿病、齲歯、肺気腫症、慢性気管支炎、気管支拡張症などが知られているが、近年は必ずしも基礎疾患を有しない健康人発症例の増加傾向があり、明らかな発症要因は不明とされている<sup>1)</sup>。喀痰培養は常在菌として存在する *Actinomyces* が検出される可能性があり信頼性に欠ける。肺アクチノマイコーシスは混合感染が多く、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、*Bacteroides*、*Capnocytophaga canimorsus*、*Fusobacterium*などを考慮する必要がある<sup>2)3)</sup>。肺アクチノマイコーシスに真菌症の合併が特に頻度が高いという報告はないが、菌球様結節影を認めた場合、肺アスペルギローマとの鑑別が一番の問題となり、嫌気培養に加え真菌培養は重要な検査となる。

さらに菌塊は肉芽組織で囲まれた内部に存在するため、気管支鏡下肺生検や経皮的肺生検では内部に到達できず診断困難な場合が多い<sup>4)5)</sup>。また通常の気管支鏡検査では嫌氣的に保護的標本擦過を施行することは困難で、気管支洗浄液からの培養結果は偽陰性となる可能性もある<sup>2)</sup>。菌の検出に最も適した臨床検体は膿、組織またはドルーゼであるが、およそ半数以上の症例で培養は陰性となっている。特に本症例のようにすでに抗菌薬投与下の患者では、培養検査よりもグラム染色による鏡検のほうが感度が高く有用とされる<sup>3)</sup>。本症例では、肺切除検体の一般細菌培養、真菌培養は陰性、嫌気培養は未施行であったが、特徴的な病理所見である放射状構造を示す菌塊の存在および抗酸菌染色陰性から肺アクチノマイコーシスと診断した。肺アクチノマイコーシスの臨床症状は本症例で認めた咳嗽、喀痰、胸痛、血痰の他、呼吸困難、咯血、胸壁の腫脹など多彩である<sup>2)6)</sup>。また画像所見は本症例のように10 mm未満の胸膜肥厚を伴う air-space consolidationが多く、本症例のように辺縁不整な nodular opacityを呈するものもある。しかしいずれも非特異的で、腫瘍陰影、空洞陰影、胸水、胸膜肥厚なども知られている<sup>2)5)6)</sup>。既存の空洞もしくは空洞形成後の内部に認める

菌球形成は肺アスペルギローマ、結核、ノカルジア感染症、肺膿瘍、包虫症、囊虫症、悪性腫瘍など種々の疾患でも認められ疾患特異性はない<sup>7)</sup>。過去の報告では、空洞性病変そのものの大きさは10 mm弱のもの<sup>8)</sup>から50 mm程度まで<sup>9)</sup>、さまざまであった。我々の検索しえた範囲では、10 mm以上の菌球を内部に伴う空洞性病変の報告は3例のみで<sup>9)~11)</sup>、数ミリメートル大の小さな菌球を伴う空洞性病変を認めた肺アクチノマイコーシスは、2症例のみであった<sup>8)12)</sup>。そのうち1例は増大傾向を示しているが<sup>10)</sup>、高分解能CTと病理学的所見とを対比したのは本症例が初めてである。CTで菌球様結節として描出された陰影 (Fig. 3B) は病理組織では菌塊 (Fig. 3C) であり、好中球を含む浸出物がその表面に付着していた。また空洞壁 (Fig. 3C, asterisk) は膠原線維の豊富な線維組織で構成され、内腔面は炎症性肉芽組織の層で構成され、肺アクチノマイコーシスの可能性を示唆する所見<sup>1)</sup>と考えられた。それに対し類似した画像所見を呈する肺アスペルギローマでは、空洞壁は既存の拡張した気道からなり、内腔面は気管支上皮や扁平上皮 (化生上皮) で覆われている<sup>13)</sup>。本症例の空洞は、交通する細気管支が存在せず、空洞近傍の細気管支にも器質的变化はみられなかったため、経気管支的な air trapping による発生機序は考えにくく、*Actinomyces* spp. そのものによる組織破壊や多数の好中球を介した蛋白分解酵素による組織融解の可能性も考えられる<sup>2)</sup>。肺アクチノマイコーシスは一般的にペニシリンGに感受性があり4~6週間の静脈投与が推奨され、代替薬としてセフトリアキソンも有効とされている。しかし肺アクチノマイコーシスによる術後の膿胸や気管支瘻の再発例は治療に難渋するため、静脈投与終了後に最低半年間は経口のペニシリンVやアンピシリンが投与されることが多い。前述の混合感染の可能性を考慮してクラブラン酸やタゾバクタムなどのβラクタマーゼ阻害剤との合剤も治療の選択肢となりうる。本症例における肺病変の再燃は、初回治療が4週間と短かったことが原因と考えられ、血痰の持続は、慢性炎症による組織破壊で破綻しやすい気管支動脈の増生や気管支動脈と肺動脈シャントの形成が関与していると思われる。肺アスペルギルス感染症において内科的治療が困難な場合は、肺切除が治療適応となる<sup>14)</sup>。本症例も画像上肺アスペルギルス感染症との鑑別が問題となり、抗菌薬治療にもかかわらず、血痰も持続していたため、胸腔鏡下肺部分切除を施行した。肺アクチノマイコーシスにおいても外科的切除は、腫瘍性病変を疑う場合、初期治療に不応な症例の場合に施行されることもある<sup>3)</sup>。また外科的切除術だけでは効果不十分であり、長期の抗菌薬投与を必要とする報告もある<sup>2)</sup>。

空洞内に数ミリメートル大の菌球様結節を呈した肺ア

クチノマイコーシスの報告は、本症例を含めて3例のみである。本症例は病理所見を高分解能CTと対比しえた初めての報告である。胸部CTにより空洞内の菌球形成は継時的に観察され、病理学的所見では、空洞壁は膠原線維の豊富な線維組織で構成され、内腔面は炎症性肉芽組織で構成された特徴的な所見を呈した。空洞内に小さな菌球様結節影を認めた場合、喀痰や気管支鏡検査などで微生物学的証明がされにくい肺アスペルギルス症との鑑別を考えるうえで、本症例の画像所見や病理学的所見は有用な臨床情報になると思われる、報告とした。

#### 引用文献

- 1) 萩原真一, 石井芳樹, 北村 諭. 肺放線菌症の臨床的および画像的検討. 日呼吸会誌 1998; 36: 999-1005.
- 2) Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 545-51.
- 3) Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ* 2011; 343: d6099.
- 4) 森田志保, 本田泰人, 藤島卓哉, 他. 経気管支肺生検で診断し得た肺放線菌症の1例. 日胸疾患会誌 1994; 32: 676-9.
- 5) Kwong JS, Muller NL, Godwin JD, et al. Thoracic actinomycosis: CT findings in eight patients. *Radiology* 1992; 183: 189-92.
- 6) Kim TS, Han J, Koh WJ, et al. Thoracic actinomycosis: CT features with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 225-31.
- 7) Kibbler CC, Milkins SR, Bhamra A, et al. Apparent pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Thorax* 1988; 43: 108-12.
- 8) 中崎博文, 宮田昌典, 鯉岡直人, 他. 小空洞内に菌球陰影形成までの過程を観察し得た肺放線菌症の1例. 日内会誌 2006; 95: 130-2.
- 9) Hsieh MJ, Shieh WB, Chen KS, et al. Pulmonary actinomycosis appearing as a "ball-in-hole" on chest radiography and bronchoscopy. *Thorax* 1996; 51: 221-2.
- 10) 北里裕彦, 高田昇平, 田尾義昭, 他. 慢性壊死性肺アスペルギルス症との鑑別に苦慮した肺放線菌症の1例. 呼吸会誌 2010; 48: 140-4.
- 11) Severo LC, Kaemmerer A, Camargo JJ, et al. Actinomycotic intracavitary lung colonization. *Mycopathologia* 1989; 108: 1-4.
- 12) 森川哲行, 武内浩一郎, 田中庸介, 他. 空洞内部に菌球陰影を認め気管支洗浄液より肺放線菌症と診断した1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 813-7.
- 13) Peter CI. Mycotic diseases. In: Richard AM, Matthew RP ed. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 22nd ed. Amsterdam: Saunders. 2011; 1155-87.
- 14) Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 25-30.

**Abstract****Pulmonary actinomycosis diagnosed by video-assisted thoracic surgery with a growing fungus ball within a small cavity**

Ichiro Hirukawa<sup>a</sup>, Takeshi Saraya<sup>a</sup>, Ryota Tanaka<sup>b</sup>, Masachika Fujiwara<sup>c</sup>,  
Haruyuki Ishii<sup>a</sup> and Hajime Goto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine

<sup>c</sup>Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine

A 43-year-old man was referred to our hospital with symptoms of blood-stained sputum, low-grade fever, and left thoracic pain that had begun a few weeks earlier. A chest X-ray and thoracic computed tomography (CT) showed air-space consolidation with a cavity in the left upper lung. The patient was diagnosed with a lung abscess, and after four weeks of treatment with amoxicillin/clavulanate, his symptoms subsided. A chest X-ray performed at that time seemed to indicate that the lesion had disappeared. However, one month after the completion of treatment, the patient experienced a flare-up of respiratory symptoms. Five months after the initial treatment, a thoracic CT revealed a 2-mm fungus ball-like nodule in the residual-cavity area. Under diagnosis with a recurrence of lung abscess, a subsequent second course of amoxicillin/clavulanate over four months failed to control the patient's symptoms. Furthermore, the fungus ball-like nodule in the cavity was gradually increasing in size. Nine months after the first course of treatment, video-assisted thoracic surgery (VATS) was performed, and a resected specimen from the left upper lobe confirmed that the size of the cavity was 15 mm; moreover, it contained sulfur granules. Thus he was diagnosed with pulmonary actinomycosis. Only two cases of this rare radiological pattern of pulmonary actinomycosis with a fungus ball-like nodule within a cavity have ever been reported. Also, this is the first report showing the long-term generating process of a fungus ball-like nodule within a small cavity on follow-up thoracic CT, which by use of VATS biopsy was later identified as sulfur granules with pathological characteristic findings of a cavity wall.