

●症 例

炎症性筋線維芽細胞性腫瘍および悪性腫瘍との鑑別を要した 巨大腫瘍性肺放線菌症の小児発症例

坂本安見子^a 小嶋 圭介^a 一安 秀範^a 佐藤奈穂子^a 岡本真一郎^a
阿南 正^b 小橋陽一郎^c 猪山 賢一^d 興梠 博次^a

要旨：症例は14歳女児。背部痛、発熱、体重減少を主訴に近医を受診。血液検査にて炎症反応の上昇を認め、熊本大学医学部附属病院小児科に紹介されたが、胸部CTにて右肺野に巨大腫瘍性病変とその周囲に散在性結節影が認められたために、呼吸器内科に転科となった。腫瘍は肺内から背部筋組織へ連続性に広がり縦隔にも浸潤していたため、悪性腫瘍あるいは炎症性偽腫瘍を疑いCTガイド下生検を施行した。病理組織像は急性～慢性の炎症細胞浸潤を主体とし、硫黄顆粒を認め放線菌症が疑われたが、 α 平滑筋アクチン陽性の紡錘形細胞の増生を認め、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍も鑑別から除外できなかった。ただし、小児の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍に発現しやすいALK-1は陰性であった。診断的治療として抗菌薬投与を開始し、浸潤影は徐々に改善した。以上の臨床経過から肺放線菌症と診断した。肺放線菌症は診断に苦慮する感染症の一つで小児では頻度が少ないため、小児例で炎症を伴いながら一般細菌培養検査で診断に至らない肺腫瘍性病変では、放線菌症を鑑別する必要がある。

キーワード：肺放線菌症、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、硫黄顆粒

Pulmonary actinomycosis, Inflammatory myofibroblastic tumor, Sulfur granule

緒 言

肺放線菌症の臨床像はきわめて多彩である。その画像所見は、腫瘍影、空洞形成、辺縁不整、血管収束像、胸膜陥入像等の所見を呈する。また、解剖学的に境界のある周囲組織や隣接する臓器に破壊性に浸潤することもあり、肺の悪性腫瘍の浸潤形式に類似しているために鑑別が非常に困難であり、診断に苦慮する感染症の一つである¹⁾。我々は、臨床診断では悪性腫瘍、病理診断では細菌性化膿性炎症と炎症性筋線維芽細胞性腫瘍および悪性腫瘍との鑑別診断に苦慮した、肺放線菌症の小児発症例を経験した。小児では非常にまれな疾患であり、内科的治療が可能な疾患であるため貴重な症例と考え、ここに報告する。



Fig. 1 Chest radiograph at admission. A large tumor is in the right upper lung, and a mediastinal tumor is expanding to the left thorax.

症 例

患者：14歳，女児。

主訴：発熱，背部痛。

現病歴：妊娠経過，出産，成長に特記すべき事項なく

連絡先：興梠 博次

〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1

^a熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

^b同 小児科

^c天理よろづ相談所病院医学研究所病理

^d熊本大学医学部附属病院病理部

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 1 May 2012/Accepted 7 Aug 2012)

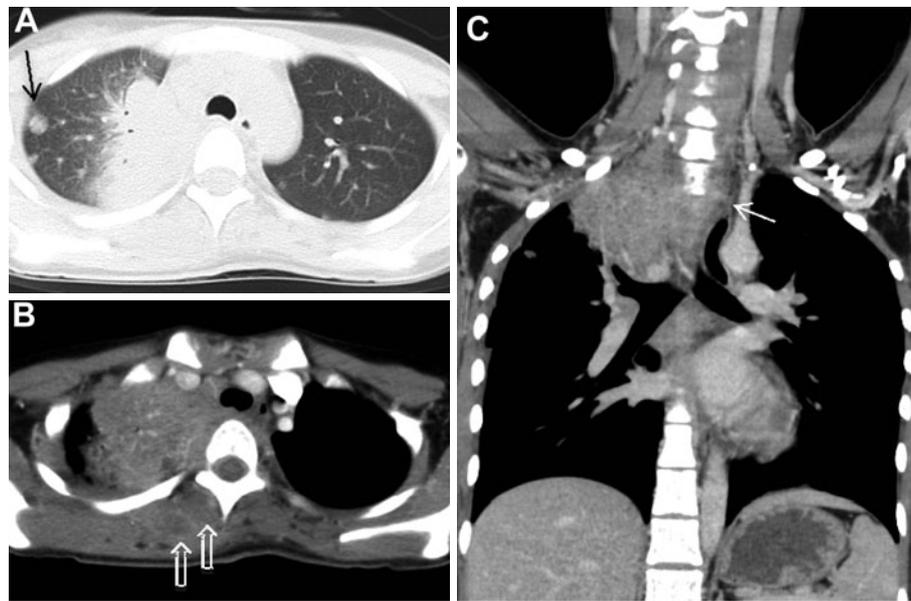


Fig. 2 Chest CT scan at admission. (A) A large tumor is observed at the aortic arch level. Air-bronchograms are seen in the outer zone of the tumor, and satellite lesions are observed (arrow). (B) This mediastinal window setting shows that the apex of the right lung is occupied by the large tumor, and it is expanding to the left hemithorax by passing through the mediastinum. In the muscle of the back, the tumors with low opacity are seen (open arrows). (C) A sagittal view shows the large tumor occupying the apex of the right lung, and the tumor is expanding to the left hemithorax by passing through the mediastinum (arrow).

Table 1 Laboratory findings

| Hematology | | Biochemistry | |
|-------------------|------------------------------|---------------|-------------|
| WBC | 20,600/ μ l | TP | 7.9 g/dl |
| Neu | 82.0% | Alb | 2.1 g/dl |
| Lym | 9.0% | Na | 136 mEq/L |
| Mon | 4.0% | K | 3.9 mEq/L |
| Eos | 1.0% | Cl | 103 mEq/L |
| Bas | 4.0% | BUN | 7.8 mg/dl |
| Hb | 8.1 g/dl | Crea | 0.37 mg/dl |
| Plt | 52.5×10^4 / μ l | T-Bil | 0.3 mg/dl |
| ESR | 133 mm/h | AST | 67 U/L |
| Infection | | ALT | 75 U/L |
| QFT | negative | LDH | 179 U/L |
| β -D-Glucan | <0.6 pg/ml | ALP | 627 U/L |
| Tumor marker | | CRP | 16.98 mg/dl |
| sIL-2R | 1,039 U/ml | Procalcitonin | 0.16 ng/ml |
| CEA | 0.5 ng/ml | | |
| CYFRA | 0.5 ng/ml | | |
| Pro-GRP | 13.5 pg/ml | | |

QFT, QuantiFERON®.

生来健康。2010年8月に背部痛を主訴に近医整形外科を受診した。胸部X線写真上明らかな異常所見がなく、経過観察となった。症状改善なく、発熱、食欲不振、体重減少も伴ってきたため、2010年11月に近医内科を受診した。血液検査にて炎症反応の上昇を認め、熊本大学

医学部附属病院小児科に紹介された。胸部CTにて腫瘍性病変を認めたため、精査目的に呼吸器内科を紹介され入院となった。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時身体所見：身長151.0 cm、体重32.9 kg（1ヶ月で4 kg減）、BMI 14.4 kg/m²とやせ形であった。体温39.3℃と上昇しており、脈拍数96回/min、血圧110/73 mmHg。口腔内に齲歯は認めず、胸背部肩甲骨付近に圧痛を伴う軽度の膨腫を触知した。心音、呼吸音に異常なし。

画像所見：胸部X線写真（Fig.1）では、右肺尖部から上肺野にかけて、境界明瞭かつ辺縁不整な巨大な腫瘍を認めた。胸部CT（Fig.2）では、右肺上葉S¹に気管支透亮像を伴う65 mm大の内部不均一な巨大な腫瘍性病変を認めた。腫瘍は、胸郭背側に浸潤し背部筋組織に達するとともに縦隔に浸潤し左肺に達していた。さらに、腫瘍周辺および両肺野に小結節影が散在していた。また、胸背部の筋層には、内部に低吸収域を伴い辺縁に造影効果を伴う腫瘍性病変を認め、それは肺内の腫瘍と一部連続していた。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 20,600/ μ l、好中球82%、CRP 16.98 mg/dl、血沈1時間値133 mm、血沈2

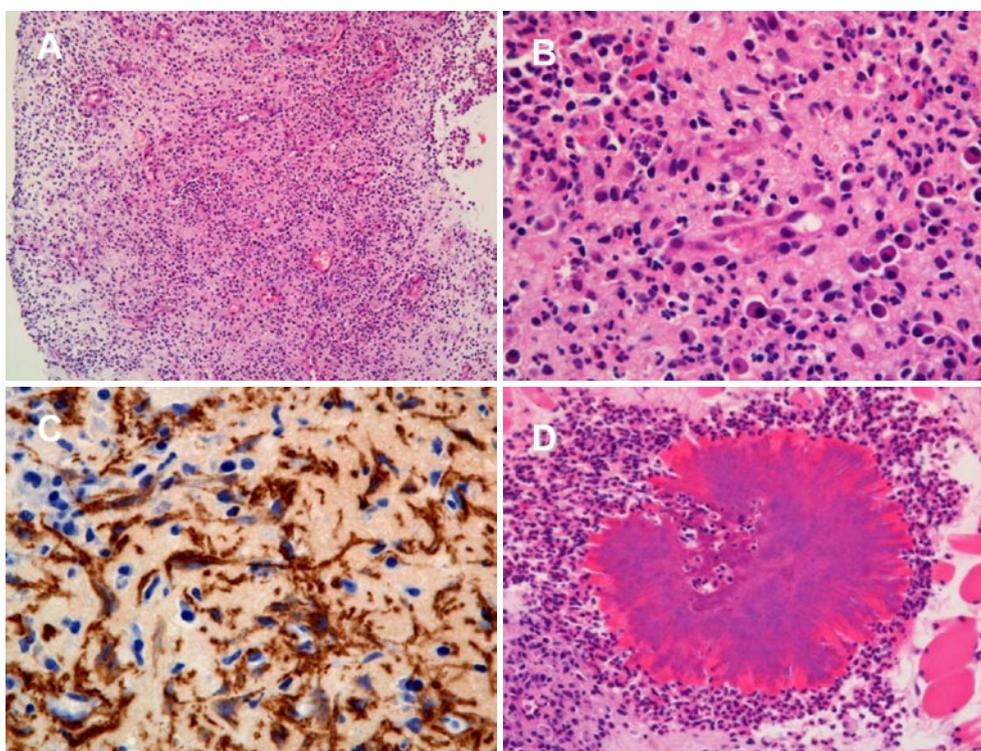


Fig. 3 A pathology of the tumor specimen obtained by CT-guided biopsy. (A) At low magnification, chronic inflammatory cells infiltrate, but there are no specific findings for its diagnosis [hematoxylin-eosin (HE) staining]. (B) At high magnification, infiltrations of plasma cells, lymphocytes, and neutrophils are observed. (C) Spindle-shaped cells stained with alpha-smooth muscle are observed in the specimen (α -smooth muscle actin staining). (D) Sulfur granules are observed in the specimen (HE staining).

時間値 142 mm と、高度の炎症反応を認めた。また、血清アルブミン値 2.1 g/dl、ヘモグロビン値 8.1 g/dl、血小板数 $52.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と慢性炎症を示唆する所見を認めた。腫瘍マーカーは、血清中の可溶性 IL-2 受容体が 1,039 U/ml と高値を示す以外は、CEA、CYFRA、Pro-GRP は正常範囲であった。

入院後経過：広範囲に臓器を超えて浸潤する腫瘍性病変であることから、小児肺悪性腫瘍である肺芽種、肉腫、悪性リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を鑑別診断に挙げた。そこで、右肺尖部および胸背部筋層内の腫瘍性病変から CT ガイド下生検を行った。病理診断の検討中に感染症の診断的治療を目的に、セフォゾプラン (cefazopran : CZOP) 2g/日を 14 日間点滴投与した結果、発熱、白血球数、CRP が軽度ながら改善傾向を示した。病理組織所見は非特異的急性～慢性炎症の所見であり、免疫染色では形質細胞を表す CD138 陽性細胞の増殖を認めたが、IgG4 陽性細胞は認めなかった。また、一部に好中球の集簇がみられ、慢性化膿性肉芽腫の混在が示唆された。しかしながら生検針洗浄液の一般細菌および抗酸菌培養検査で菌は検出されなかった。その後の病理

組織の追加検討において α 平滑筋アクチン (α -SMA) 陽性の紡錘形細胞の増殖を認め、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍が腫瘍の本体である可能性も示唆された (Fig. 3)。しかし CZOP が一部有効であったので、深切り標本作製による詳細な検討を行った結果、硫黄顆粒と周囲の好中球集簇が発見され、放線菌感染症がより強く疑われた。また、小児の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍に発現が高いとされている anaplastic lymphoma kinase (ALK)-1²⁾ の免疫染色は陰性であった。

そこで、肺放線菌症を念頭に抗菌薬をタゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam-piperacillin : TAZ/PIPC) 13.5 g/日の点滴投与へ変更した結果、腫瘍性病変は縮小傾向を示した。TAZ/PIPC を 14 日間投与後、アモキシシリン (amoxicillin : AMPC) 750 mg/日の経口投与に変更して退院となった。外来にて定期的に観察し、8ヶ月後には CT 上腫瘍性病変は消失し、AMPC 内服を計 8ヶ月行い抗菌薬投与を終了したが、その後 4ヶ月経過した現在も再燃なく経過している (Fig. 4)。この経過から、最終的には肺放線菌症と診断した。

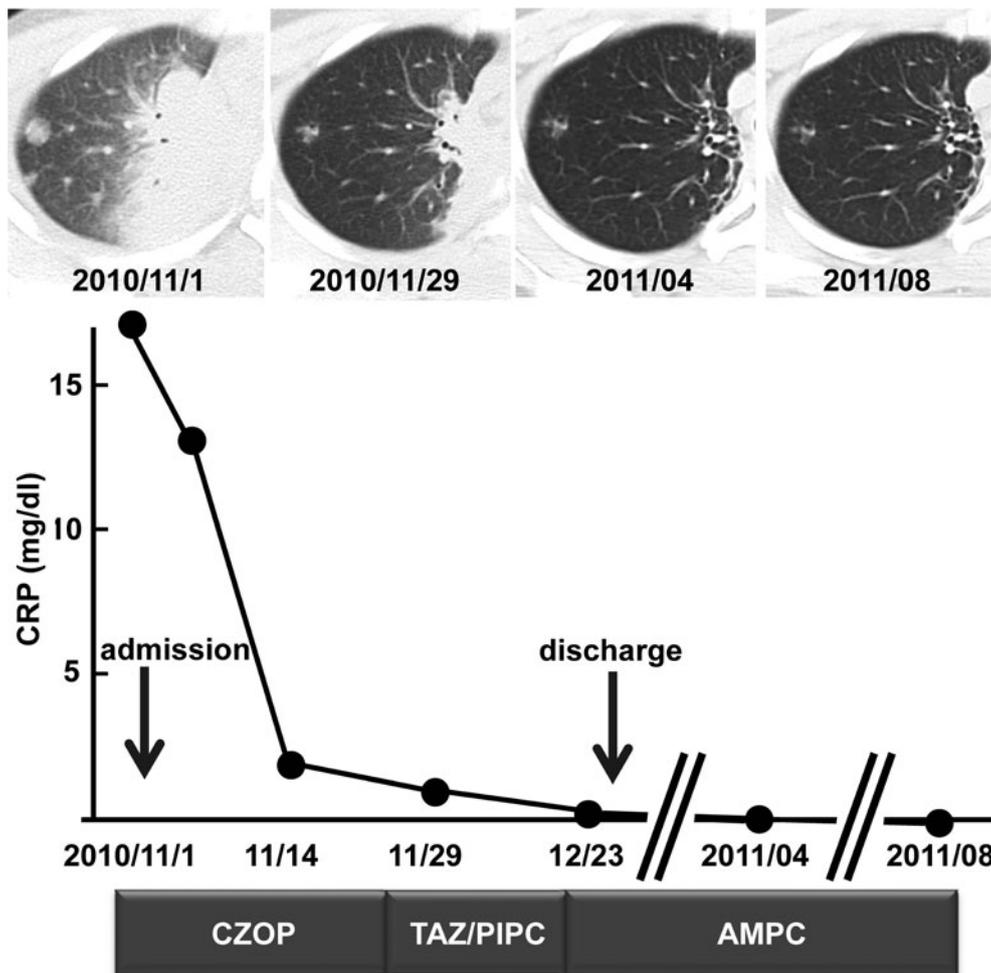


Fig. 4 Clinical course. Chest CT scans show that the tumor's size gradually reduced and finally disappeared and that CRP levels decreased by the treatment with CZOP, TAZ/PIPC, and AMPC. WBC, white blood cells; CRP, C-reactive protein; CZOP, cefozopran; TAZ/PIPC, tazobactam-piperacillin; AMPC, amoxicillin.

考 察

放線菌症は、口腔内、結腸、膣に定着する *Actinomyces* 属の感染による疾患である。 *Actinomyces* 属は嫌気性（あるいは微好気性）菌であるが、菌塊である硫黄顆粒は出現頻度が非常に低く、さらに嫌気性培養が困難である。したがって、その診断は非常に難しく、診断に苦慮する感染症の一つとして知られている。

放線菌症の特徴は、①慢性経過で組織境界を超える腫瘍様の進展形式、②自然経過で治癒・再燃を繰り返す瘻孔形成、③進展した放線菌の治療には長期間を要することが挙げられる。また、肺放線菌症はCT上、結節影、腫瘍影、空洞形成、無気肺、辺縁不整、血管収束像、胸膜陥入像、胸膜肥厚、胸壁浸潤、胸水などの多彩な画像所見を呈し肺癌に類似するため¹⁾、この点においても診断が困難と思われる。本症例も画像所見から肺の悪性腫

瘍との鑑別に苦慮した。

肺放線菌症は、口腔内の *Actinomyces* 属の誤嚥によることが多く、口腔内衛生状態と相関するとされるが、本症例においては、齲歯や歯槽膿漏はなく、易感染状態をきたすような基礎疾患はなく、免疫抑制剤の使用もなかった。 *Actinomyces* は自然界で土壌中にも存在するが、本症例は比較的室内で過ごすことが多く、危険因子となりうるような日常動作はみられず、感染経路を特定することはできなかった。

放線菌症の診断は、菌塊の証明、培養同定、特徴的な病理所見である硫黄顆粒の存在によるが、前述のとおり診断は非常に困難である。肺放線菌症は、一般的に気管支鏡下生検や経皮肺生検では診断が困難であるとされている¹⁾。その理由として、肺放線菌症は慢性化膿性肉芽腫性疾患でありながら菌塊はその肉芽組織の深部に存在するため、生検鉗子が肉芽を通過できず、菌塊の部分を

採取できないためと考えられている¹⁾。CTガイド下針生検においては、病変の中心部まで到達することが可能であり、診断率が向上すると考えられる。菌塊（硫黄顆粒）の証明という確定診断には至らなくても、採取組織の病理所見が肉芽組織である場合には、本症を示唆する一つの重要な所見であるといわれている¹⁾。本症例も針生検で十分に組織が採取できていたが、放線菌症の存在を予測して硫黄顆粒を詳細に探すことにより、確定診断に到達できた。

本疾患の臨床症状として、血痰、咯血、咳嗽、喀痰、発熱などがあるが、特に血痰や咯血の頻度が多いことが特徴的とされる。本症例においては、発熱は認められたものの、血痰は認めなかった。

本症例の病理組織像においては、 α -SMA陽性の紡錘形細胞の増殖を認めており、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の存在も疑われた。放線菌症をはじめとして、ノカルジア症や非結核性抗酸菌症などの慢性的な経過をたどる感染症では、炎症性偽腫瘍を合併することがある^{3,4)}。現在、炎症性偽腫瘍と炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の違いが定義において明確でない点もあるが、感染症を契機とした炎症性偽腫瘍は、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍よりは組織球や濾胞樹状細胞の浸潤を伴う紡錘形細胞の増殖が多いとされる³⁾。本症例において、放線菌感染を契機とした炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を伴っていた可能性も否定できない。炎症性偽腫瘍や炎症性筋線維芽細胞性腫瘍は、無治療でも消退する場合があります⁵⁾。本症例における腫瘍性病変が放線菌感染によるものなのか、炎症性偽腫瘍あるいは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍との合併であったのかは、完全に区別することは困難である。しかしながら、抗菌薬が著効し病変がほぼ消失したことから、小児の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍に発現しやすいと報告されているALK-1²⁾の免疫染色は陰性であったことから、肺放線菌症として矛盾しないと考えられる。

ALK遺伝子は本来間葉系細胞やリンパ球では抑制されているが、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍では転座によるALK遺伝子再構成が数種類確認されており、ALK-1蛋白が54%の症例で発現し免疫染色が病理診断の一助となる⁶⁾。最近、染色体逆位によりechinoderm microtubule associated protein-like 4 (EML4)とALKの融合遺伝子(EML4-ALK)が形成され肺癌が発症することが発見され、肺腺癌の約5%の頻度で存在している⁷⁾。ALK阻害薬のクリゾチニブ (crizotinib) は、EML4-ALKをもつ肺癌に著効し、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍(RANBP2-ALKの1症例)でも有効であったとの報告もなされており、新規分子標的薬として注目される⁸⁾⁹⁾。

放線菌症においても、炎症性偽腫瘍および炎症性筋線維芽細胞性腫瘍において診断に難渋する 경우가多く、外

科的切除による標本にて初めて確定診断が得られることが多い¹⁰⁾¹¹⁾。加えて、小児における肺放線菌症は、報告例がきわめて少なく、1975年から2007年までに55例の報告があるだけである¹⁰⁾。したがって、呼吸器内科の専門医にとってコンサルトを受ける可能性があり、しかもペニシリンにて治癒しうる疾患であることから、記憶にとどめておくべき疾患である。炎症反応を伴う腫瘍性病変で、一般細菌培養検査でも細菌の検出がなく、悪性所見が認められない場合は、放線菌感染症を疑い、採取した組織において特異所見である硫黄顆粒の存在を検討し、その間にペニシリン系の抗菌薬を試験的に投与することが必要と考えられる。

女兒における巨大腫瘍を呈した肺放線菌症の1例を経験した。一般細菌培養では検出できない炎症性腫瘍を認める場合、画像が悪性腫瘍の所見を呈していても放線菌感染症を考慮する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 萩原真一, 石井芳樹, 北村 論. 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) Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 509-20.
- 3) Park SJ, Lee YC, Rhee YK, et al. Plasma cell granuloma associated with pulmonary actinomycosis: a case report. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1117-20.
- 4) Sweis RF, Propes MJ, Hyjek E. Actinomyces-induced inflammatory pseudotumor of the lymph node mimicking scrofula. *Ann Intern Med* 2011; 155: 66-7.
- 5) 松原 修, 今関信夫, 津田 均, 他. 肺の炎症性偽腫瘍. *病理と臨* 2007; 25: 427-32.
- 6) 久岡正典, 橋本 洋. 炎症性筋線維芽細胞腫瘍における最近の知見. *病理と臨* 2007; 25: 421-26.
- 7) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- 8) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
- 9) Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizo-

- tinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363: 1727-33.
- 10) 池田浩太郎, 林 明宏, 富満信二. 診断に苦慮した肺放線菌症の1症例. *日呼外会誌* 2009; 23: 598-601.
- 11) Bartlett AH, Rivera AL, Krishnamurthy R, et al. Thoracic actinomycosis in children case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 165-9.

Abstract

Pulmonary actinomycosis manifesting malignant tumor pathologically mimicking inflammatory myofibroblastic tumor in a girl

Yasumiko Sakamoto^a, Keisuke Kojima^a, Hidenori Ichiyasu^a, Nahoko Sato^a, Shinichiro Okamoto^a, Tadashi Anan^b, Yoichiro Kobashi^c, Ken-ichi Iyama^d and Hirotsugu Kohroggi^a

^a Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

^b Department of Pediatrics, Kumamoto University Hospital, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

^c Department of Pathology, Tenri Hospital

^d Department of Surgical Pathology, Kumamoto University Hospital, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

A 14-year-old girl complained of back pain and weight loss. Laboratory data showed increased white blood cells, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Her chest radiograph and computed tomography (CT) scan showed a large tumor with satellite lesions in the right upper lung that had spread to the back muscle and invaded the left hemithorax through the mediastinum, suggesting malignancy. A CT-guided percutaneous tumor biopsy showed chronic inflammation with sulfur granules consistent with actinomycosis. It also showed the increase of α -smooth actin positive spindle-shaped cells, suggesting an inflammatory myofibroblastic tumor. She was treated with antibiotic tazobactam-piperacillin following cefozopran, and then amoxicillin. Her laboratory data improved, and the tumor disappeared. Therefore the diagnosis was confirmed as pulmonary actinomycosis, which is a disease frequently misdiagnosed and is quite rare in children. It should be kept in mind, however, when a pulmonary tumor is found with inflammatory manifestation in laboratory and pathological data, even in children.