*Propionibacterium acnes*抗体（PAB抗体）免疫染色にて陽性を呈した壊死性サルコイド肉芽腫症の一手術例

日比美智子¹⁾，中尾彰宏²⁾，住田 敦²⁾，小川知美²⁾，岩田知子²⁾，今藤綾乃²⁾，近藤規之²⁾，森岡正貴²⁾，井田徳彦²⁾，森 正一³⁾，横山俊彦⁴⁾，祖開曉彦⁴⁾，江石義信⁵⁾

【要旨】

症例は58歳女性。胸部異常陰影を主訴に受診。胸部CTで左肺上葉上区に約40 mmの腫瘤状陰影と肺門・縦隔リンパ節腫脹を認めた。血中ACE・腫瘍マーカーは正常で、QFT陰性。経気管支肺生検で壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫とわずかにZiehl-Neelsen染色陽性所見を認め、肺結核と診断しHREZ 4剤による治療を開始。しかし抗結核剤治療中及び治療終了後も腫瘤影は増大。肺癌を否定できないため初診から約1年2カ月後に左肺上葉切除術を施行。病理所見ではランゲハンス型巨細胞の浸潤と高度な壊死を伴う肉芽腫病変で、肉芽腫内に巨細胞性血管炎の所見を認め、壊死性サルコイド肉芽腫症（Necrotizing Sarcoid Granulomatosis）と診断した。*Propionibacterium acnes*抗体（PAB抗体）による免疫染色では肉芽腫内に多数の陽性所見を認めた。アクネ菌はサルコイドーシスの原因菌候補と考えられており、このことはNSGがサルコイドーシスの一亜型であるとする考えを支持するものと考えられた。

〔日サ会誌 2011; 31: 33-40〕

キーワード：壊死性サルコイド肉芽腫症，プロピオニバクテリウム アクネス，PAB抗体，サルコイドーシス，結核

An Operated Case of Necrotizing Sarcoid Granulomatosis Showing Positive Immunostaining for *Propionibacterium Acnes*

Michiko Hibi¹⁾，Akihiro Nakao²⁾，Atsushi Sumida²⁾，Tomomi Ogawa²⁾，Tomoko Iwata²⁾，Ayano Imafuji²⁾，Noriyuki Kondo²⁾，Masataka Morioka²⁾，Norihiro Ida²⁾，Shoichi Mori³⁾，Toshihiko Yokoyama⁴⁾，Akihiko Sokai⁴⁾，Yoshinobu Eishi⁵⁾

Keywords: necrotizing sarcoid granulomatosis, *Propionibacterium acnes*, PAB antibody, sarcoidosis, tuberculosis

はじめに

壊死性サルコイド肉芽腫症（Necrotizing Sarcoid Granulomatosis, 以下NSG）は1973年にLiebow¹⁾によって提唱されたpulmonary angitis and granulomatosisに属する一疾患概念である。組織学的にはサルコイドーシスと同様の類上皮細胞肉芽腫を呈するが、通

常のサルコイドーシスに比べ広範な壊死と肉芽腫性血管炎を伴うことを特徴とする^{1,4)}。今回我々は、胸部異常陰影にて受診し、経過中抗結核剤が無効で、最終的に開胸手術でNSGと診断した症例を経験した。また病変は、*Propionibacterium acnes*抗体（PAB抗体）による免疫染色で陽性所見を呈した。NSGとサルコ

- 1) 湘南鎌倉総合病院 総合内科
- 2) 津島市民病院 呼吸器内科
- 3) 名古屋第一赤十字病院 呼吸器外科
- 4) 名古屋第一赤十字病院 呼吸器内科
- 5) 東京医科歯科大学大学院 人体病理学

著者連絡先：中尾彰宏（なかお あきひろ）
〒496-8537 愛知県津島市橘町3-73
津島市民病院 呼吸器内科
E-mail: anakao3267@yahoo.co.jp

- 1) Department of General Internal Medicine, Shonan Kamakura General Hospital
- 2) Department of Respiratory Medicine, Tsushima Municipal Hospital
- 3) Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
- 4) Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
- 5) Department of Human Pathology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

イドーシスやアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*, 以下 *P. acnes*) との関係を考える上で貴重な症例と思われる報告する。

症例提示

- 患者：58歳，女性。
- 主訴：胸部異常陰影。
- 現病歴：2007年11月の健診胸部X線写真にて異常陰影を指摘され，2008年1月中旬，当院初診。自覚症状は特になし。初診時胸部X線・胸部CTで，左肺上葉の腫瘤状陰影と肺門・縦隔リンパ節腫脹を認めた。同月下旬に施行されたFDG-PETでは，左肺上葉の腫瘤，肺門・縦隔リンパ節，肝臓の一部などに集積を認めた。同年2月上旬，精査目的のため入院となった。
- 既往歴：特記事項なし。
- 家族歴：特記事項なし。
- 生活歴：喫煙歴なし。
- 身体所見：身長151 cm，体重51 kg，体温36.6℃，血圧120/70 mmHg，脈拍65回/分。意識清明。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。皮膚に異常なし。呼吸音・心音正常。神経学的異常なし。

●検査所見 (Table 1)：血液検査では，軽度の赤沈亢進を認めた以外は，ACE値，腫瘍マーカーなどを含め，異常を認めなかった。QFT，ツベルクリン反応も陰性であった。

●画像所見：初診時胸部X線写真 (Figure 1a) では，左上肺野に約40 mmの腫瘤状陰影を認めた。初診時胸部CT (Figure 2a) では，左肺上葉上区支根部に，内部にair bronchogramを伴い周囲には小粒状影が散在する38×28 mmの腫瘍性病変を認め，左肺門および両側縦隔のリンパ節腫脹も認めた。

●臨床経過：2008年2月上旬，気管支鏡検査を施行。直視下所見では左B³の入口部に軽度の狭窄を認めた以外は異常なく，左S³から施行した経気管支肺生検 (以下TBLB) の結果は，壊死を伴う類上皮細胞による肉芽腫 (Figure 3a) を認め，同組織のZiehl-Neelsen染色 (以下Z-N染色) にてわずかに陽性所見 (Figure 3b) を認めた。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹やPCRは陰性であったが，肺結核と診断し，2月中旬，INH・RFP・EB・PZAの4剤による抗結核剤治療を開始の上，以後外来治療とした。しかし抗結核剤治療開始後3ヵ月の時点でも腫瘤状陰影は改善することなく増悪。その頃，気管支洗浄液の抗酸菌培養結果も

Table 1. Laboratory Findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,800 / μ L	TP	7.1 g/dL	CRP	0.164 mg/dL
Neu	51.3 %	Alb	3.9 g/dL	ACE (8.3~21.4)	13.6 U/L
Ly	41.6 %	蛋白分画		リゾチーム (5.0~10.2)	7.5 μ g/mL
Mo	5.2 %	A/G	1.64	RA	16 IU/mL
Eos	1.7 %	Alb	62.1 %	ANA	< $\times$ 40
Ba	0.2 %	α 1-Glb	2.5 %	PR3-ANCA	< 10 EU
RBC	451 $\times 10^4$ / μ L	α 2-Glb	10.1 %	MPO-ANCA	< 10 EU
HGB	13.5 g/dL	β -Glb	9.3 %	β -D glucan	< 5.0 pg/mL
PLT	29.4 $\times 10^4$ / μ L	γ -Glb	16.0 %	<i>Aspergillus</i> Ag	0.2
Tumor marker		AST	28 IU/L	QFT	(-)
CEA	2.6 ng/mL	ALT	29 IU/L	ESAT-6	< 0.05
SLX (< 38)	34 U/mL	LDH	161 IU/L	CFP-10	< 0.05
CYFRA (< 3.5)	< 1.0 ng/mL	BUN	11.2 mg/dL	ESR	54 mm/h
ProGRP (< 46)	15.5 pg/mL	Cre	0.46 mg/dL	PPD	
Bacterial exam		Na	139.1 mEq/L	2 $\times$ 2mm	
喀痰	normal flora	K	4.48 mEq/L	(-)	
胃液		Cl	102.2 mEq/L		
抗酸菌塗抹 (-), 培養 (-)		Ca	9.0 mg/dL		
TB-PCR (-), MAC-PCR (-)		Glu	124 mg/dL		
		HbA1c	4.9 %

Figure 1. 胸部X線写真

- a) 2008年1月 左上肺野に長径約40 mmの腫瘍状陰影を認める.
b) 2009年1月 腫瘍状陰影は長径約55 mmに増大している.

陰性であることが判明し、結核ではない可能性もありうることを説明の上、気管支鏡の再検査もしくは手術を強く勧めたが、十分な抗結核剤治療を完遂することを強く希望したため、INH・RFP・EB・PZAの4剤で2ヵ月、その後INH・RFP・EBの3剤で4ヵ月の、計6ヵ月間、抗結核剤治療を行った。この間、症状としては軽度の咳があるのみで、発熱・体重減少・寝汗などは認めなかった。同年8月下旬、2回目の気管支鏡検査を施行。この時点で、胸部X線上の腫瘍状陰影は長径約48 mmまで増大していた。2回目の気管支鏡検査所見も基本的には初回と同様で、直視下では左上葉上区の各枝の軽度の狭窄が初回に比べやや目立った以外には異常なく、S³だけでなくS¹⁺²からも複数個のTBLBを行ったが、その結果は壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の診断であった。ただし今回は、Z-N染色は陰性であった。診断と治療を兼ねた手術を勧めたが、家庭の事情のため手術を拒否されていた。2009年になり、陰影はさらに増悪し (Figure 1b, 2b)、左下葉にまで病巣が波及する可能性が出てきたため、同年3月、開胸下に手術を施行した。術中の腫瘍及びリンパ節の迅速病理検査では炎症細胞のみで悪性所見は認めなかったが、臨床経過からは悪性腫瘍や難治性感染症が否定できず、肺癌に準じて左肺上葉切除術を施行した。リンパ節が肺動脈と強固に癒着していたため、肺動脈も一部切除し肺動脈形成術を施行した。切

除肺の肉眼的所見では、高度な壊死を伴う黄白色の境界不明瞭な腫瘍を中央に認め、周辺は血管に沿って病変が多結節性に広がり (Figure 4a, b)、それらはCTでの腫瘍状陰影と周辺の散在する粒状影に相当すると考えられた。組織学的には多数のラングハンス型巨細胞の浸潤を伴う肉芽腫性病変で、高度な壊死 (Figure 5a) や giant cell vasculitis (Figure 5b) を伴う所見で、この時点で初めてNSGと診断された。腫大したリンパ節は、癒合状の肉芽腫が多発する通常のサルコイドーシスにみられる病変と類似したもので、巣状に軽度の壊死は見られたが、肺で認められたような広範な壊死巣は見られなかった。後日、切除肺を用いてPAB抗体による免疫染色を行ったところ、肉芽腫内の細胞や気腔内のマクロファージに多数の陽性像を認めた (Figure 6)。肉芽腫においては、癒合した肉芽腫内だけでなく (Figure 6a, d)、周囲が壊死後の線維化に陥っている部位に島状に散在する肉芽腫内にも (Figure 6b, 6e)、多数のPAB抗体陽性像を認めた。

現在、無治療で慎重に経過観察を続けている。

考察

NSGは、1973年にLiebow¹⁾ によって提唱された pulmonary angitis and granulomatosis という疾患概念の1つに分類される稀な疾患であり、その頻度は2002年の時点での英文文献で120例余りの報告を認め

Figure 2. 胸部CT（気管分岐部直上レベル）

- a) 2008年1月 左上葉上区支根部に約 38×28 mm大の腫瘤状陰影を認める．内部にair bronchogramを認め、周囲には小粒状影が散在し、縦隔には複数のリンパ節腫脹を認める．
b) 2009年1月 肺野の腫瘤状陰影および縦隔リンパ節ともに増大している．

Figure 3. 初回のTBLB（2008年2月）

- a) HE染色×200. 類上皮細胞からなる肉芽腫を認め、ランゲハンス型巨細胞（→）や壊死（△）を伴う.
b) Ziehl-Neelsen染色×1000. わずかにZ-N染色陽性所見（→）を認める.

Figure 4. 切除肺の肉眼所見（2009年3月）

- a) 肉眼像. 高度な壊死を伴う白色から黄白色の境界不明瞭な腫瘤を中央に認める.
b) HE染色標本の肉眼像. 周辺は血管に沿って病変が多結節性に広がっている.

Figure 5. 切除肺の病理所見（2009年3月）

- a) HE × 40. 肺の腫瘍状病変は、多数のランゲハンス型巨細胞（→）の浸潤を伴う組織球の集簇から形成される肉芽腫性病変で、高度な壊死（△）を伴っている。
b) HE × 100. 肉芽腫内の血管（*）では、内膜や血管壁内に炎症性細胞や多核巨細胞（→）の浸潤を伴う肥厚を認め giant cell vasculitis の像を呈している。

Figure 6. 切除肺のPAB抗体による免疫染色

- a) 癒合した肉芽腫部分 × 100. b) 周囲が壊死後の線維化に陥っている部分に島状に散在する肉芽腫部分 × 100. c) 癒合した肉芽腫病変内の拡張した細気管支 × 100. d, e, f) それぞれ a, b, c の黒枠部分の拡大 × 400.
a, d) 癒合した肉芽腫部分の細胞内に多数のPAB抗体陽性所見を認める. b, e) 線維化に囲まれて島状に散在する肉芽腫部分の細胞内にも多数のPAB抗体陽性所見を認め、その程度は a, d の癒合した肉芽腫部分に比べより強く出現している. c, f) 拡張した細気管支内のマクロファージにも、多数の陽性所見を認める。

る程度である⁵⁾。画像検査上は様々な形態をとりうるとされ、肺野に単発または多発する結節影やびまん性の網状陰影を呈したり、時に大きい腫瘤を形成することがある¹⁻⁴⁾。当初、肺門リンパ節腫大は稀とされていたが¹⁾、その後種々の頻度で伴うことが報告されている²⁻⁴⁾。組織学上、癒合したサルコイドーシスと同様な類上皮細胞肉芽腫を呈するが、サルコイドーシスに比べ広範な壊死と肉芽腫性血管炎を伴うことを特徴とする¹⁻⁴⁾。予後については、自然軽快する例も見られ、ステロイドによく反応し、良好な疾患とされている¹⁻⁴⁾。NSGを血管侵襲の極めて強いサルコイドーシスの亜型とする報告と^{2, 6-8)}、NSGは独立した疾患単位であるとする考え方があり⁹⁻¹²⁾、一定した見解は得られていない。TBLBのような小さな検体でNSGを診断することは極めて困難であり、開胸生検で診断されることが多い¹³⁻¹⁵⁾。

本症例は、当初は画像所見から肺門・縦隔リンパ節腫脹を伴う肺癌を疑っていたが、初回のTBLBの結果は壊死を伴う類上皮細胞による肉芽腫とZ-N染色陽性所見を認め、肺結核と診断しその治療を開始した。しかし抗結核剤治療開始時においても、ツベルクリン反応陰性、QFT陰性、気管支洗浄液の抗酸菌塗抹陰性・PCR陰性など、典型的な肺結核とは合致しない複数の所見が見られた。抗結核剤治療3ヵ月の時点でも陰影の増悪が認められ、この時点では結核以外の疾患の可能性も十分に考えられた。通算半年間の抗結核剤終了時でも陰影は増悪し、2回目のTBLBでも診断確定には至らず、それ以後も陰影の増悪が続き、最終的に初診から1年2ヵ月後に手術を施行し、NSGの診断を得るに至った。

Z-N染色陽性は、初回のTBLBでわずかに認めたのみで、2回目のTBLB及び切除肺においてはいずれも陰性であった。初回のZ-N染色陽性所見の原因としては、①抗酸菌の混合感染、②抗酸菌とは異なる構造物がたまたま抗酸菌様に見えたもの、③以前に感染した抗酸菌が肺内に休眠状態で存在しそれがたまたま検出されたものなどが考えられる。Z-N染色は、陽性であれば診断上決定的ともなりうる所見ではあるが、その程度がわずかの場合や、再現性のない場合、あるいは臨床経過やその他の所見と一致しない場合においては、それにとらわれ過ぎないことも重要であると考えられた。

本症例では、手術時にリンパ節に強度の癒着が認められた。リンパ節の病理所見は、通常のサルコイドーシスと同様の癒合した肉芽腫で、壊死は肺野病変に比

べて巣状に僅かに認めたのみであった。リンパ節も経時的に増大しており、病理所見とも合わせるとリンパ節腫脹の主体はNSGによるものと考えられる。癒着の原因は肺野病変が壊死をきたしながら増大する中で、一部に慢性の感染も伴ってきた影響ではと推定される。

本症例は、最終的に手術を施行するまで、NSGの診断を得ることができなかった。この最も大きな原因は、我々が今までにNSGの症例を経験したことがなく、NSGを鑑別に挙げるができなかったためである。NSGと肺結核との最も重要な組織学的な違いは血管炎の有無にあるが、TBLBのような小さな検体で両者を鑑別することは困難であり、実際結核として治療される場合もありうると考えられる。Churg²⁾らは、15例の内の2例に、生検後に短期の抗結核剤治療がなされたと報告している。本症例では諸事情もあり経過中に標準抗結核治療以上の治療が6ヵ月行われたが全く無効であった。組織学的に結核と診断して抗結核剤治療を開始した後に、細菌学的な検査結果がすべて陰性と判明し、治療経過上も合わない時には、稀な疾患ではあるがNSGも想定することが必要と考えられた。本症例においても、本来であれば抗結核剤治療開始後3ヵ月の抗酸菌培養結果が陰性と判明した時点で、遅くとも2度目の気管支鏡検査で抗酸菌塗抹陰性とZ-N染色陰性を確認した時点で、少なくとも鑑別診断の1つとして、NSGに到達するべきであったと考えられる。

ところで、サルコイドーシスの病因については、本邦ではその原因細菌候補として、*P. acnes*が考えられている¹⁶⁾。*P. acnes*のDNAは活動性サルコイドーシスの病変部の肉芽腫から高率に検出される^{17, 18)}。PAB抗体は、*P. acnes*の菌体細胞膜から細胞壁を貫いて分布するリポテイコ酸と呼ばれる糖脂質抗原に対するモノクローナル抗体であるが¹⁹⁾、サルコイドーシス病変において免疫染色を行うと、肉芽腫内の類上皮細胞や巨細胞の細胞内に高率に陽性像を呈するとされている¹⁹⁾。*P. acnes*は健常人の多くに経気道的に体内に侵入し肺や肺門リンパ節の細胞内に不顕性感染を起こしているが、何らかの環境要因もしくは宿主の素因などにより内因性の再燃を来とし、慢性的な肉芽腫形成が生じると考えられている¹⁶⁾。

NSGと*P. acnes*との関係については、Araiらが、*in situ* hybridisation法を用いて、NSGの肉芽腫内に*P. acnes*のDNAが多量に存在することを示している²⁰⁾。本症例のPAB抗体による免疫染色では、肺胞内マク

ロファージ，肉芽腫細胞内などに多数の陽性所見が認められた。これらのことは，NSGの肉芽腫内にもサルコイドーシスと同様に*P. acnes*が存在することを示しており，NSGが独立した疾患ではなくサルコイドーシスの一亜型であるとする見方を支持する根拠の1つになるものと考えられた。

本症例におけるPAB抗体の肉芽腫内の陽性所見は，癒合した肉芽腫部分だけでなく，周辺を線維化に囲まれて島状に散在している肉芽腫部分にも認め，その程度は，前者よりも後者の方でより強く陽性像を認めた。一般にサルコイドーシスでのPAB抗体陽性像は，未熟な小型の肉芽腫に多く，肉芽腫の成熟・陳旧化に伴って減弱・消失する¹⁹⁾と考えられており，周辺を線維化に囲まれて島状に散在している肉芽腫部分は，これから壊死・線維化に向かいつつある残存した肉芽腫ではなく，一旦線維化に至った部分から，新たに再出現してきた肉芽腫である可能性が考えられた。

本症例の要旨は第30回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会（2010年10月，浜松市）で発表した。

引用文献

- 1) Liebow AA: Pulmonary angitis and granulomatosis. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 1-18.
- 2) Churg A, Carrington CB, Gupta R: Necrotizing sarcoid granulomatosis. Chest 1979; 76: 406-413.
- 3) Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, et al: Pulmonary angitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1998; 18: 687-710.
- 4) Quaden C, Tillie-Leblond I, Delobbe A, et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinical, functional, endoscopic and radiographical evaluations. Eur Respir J 2005; 26: 778-785.
- 5) Harada T, Amano T, Takahashi A, et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis presenting with elevated serum soluble interleukin-2 receptor levels. Respiration 2002; 69: 468-470.
- 6) Singh N, Cole S, Krause PJ, et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 189-192.
- 7) Churg A: Pulmonary angitis and granulomatosis revisited. Hum Pathol 1983; 14: 868-883.
- 8) Spiteri MA, Gledhill A, Campbell D, et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis. Br J Dis Chest 1987; 81: 70-75.
- 9) Saldana M: Necrotizing sarcoid granulomatosis: Clinicopathologic observations in 24 patients. Lab Invest 1978; 38: 364.
- 10) Koss MN, Hochholzer L, Feigin DS, et al: Necrotizing sarcoid-like granulomatosis: Clinical, pathologic, and immunologic findings. Hum Pathol 1980; 11: 510-519.
- 11) Rolfes DB, Weiss MA, Sanders MA: Necrotizing sarcoid granulomatosis with suppurative features. Am J Clin Pathol 1984; 82: 602-607.
- 12) Chittock DR, Joseph MG, Paterson NA, et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement. Clinical and radiographic features. Chest 1994; 106: 672-676.
- 13) 塚本克紀，本多淳郎，小谷泉，他：Necrotizing Sarcoid Granulomatosisの1例。日胸疾会誌 1995; 33: 181-186.
- 14) 斉藤亮，藤村重文，庄司聡，他：開胸肺生検にて診断したNecrotizing Sarcoid Granulomatosisの1例。日胸疾会誌 1995; 33: 463-467.
- 15) 小泉昭，橋本修，山村祥智子，他：胸腔鏡下肺生検にて診断したNecrotizing Sarcoid Granulomatosisの1例。日胸疾会誌 1997; 35: 905-909.
- 16) 江石義信：サルコイドーシスの病因論。安藤正幸，四元秀毅監修 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会編サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患。克誠堂出版，東京，2006; 36-43.
- 17) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-123.
- 18) Eishi Y, Suga M, Ishige I: Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 198-204.
- 19) 江石義信：サルコイドーシスの病因をめぐって，病理と臨床 2006; 24: 18-27.
- 20) Arai T, Inoue Y, Eishi Y, et al: *Propionibacterium acnes* in granulomas of a patient with necrotizing sarcoid granulomatosis. Thorax 2008; 63: 90-91.