

Table 1. Participant characteristics.

Number	26
Age	
Average [range]	63.8 [51-78]
Gender	
Male/female	21/5
Histology	
Epi/Sar/Bi	21/4/1
Stage	
I/II/III/IV	1/5/8/12
Regimen	
CDDP + Pemetrexed	18
CDDP + Gemcitabin	2
CBDCA + Gemcitabin	5
Pemetrexed	1
Response	
PR	5
SD	10
PD	11
Response rate	19.2%
N-ERC [ng/mL]	
Average [range]	21.19 [1.58-97.54]

Abbreviation: CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; Epi, epitheloid; Sar, sarcomatoid; Bi, biphasic; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

marker (4) and useful monitoring marker for MPM (12). In this study, we employed a new index, "N-ERC index", which is calculated by Log_2 (N-ERC value after 2 courses of chemotherapy/N-ERC value prior chemotherapy). The reason why logarithmic transformation was applied in our study is due to the fact that a wide variance in the N-ERC baseline level can be adjusted and also the ratio of N-ERC change before and after chemotherapy can be more accurately evaluated by logarithmic transformation. This mathematical method was adopted from the previous report by Vollmer RT *et al.* (14). We demonstrated that the N-ERC index in patients with PR is significantly lower than that in patients with SD/PD. This result is consistent with our previous report (12). In addition, we also showed that patients whose N-ERC index is below 0.469 (median N-ERC value) survived significantly longer than those whose N-ERC index is over 0.469 (median N-ERC value). These results indicated that N-ERC could be a novel and useful marker for predicting not only the chemotherapeutic response, but also the survival at the time that chemotherapy is evaluated. Interestingly, the low N-ERC level group included 4 SD patients and 5 PD patients. One of the possible reasons for this could be due to difficulties in evaluating tumor reduction based on the Modified

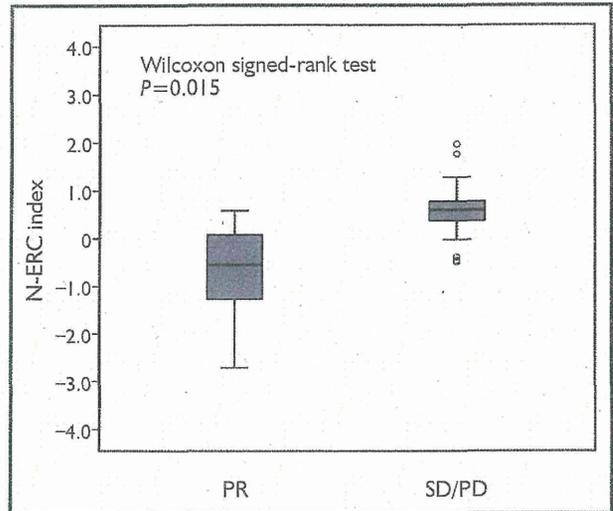


Figure 1. The comparison of the N-ERC index between PR patients and SD/PD patients. The N-ERC index was calculated by Log_2 (N-ERC level after 2 courses of chemotherapy level /N-ERC level prior to chemotherapy) $P=0.015$.

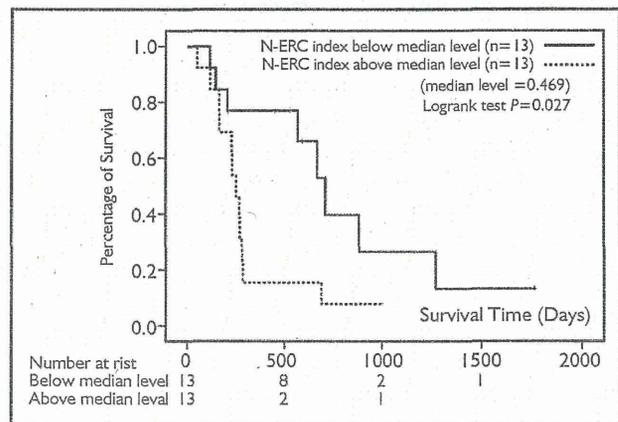


Figure 2. The comparison of the overall survival between the patients whose N-ERC index were below the median level and those whose N-ERC index were above the median level. The horizontal bar indicates the survival time (days), while the vertical bar indicates the percentage of survival. The median value of N-ERC index is 0.469. $P=0.027$.

RECIST criteria. This finding may also suggest that there could be a deviation between the therapeutic response and prognosis. However, further validation of our findings by a large scale study is needed because our sample size is too small to make any definitive conclusions.

In general, patients with MPM who are subjected to chemotherapy tend to be elderly and fragile because of age-related comorbidities. Therefore, predicting the patients' prognosis after 2 courses of chemotherapy is extremely important. Although the performance status after 2 courses

of chemotherapy deteriorates in certain patients, the patients whose N-ERC index is quite low were found to be able to survive longer than those with a high N-ERC index.

There are several limitations associated with our study. First, our study was a kind of pilot study comprising 26 patients. Secondly, it included patients with a variety of stages and chemotherapeutic regimens. Therefore our small study could not lead to any definitive conclusions, and further validation is therefore required in order to establish the N-ERC index as a valid biomarker for MPM.

In conclusion, we herein demonstrated the serum N-ERC level to correlate with the therapeutic effect of chemotherapy and that the N-ERC index could be associated with the overall survival. We designated the relative N-ERC change ratio as the "N-ERC index". Our novel biomarker could therefore be an innovative tool for determining disease management. Our results suggest that the "N-ERC index" may therefore accurately reflect the therapeutic effect. It may therefore serve as a useful guide for predicting the patient prognosis in MPM after treatment with chemotherapy.

Acknowledgements

We thank Masaaki Abe and Naoko Aoki for the helpful management of this study. This work was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research and Grants-in Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports and Science and Technology of Japan and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. This work is partially supported by a consignment expense for the Molecular Imaging Program on 'Research Base for PET Diagnosis' from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study

of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.

2. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257-60.
3. Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006;97:928-32.
4. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, et al. Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008;14:1431-7.
5. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-6.
6. Greillier L, Baas P, Welch JJ, et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: current status. *Mol Diagn Ther* 2008;12:375-90.
7. Hino O, Kobayashi E, Nishizawa M, et al. Renal carcinogenesis in the Eker rat. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:602-5.
8. Yamashita Y, Yokoyama M, Kobayashi E, et al. Mapping and determination of the cDNA sequence of the Erc gene preferentially expressed in renal cell carcinoma in the Tsc2 gene mutant (Eker) rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:134-40.
9. Hino O. Multistep renal carcinogenesis in the Eker (Tsc 2 gene mutant) rat model. *Curr Mol Med* 2004;4:807-11.
10. Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:136-40.
11. Maeda M, Hino O. Molecular tumor markers for asbestos-related mesothelioma: serum diagnostic markers. *Pathol Int* 2006;56:649-54.
12. Tajima K, Hiramama M, Shiomi K, et al. ERC/mesothelin as a marker for chemotherapeutic response in patients with mesothelioma. *Anticancer Res* 2008;28:3933-6.
13. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1155-60.
14. Vollmer RT, Govindan R, Graziano SL, et al. Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: an early measure of response. *Clin Cancer Res* 2003;9:1728-33.



Cite this article as: Mori T, Tajima K, Hiramama M, Sato T, Kido K, Iwakami S, Sasaki S, Iwase A, Shiomi K, Maeda M, Hino O, Takahashi K. The N-ERC index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013;5(2):145-148. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.03.03

●原 著

肺膿瘍・膿胸 7 例における歯周病細菌 PCR 検査の臨床的意義の検討

門屋 講太郎^a 吉岡 泰子^a 難波由喜子^a 桂 蓉子^a 高 遼^a
 小池 建吾^a 吉岡 正剛^a 佐々木信一^a 富永 滋^a 高橋 和久^b

要旨：肺膿瘍，膿胸の発症には歯周病が関与し，起炎菌は *Streptococcus anginosus* group や偏性嫌気性菌などが知られている。今回我々は，肺膿瘍，膿胸の病巣からの検体で歯周病細菌 PCR 検査を施行した 7 例（肺膿瘍 3 例，膿胸 4 例）を経験した。1 例のみで気管支洗浄液から嫌気性菌が分離されたが，経気管支生検や胸水からの検体の培養検査では嫌気性菌は培養されず，PCR 検査では 6 例に歯周病細菌が検出された（*Porphyromonas gingivalis* 3 例，*Tannerella forsythensis* 1 例，*Treponema denticola* 1 例，*Prevotella intermedia* 1 例）。うち 1 例ではまだ病原性が明らかでない *T. denticola* が検出された。歯周病細菌 PCR 検査は，培養診断が困難な嫌気性菌性呼吸器感染症の起炎菌の同定に有用な検査と考えられた。

キーワード：肺膿瘍，膿胸，歯周病細菌，PCR 法，*Treponema denticola*

Lung abscess, Empyema, Periodontal bacteria, PCR assay, *Treponema denticola*

緒 言

近年，歯周病などの口腔内感染症と全身性疾患の関連が注目されているが，そのなかで誤嚥性肺炎，肺膿瘍，膿胸といった呼吸器感染症については比較的以前から関連性が指摘されており，特に嫌気性菌の関与が重要視されてきた。山下らは呼吸器感染症 67 例における嫌気性菌検出率は膿胸で 80%，肺膿瘍で 43%，誤嚥性肺炎で 42%であったと報告している¹⁾。

一方，実際の臨床現場では，気道系検体における嫌気培養の困難さから起炎菌培養同定までに至らない症例が多く，口腔内嫌気性菌の関与は過小評価されている可能性が高いと考えられる。

最近，歯科領域において歯周病細菌の検出に real-time PCR による定量法が応用され，実地臨床でも用いられるようになってきた^{2,3)}。real-time PCR 法は従来の PCR 法と比し定量性に優れるため，コンタミネーションなどの問題も克服できると考えられる。

今回我々は，肺膿瘍と膿胸の病巣から採取した検体を用い歯周病細菌 PCR 法による感染症診断を試み，その有用性を確認できたので報告する。

対象と方法

対象は 2009 年 6 月から 2011 年 11 月までに順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科に入院した肺膿瘍または膿胸の 7 例であり，肺膿瘍の症例では気管支鏡検査を行い，経気管支生検（transbronchial biopsy：TBB），気管支洗浄を施行し，膿胸の症例では経皮的に胸水を穿刺した。採取された検体において培養検査と歯周病細菌遺伝子検査を施行した。培養検査については，胸水は血液培養用の嫌気用レズンボトル（BBL）と滅菌スピッツに採取し，肺組織は嫌気ポーター（テルモ・クリニカル サプライ株式会社），気管支洗浄液は滅菌スピッツに入れて，速やかに細菌検査室に搬送した。提出検体は BTB 乳糖寒天培地，血液寒天培地，チョコレート寒天培地（BBT），プルセラ HK 寒天培地（極東製薬）を使用し分離した。BTB 乳糖寒天培地と血液寒天培地は 35℃・18 時間好気培養，チョコレート寒天培地は 35℃・18 時間炭酸ガス培養，プルセラ HK 寒天培地は嫌気バッグ法（三菱化学メディエンス）にて 35℃・48 時間（発育不良時 96 時間まで延長）培養した。嫌気性菌の同定は，微生物学検査マニュアルの臨床嫌気性菌 '97⁴⁾に準じてレベル 1a・2a の方法で同定を行い必要に応じて Rapid ANA II System（アムコ）を使用した。歯周病細菌遺伝子検査は生検した肺組織と胸水を用いて，株式会社ミロクメディカルラボラトリー（長野県佐久市）に依頼し，歯周病細菌遺伝子検査は TaqMan プローブ法を使用した real-time PCR 法で定量的に目的菌遺伝子（*Aggregati-*

連絡先：門屋 講太郎

〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1

^a順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

^b順天堂大学医学部呼吸器内科

(Received 30 Sep 2011/Accepted 17 Jul 2012)

Table 1 Characteristics of the 7 cases

Case	Age/ gender	Diagnosis	History of periodontal disease	Culture of sputum	Culture of TBB, BLF, or effusion (source)	PCR analysis (source)	Copy number of the targeted pathogen (proportion of total bacterial load)	Treatment
1	69/F	lung abscess	+	normal flora	no growth (TBB and BLF)	<i>Treponema denticola</i> (TBB)	11,040 copies/8 mm ⁴ (10.3%)	CAM + CLDM (6 weeks)
2	55/M	Empyema	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus constellatus</i> (effusion)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (effusion)	40,800 copies/ml (20.52%)	CTR + CLDM (4 weeks)
3	60/M	lung abscess	+	normal flora	no growth (TBB and BLF)	<i>Tannerella forsythensis</i> (TBB)	1,280 copies/8 mm ³ (42.1%)	ABPC (7 weeks)
4	54/M	Empyema	-	normal flora	no growth (effusion)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (effusion)	6,000 copies/ml (0.01%)	ABPC/SBT (4 weeks)
5	83/M	Empyema	-	methicillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	no growth (effusion)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (effusion)	5,600 copies/ml (0.09%)	ABPC + CLDM (4 weeks)
6	55/F	Empyema	+	normal flora	<i>Streptococcus intermedius</i> (effusion)	negative (effusion)	not detected (0.0%)	TAZ/PIPC (3 weeks)
7	68/M	lung abscess	-	normal flora	<i>Prevotella oralis</i> (BLF)	<i>Prevotella inter- media</i> (TBB)	1,000 copies/8 mm ⁴ (0.1%)	TAZ/PIPC (2 weeks) → ABPC/SBT (2 weeks)

BLF, bronchial lavage fluid; GNR, gram negative rod; CAM, clarithromycin; CTR, ceftriaxone sodium hydrate; CLDM, clindamycin hydrochloride; ABPC, ampicillin; ABPC/SBT, ampicillin/sulbactam; TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin.

bacter actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*) の検出を行った。方法は目的菌の菌種に特異的な 16S rRNA をターゲットにしたプライマーで増幅を行い、TaqMan プローブにて検出し、既知量のコピー数の DNA 溶液をスタンダードとして定量的に測定した。総菌数は 16S rRNA 領域の共通配列で PCR 法による増幅を行い、同様に既知のコピー数の検量線から定量的に測定した。また検出菌の総菌数に対する相対的比率を補正はせず算出した。対象 7 例については、歯科疾患の既往、喀痰培養、肺組織と気管支洗浄液または胸水の培養、PCR 検査、治療内容を検討した。

成 績

症例一覧を Table 1 に示した。4 例に歯科疾患の既往を認めた。喀痰検査では陽性 2 例、陰性 5 例であり、嫌気性菌はいずれの症例でも分離されなかった。病巣部の培養では、症例 2 の胸水から *Streptococcus constellatus*、症例 6 の胸水から *S. intermedius*、症例 7 では気管支洗浄液のみから *Prevotella oralis* が検出されたが、他 4 例 (症例 1, 3 の気管支洗浄液および肺組織、症例 4, 5 の胸水) は陰性であった。一方、病巣部の検体を用いた PCR 検

査では 7 例中 6 例と、嫌気性菌周病細菌の検出において培養と比べ高率に陽性であり、明らかな歯科疾患の既往がない症例でも陽性となった。肺膿瘍 3 例の肺組織からはそれぞれ *T. denticola* (症例 1)、*T. forsythensis* (症例 3)、*P. intermedia* (症例 7) が検出され、膿胸の 3 例からは全例 *P. gingivalis* が検出されたが、いずれの症例も 1 菌種のみが陽性であった。また症例 3 では病理組織中にグラム陰性桿菌のコロニーが鏡検されたが、培養では同定できず、PCR 検査で *T. forsythensis* が 1,280 コピー (総菌数の 42.1%) と高い優占率で認められた。症例 1, 2, 3 の菌周病菌数あるいは総菌数に対する割合は高かったが、症例 4, 5, 7 では総菌数に比して菌周病菌の割合が低かった。症例 7 では気管支洗浄液の培養では *P. oralis* が分離され、肺組織の PCR 検査でも少数ながら *Prevotella* 属の *P. intermedia* が検出された。以下に症例 2 例を提示する。

【症例 1】

患者：69 歳、女性。
主訴：発熱、血痰。
既往歴：高血圧症、子宮筋腫。
生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒。

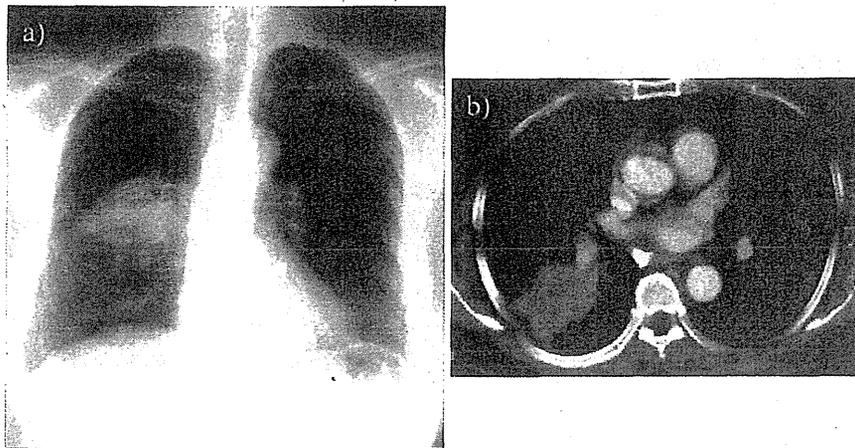


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission, showing a nodular shadow in the right-middle lung field. (b) Chest CT scan on admission, revealing an irregularly shaped mass lesion of the right lower lobe (Case 1).

現病歴：2009年4月11日から感冒症状があり、1週間後発熱、血痰が出現し近医を受診した。胸部CT上右S6に浸潤影を認め肺膿瘍が疑われたが、痰や気管支洗浄液の培養は陰性であった。メシル酸ガレノキサシン (garenoxacin mesilate hydrate : GRNX) 400 mg/日 が3週間投与されたが、発熱と血痰を繰り返し、腫瘤影も残存していたため、6月11日当科紹介初診となった。

初診時現症：身長142.0 cm, 体重49.2 kg, 血圧130/70 mmHg, 脈拍73/min (整), 体温36.7°C, SpO₂ 98% (room air), 胸部聴診所見は異常なし。口腔内所見として齲歯と動揺歯を認めたが未治療であった。

入院時検査所見：白血球数11,000/μl (好中球77.7%), 赤沈76 mm/h, CRP 5.2 mg/dl と炎症反応を認めた。血清学的検査では腫瘍マーカーは正常内、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカスの抗原、β-D-グルカンはいずれも陰性。喀痰の細菌培養、抗酸菌検査も陰性であった。

画像所見：胸部X線では右中肺野に均一な濃度の楕円形の腫瘤影を認め (Fig. 1a), 胸部CTでは右S6に約6 cm 大の内部が一部低吸収の腫瘤影を認めた (Fig. 1b)。

臨床経過：気管支鏡検査を施行しTBBと気管支洗浄を行った。病理所見では炎症細胞浸潤と肺胞壁の破壊を認め肺膿瘍と診断した。しかしTBBの組織培養、気管支洗浄液の塗抹・培養検査はいずれも陰性であった。難治性の肺膿瘍と診断、嫌気性菌のほか *Rhodococcus* や *Legionella* の可能性も考え、クリンダマイシン (clindamycin hydrochloride : CLDM) 1,200 mg/日を4週間、クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 400 mg/日を6週間投与し、第27病日で炎症反応は陰性化した。臨床症状も消失し、胸部X線で膿瘍は著明な縮小を認

めた。その後齲歯治療も行ったところ再発しなかった。

歯周病細菌 PCR 検査：本症例は齲歯と動揺歯を認めたことから、歯周病の感染巣の菌が起炎菌である可能性を疑った。TBB検体を用いて歯周病細菌 PCR 検査を施行し、*T. denticola* が検出された。

【症例 2】

患者：55歳、男性。

主訴：呼吸困難、背部痛。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙歴 20本/日×35年間、飲酒歴 日本酒2合・ビール2本/日。

現病歴：2009年8月3日より38°Cの発熱、8月5日から背部痛と呼吸困難が出現したため、救急車で来院し緊急入院となった。

初診時現症：身長158.4 cm, 体重66.7 kg, 血圧110/60 mmHg, 脈拍85/min (整), 体温37.0°C, SpO₂ 96% (room air), 胸部では右呼吸音減弱。吸気時と体動時に背部痛を認めた。

入院時検査所見：白血球数20,700/μl (好中球87.2%), CRP 19.0 mg/dl と炎症反応を認めた。胸水は好中球優位の滲出性で、胸水培養から *S. constellatus* が分離された。

画像所見：胸部X線で右胸水を認め (Fig. 2), 胸部CTで右S5の浸潤影と右胸水を認めた。

臨床経過：入院時に喀痰と胸水を採取した。喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* が検出され、セフトリアキソン (ceftriaxone sodium hydrate : CTRX) 2 g/日 と CLDM 1,200 mg/日を開始した。第7病日に胸水培養から *S. constellatus* が分離され膿胸の併発と診断し、胸水

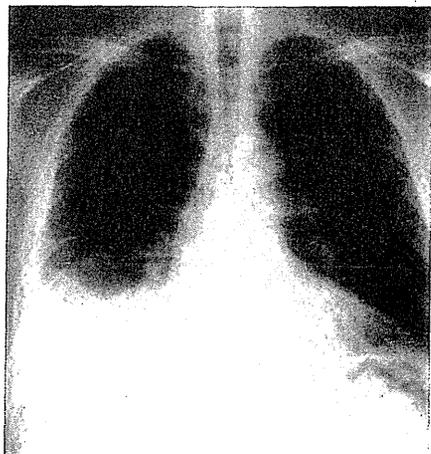


Fig. 2 Chest radiograph on admission showing right pleural effusion (Case 2).

ドレナージと胸腔内洗浄を施行した。改善を認め第16病日にドレーンを抜去。CTR XとCLDMを19日間投与した後、アンピシリン/スルバクタム (ampicillin/sulbactam: ABPC/SBT) 1,175 mg/日の内服に変更し外来で治療を継続した。退院1週間後にCRPは陰性化し、1ヶ月後の胸部X線では胸水は消失した。

歯周病細菌PCR検査: 喀痰から *K. pneumoniae*, 胸水から *S. constellatus* を認めたことから誤嚥の関与を疑った。2週間前に歯周治療を受けていたため、胸水検体で歯周病細菌PCR検査を施行したところ、*P. gingivalis* が検出された。

考 察

歯牙、歯周疾患と呼吸器感染症の関連については、Finegold²⁾が、嫌気性菌性胸膜・肺感染症143例で基礎疾患・発症誘因を検討し、歯牙・歯周疾患と誤嚥の重要性を指摘している。我が国では古西と三笠³⁾が、嫌気性菌性呼吸器感染症の基礎疾患として歯牙・歯周疾患が41%と最多であると報告している。

嫌気性菌性呼吸器感染症における起炎菌同定率の向上のため、以前よりさまざまな検査法が試みられてきた。Bartlett⁴⁾は、経皮経気管吸引による病巣からの無菌的な検体採取の有用性を報告しており、近年ではCTガイド下病巣穿刺の有用性も示されている^{5,6)}。しかしこれらをもってしても、起炎菌同定に至らない症例も存在する。

そこで、抗菌薬投与後の培養陰性例や嫌気性菌、遅発菌、あるいはトレポネマなどの人工培地での発育困難な菌など、培養診断ができない感染症に対し、大楠と江崎は補助診断としてPCR法による菌の同定を試みて

おり、臨床的に有効性が示されている¹⁰⁾。またKawamiらは細菌感染関連胸水において16S rRNAを用いた網羅的解析を行い、培養法で診断困難な症例でも起炎菌診断が可能であり、またより高い頻度で嫌気性菌を認めたことを報告している¹¹⁾。

歯牙・歯周疾患に罹患した歯周組織の細菌の分布は、正常のグラム陽性通性嫌気性菌主体の分布とは異なり、*P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* といった偏性嫌気性グラム陰性桿菌を中心とした菌群が優勢になっている。これらの細菌は歯周炎の発症、進展に特に重要とされているが、誤嚥性肺炎や膿胸、肺膿瘍の病巣でも分離される頻度が高く、病原菌と認識されている。こうした背景から我々は、歯周病細菌PCR検査は嫌気性菌性呼吸器感染症の診断の一助となりうるのではないかと考えた。

当院での病巣の検体を用いた検索では、嫌気性菌培養陰性の6例中、5例でPCR検査が陽性であり、気管支洗浄液の培養で嫌気性菌を認めた1例はPCR検査でも陽性であった。歯周治療直後の抗酸菌症のTBB検体1例、肺癌のTBB検体1例と非感染性の胸水1例で歯周病細菌PCR検査を試みたがいずれも陰性であり、症例数は少ないが細菌感染疾患に特異的に陽性であった。また検体採取に伴う定着菌のコンタミネーションについては、4例の胸水は無菌的に採取しているため問題はないが、TBB検体については、real-time PCRによる定量法での検出菌の総菌数に対する比率が、症例1では10.3%、症例3では42.1%と高く、偽陽性の可能性は低いと思われた。症例7ではPCRでも気管支鏡でも *Prevotella* 属が検出され、口腔内嫌気性菌群が起炎菌であると推測されたが、*P. intermedia* はPCRでの菌数や比率から主要菌ではなく、混合感染あるいは疑陽性の可能性が考えられた。また症例3において病理組織で鏡検されたグラム陰性桿菌が、組織培養では同定できず、PCR検査で *T. forsythensis* を認め、網羅的解析でないため主要な起炎菌と断定はできないものの、検出の有効性は期待できるものと思われた。さらに結果報告までの平均日数が8.3日(7~10日)であり、迅速性の点では従来の嫌気培養と比較して劣らないものであった。培養法は薬剤感受性を確認できるなど細菌感染症には不可欠な検査であり、現時点ではPCR検査は特に嫌気性菌において有用な補助診断と考えられ、また凍結保存検体でも検査できる点からも培養困難な際には施行する価値があると思われる。

さらに、今回の検討で嫌気性菌性呼吸器感染症の発症や進展にかかわると考えられる興味深い所見を2点認めた。一つは、症例2において、培養とPCR法の併用に

より、誤嚥を発症機序とした *S. anginosus* group と *P. gingivalis* の混合感染であったことが示唆されたことである。*S. anginosus* group はしばしば他の嫌気性菌との混合感染における相乗作用が示されており、新里ら¹²⁾はマウス肺炎モデルの研究で、*S. constellatus* と *P. intermedia* の混合感染群では、それぞれの単独感染群に比し、肺病理像の炎症が非常に強く、膿瘍形成率および致死率が有意に上昇したと報告している。症例 2 の結果は、これまで *S. anginosus* group の単独感染と認識されていた症例の中に嫌気性菌との混合感染も含まれていたことを示す 1 例と考えられ、同様の結果は Kawanami らの手法で検索された報告例にもみられる¹¹⁾。

二つ目は、現時点ではヒトにおける病原性が定かではない *T. denticola* が、症例 1 の肺膿瘍の病巣から検出されたことである。*T. denticola* はスピロヘータ科に属する口腔内常在細菌で、発育には TYGVS 培地を用いた嫌気的条件下での培養といった特殊な培養環境を必要とする。細胞附着活性や宿主組織進入能を有し、侵襲性の歯周疾患の病巣で増加していると報告されている。ヒトにおいては *T. denticola* による肺感染症の報告例は文献上みられず病原性が明らかでないが、動物実験では病原性を示唆する報告がある。君塚¹³⁾は、マウスの気管内に *P. gingivalis* と *T. denticola* を混合感染させて、BALF 中の TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカイン産生量が単独感染に比し増加することや膿瘍形成率および致死率が有意に上昇することを報告している。今回、肺膿瘍の病巣から *T. denticola* が検出されたことから、*T. denticola* が肺膿瘍の起炎菌の一つとして働いていた可能性が推測される。かつては *S. anginosus* group や嫌気性菌も口腔内に常在する病原性を持たない菌とされ、後に肺感染症の起炎菌と認識された経緯があり、*T. denticola* のヒトにおける病原性に関しても、臨床的な症例蓄積と微生物学的見地からの検討を進めていく必要があると思われる。

今回、培養診断が困難な呼吸器感染症に対し、歯周病細菌 PCR 検査を用いた同定を行い、有用性を示す結果が得られた。今後さらに症例を蓄積し、嫌気性菌性感染症診断の一方法としての臨床的意義を検討する必要があると考えられる。

謝辞：細菌検査ならびにご助言をいただきました順天堂大学医学部附属浦安病院細菌検査室の中沢武司先生、検査技師の方々に深謝いたします。

引用文献

- 1) 山下裕子, 河野 茂, 田中研一, 他. 嫌気性菌による呼吸器感染症—その検体採取法の検討を含めて—. 感染症誌 1994; 68: 631-63.
- 2) 高松伸博. 歯周初期治療における *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の変動: DNA プローブ法と PCR 法による測定. 口腔病会誌 1997; 64: 534-543.
- 3) 藤瀬 修. 歯周病細菌遺伝子検査の臨床へのアプローチ—歯周病関連細菌の PCR による定量法の臨床応用 (歯周病細菌遺伝子検査の臨床へのアプローチ). 日本歯周病学会会誌 2001; 43 (春季特別号): 43.
- 4) 上野一恵 (監修). 微生物検査マニュアル—臨床嫌気性菌検査法 '97. 日臨微生物誌 1997; 7 (Suppl 1), 1-115.
- 5) Finegold SM. Lung abscess. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. ed. Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2000; 751-755.
- 6) 古西 満, 三笠桂一. 偏性嫌気性菌感染症の基礎と臨床 臨床編 呼吸器感染症. 臨床と微生物 2008; 35: 371-5.
- 7) Bartlett JG, Rosenbaltt JE, Finegold SM, et al. Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infection. Ann Intern Med 1973; 79: 535-40.
- 8) Ghaye B, Dondelinger RF. Imaging guided thoracic interventions. Eur Respir J 2001; 17: 507-28.
- 9) 宮本 篤, 坪井永保, 高谷久史, 他. 経皮的病巣穿刺にて *Haemophilus parainfluenzae* および *Streptococcus intermedius* が分離された肺膿瘍の 1 例. 日呼吸器会誌 2006; 44: 561-6.
- 10) 大楠清文, 江崎孝行. 感染症診断における遺伝子解析技術の適応. 日臨微生物誌 2008; 18: 163-76.
- 11) Kawanami T, Fukuda K, Yatera K, et al. A higher significance of anaerobes: The clone library analysis of bacterial pleurisy. Chest 2011; 193: 600-8.
- 12) 新里 敬, 重野芳輝, 斎藤 厚, 他. 嫌気性菌の "*Streptococcus milleri*" group 呼吸器感染症に及ぼす影響 (第 2 報). 嫌気性菌感染症研 1992; 22: 66-9.
- 13) 君塚降太. マウス肺炎モデルにおける歯周病原性菌混合感染による病態解析. 歯科学報 2003; 103: 905-11.

Abstract

Clinical evaluation of PCR assays for detection of periodontal bacteria in patients with lung abscesses or empyemata

Kotaro Kadoya^a, Yasuko Yoshioka^a, Yukiko Namba^a, Yoko Katsura^a, Ryo Ko^a, Kengo Koike^a, Masakata Yoshioka^a, Shinichi Sasaki^a, Shigeru Tominaga^a and Kazuhisa Takahashi^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University Urayasu Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

Current evidence suggests that periodontal disease may be associated with the development of a lung abscess or an empyema. Some microbes, including the *Streptococcus anginosus* group and obligate anaerobic bacteria, are recognized as important pathogens. We analyzed periodontal disease bacteria by polymerase chain reaction (PCR) assays of transbronchial biopsy (TBB) specimens, bronchial lavage fluid (BLF), or pleural effusion obtained from 7 cases (lung abscess, 3; and empyema, 4). In 1 case, anaerobes were isolated from BLF culture, but periodontal pathogens were detected in TBB specimens or pleural effusion by PCR assays in 6 cases (*Porphyromonas gingivalis*, 3; *Tannerella forsythensis*, 1; *Treponema denticola*, 1; and *Prevotella intermedia*, 1). In 1 case *T. denticola* of unknown pathogenicity was detected in the TBB specimens. PCR assays targeting periodontal disease bacteria are potentially useful for identifying the causes of respiratory infectious diseases, which are difficult to diagnose by anaerobic culture.

●症 例

喘鳴を伴わずに発症した好酸球性細気管支炎の1例

磯部 全^{a,b} 佐々木信一^c 富永 滋^c 前野 敏孝^b 倉林 正彦^b

要旨：症例は64歳，女性，4週間前からの呼吸困難，乾性咳嗽を主訴に来院した。喘鳴は認めなかった。入院時，低酸素血症を呈しており，胸部X線では過膨張を認めるのみだったが，胸部CTではびまん性粒状影とすりガラス影を認めた。気管支肺胞洗浄液中の好酸球は増多しており，経気管支肺生検で細気管支への著明な好酸球浸潤を認め，好酸球性細気管支炎と診断した。臨床検査上，末梢血好酸球増多を認める以外に他の細気管支炎を起こしうる原因は認められなかった。好酸球性細気管支炎は，気管支喘息と異同・鑑別が問題となる疾患であり，貴重な症例と考え報告する。

キーワード：好酸球性細気管支炎，経気管支肺生検

Eosinophilic bronchiolitis, Transbronchial lung biopsy (TBLB)

緒 言

好酸球性細気管支炎は，高柳ら^{1,2)}によって2001年に初めて報告された疾患概念で，血液中と気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好酸球が増多し，病理学的，画像的に細気管支炎を呈する特徴があるとされている。気管支喘息との異同・鑑別が大きな問題となる疾患であり，喘息様症状で発症した症例³⁾や気管支喘息の経過中に発症した症例⁴⁻⁶⁾の報告もなされている。現時点まで数例の報告^{1,3-8)}しかなく，胸腔鏡下肺生検で診断されている例がほとんどである。我々は，喘鳴を伴わずに発症し，経気管支肺生検(TBLB)で診断しえた好酸球性細気管支炎を経験したため，ここに報告する。

症 例

患者：64歳，女性。

主訴：呼吸困難，乾性咳嗽。

既往歴：30歳 十二指腸穿孔，33歳 クモ膜下出血，子宮筋腫摘出，60歳～ 高血圧，胆石，副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎の既往なし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴 20本/日・45年間，飲酒歴 焼酎3合以上/日・45年間，職業 専業主婦。

現病歴：2004年12月下旬から，持続する労作時呼吸困難，乾性咳嗽が出現した。症状は改善せず徐々に増悪傾向を示したため，2005年1月下旬に緊急入院となった。

入院時現症：体温36.6℃，血圧160/90mmHg，心拍数104/min・整，呼吸数24/min・整。意識清明。眼瞼・眼球結膜に貧血，黄疸を認めない。胸部聴診上，心雑音やラ音を認めない。腹部平坦・整。四肢に浮腫やばち状指は認めない。体表リンパ節は触知しない。神経学的所見に異常なし。

経過：入院時，喘鳴は認めなかった。血液検査では(表1)，白血球7,800/ μ lのうち好酸球が741/ μ l(9.5%)と増多していた。また，IgEが3,141IU/mlと上昇しており，RASTでは，ダニ，スギなど多数抗原に対するアレルギーが示唆された。喀痰や血液の培養検査はいずれも陰性であり，*Aspergillus*をはじめとした各種抗原，抗体検査において感染症は否定的であった。動脈血血液ガス分析では2L nasal下でPaO₂56.8Torrと低酸素血症を呈していた。胸部X線写真(図1)は過膨張のみの所見だった。肺機能検査では，1秒量は低値であり，air trapping index(ATI)の上昇，残気率の上昇を認めた。また，気管支拡張剤吸入前1秒量1,210ml，吸入後1,200mlと有意な気道可逆性は認めなかった。胸部CT(図2)では，右中葉にすりガラス陰影，一部気道壁肥厚，びまん性に小葉中心性粒状影を認めた。第13病日，気管支鏡にて右B'aより気管支肺胞洗浄(BAL)，右B'a，右B'a，右B'bよりTBLBを施行した。気管支肺胞洗浄液(BALF)中の，細胞数は 5.0×10^5 /ml，好酸球は76%と著明に増

連絡先：磯部 全

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

^a医療法人社団磯部クリニック

^b群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科

^c順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

(E-mail: isobeit@sepia.plala.or.jp)

(Received 15 Feb 2013/Accepted 3 Jun 2013)

表1 入院時検査所見

ESR	20 mm/h	IgG	1,414 mg/dl
		IgA	307 mg/dl
Hematology		IgM	73 mg/dl
WBC	7,800/ μ l	IgE	3,141 IU/ml
Neut	66.7%	IgE-RAST	
Lymph	20.6%	Mite	class 3
Mono	2.5%	Sugi	class 3
Eos	9.5%	<i>Aspergillus</i>	class 0
Baso	0.7%	<i>Aspergillus</i> Ab	(-)
RBC	445 \times 10 ³ / μ l	HTLV-1 Ab	< \times 16
Hb	14.8 g/dl	Urinalysis	
Plt	30.5 \times 10 ³ / μ l	Protein	(1+)
		Sugar	(-)
Biochemistry		Occult blood	(-)
TP	7.6 g/dl	Blood gas analysis (O ₂ 2 L/min nasal)	
Alb	3.8 g/dl	pH	7.36
GOT	43 IU/L	PaCO ₂	39.8 Torr
GPT	32 IU/L	PaO ₂	56.8 Torr
LDH	223 IU/L	HCO ₃ ⁻	22.1 mmol/L
BUN	11 mg/dl	BE	-3.0 mmol/L
Cr	0.6 mg/dl	Pulmonary function tests	
Serology		VC	1,890 ml
CRP	< 0.3 mg/dl	%VC	80.8%
COLD	\times 246	FVC	1,460 ml
<i>Mycoplasma</i> Ab	(-)	ATI	22.8%
RF	< 10 IU/ml	FEV ₁₀	1,210 ml
ANA	\times 80	%FEV ₁₀	66.5%
SS-A Ab	< 7.0 U/ml	FEV ₁₀ %	82.88%
SS-B Ab	< 7.0 U/ml	RV/TLC	55.67%
MPO-ANCA	< 10 EU	V ₅₀ ₂₅	2
PR3-ANCA	< 10 EU	DL _{CO} /VA	4.18 ml/min/mmHg
		%DL _{CO} /VA	91.3%

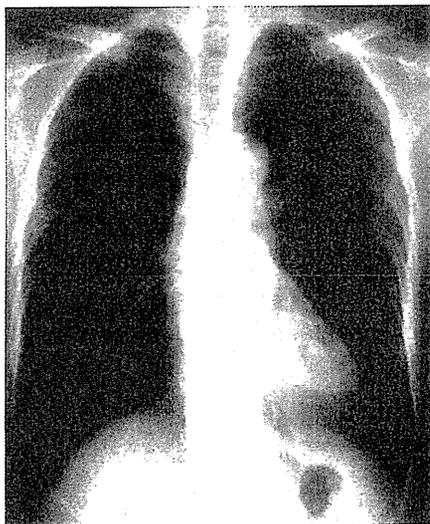


図1 入院時胸部X線写真。過膨張所見を呈する。

加していた。また、病理所見(図3)では、細気管支壁への著明な好酸球浸潤を認め、一部細気管支壁に連続した肺胞壁にも好酸球浸潤を認めた。以上より今まで報告された症例^{1,2,3,8)}との共通点も多く、好酸球性細気管支炎と診断した。第19病日には、末梢血好酸球は2,230/ μ l(33.8%)まで増加した。入院時からテオフィリン(theophylline) 400 mg 内服、サルメテロール(salmeterol) 100 μ g 吸入を開始していたのに加えて、第19病日からフルチカゾン(fluticasone) 400 μ g 吸入を開始した。治療経過は良好で、第22病日には、室内気下でPaO₂ 87.2 Torrと低酸素血症は改善した。第27病日に施行した肺機能検査も改善していた。治療前と治療後の呼気フローボリューム曲線の変化を示す(図4, 表2)。また、第41病日に施行した胸部CTでは、気道壁肥厚や小葉中心性粒状影は残存していたが、すりガラス陰影は消失した。第44病日には末梢血好酸球は130/ μ l(2.0%)と正

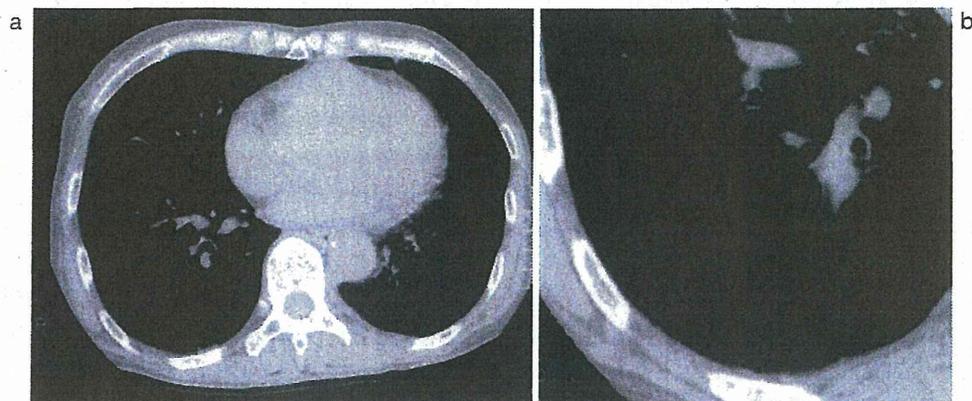


図2 入院時胸部CT. びまん性小葉中心性粒状陰影 (a, b), すりガラス影と気管支壁肥厚 (a) を認める.

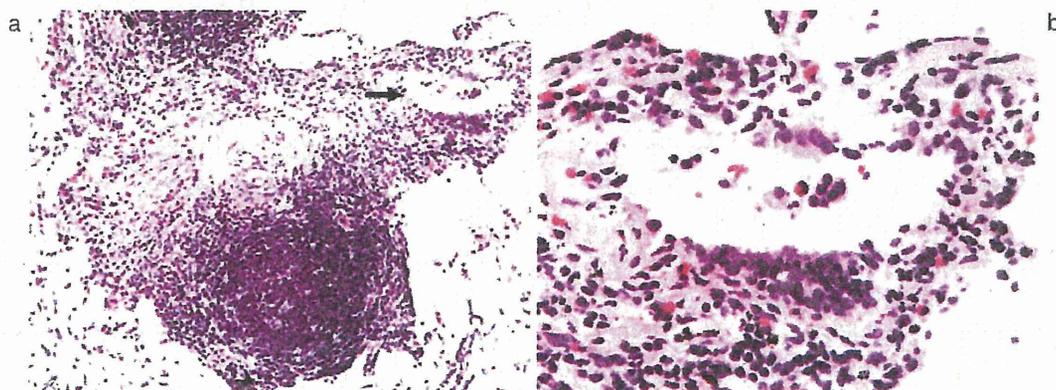


図3 TBLB組織. 細気管支壁 (矢印) への著明な好酸球浸潤を認める (一部は脱顆粒を伴う). また肺胞腔内への好酸球浸潤も認める (a: ヘマトキシリン-エオシン, $\times 20$, b: ヘマトキシリン-エオシン, $\times 40$).

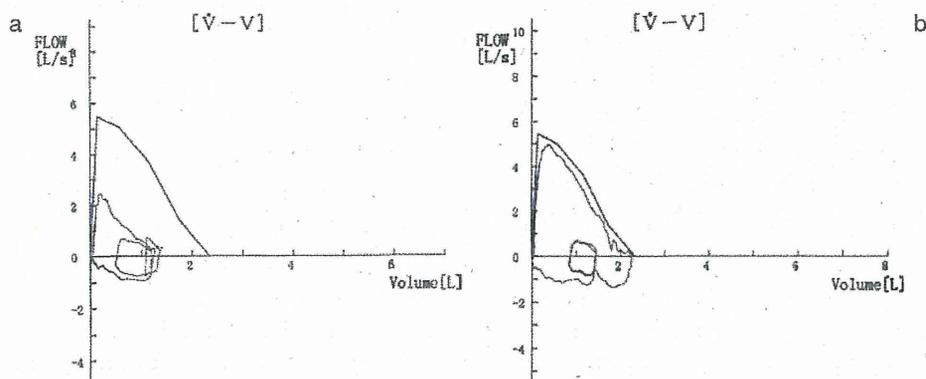


図4 肺機能検査. (a) 治療前. (b) 治療後.

常化した. 退院後は外来で経過観察していたが, 退院2ヶ月後に喘鳴が出現し, プレドニゾロン (prednisolone) の短期服用 (1週間) を行い, フルチカゾン 800 μg 吸入に増量した. その後はフルチカゾンは漸減している.

考 察

好酸球性細気管支炎は, Takayanagi ら¹⁾によって2001年に初めて報告された疾患概念である. さまざまな原因で発症する細気管支炎, 好酸球性肺炎, アレルギー

表2 治療前後における肺機能検査の変化

	治療前	治療後
FEV ₁	1,210 ml	2,020 ml
VC	1,890 ml	2,520 ml
FVC	1,460 ml	2,400 ml
Air-trapping index (ATI)	22.8%	4.7%
RV/TLC	55.67%	44.61%

性肉芽腫性血管炎, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症などが鑑別疾患であるが, 特に気管支喘息との異同・鑑別が大きな問題となる。本症例は, 各種細気管支炎(びまん性汎細気管支炎, 関節リウマチなど細気管支炎を合併する膠原病, HTLV-1 感染関連細気管支炎, マイコプラズマやウイルス感染後, 肺・骨髄移植, 薬剤などによるものも含む)はいずれも臨床的, 血清学的に鑑別しえた。本症例は, ①呼吸器症状が発作性でなく持続性である, ②肺機能検査で気道狭窄の可逆性は認めない, ③BALF中の好酸球が76%と著明な増加を認める, ④気管支喘息の組織像では細気管支周囲に主として好中球浸潤が認められるが⁹⁾, 本症例は好酸球浸潤が主体である, ⑤胸部CT所見でびまん性粒状影を認める, などの特徴を有した。気道過敏性検査は施行しておらず, RASTの結果からアトピー性素因は存在すると考えられるが, 気管支喘息の診断の目安¹⁰⁾と照らし合わせても, 臨床・画像・病理学的に典型的な気管支喘息とは異なる点が多くつかみられた。本症例は, 自覚的に呼吸困難を呈し, 末梢血およびBALF中好酸球の増加, 胸部CTにおけるびまん性粒状陰影という, 従来の好酸球性細気管支炎の報告¹³⁾⁻¹⁵⁾にあるような特徴を有しており, 同様の病態と考えられた。先に報告された2例¹³⁾⁻¹⁵⁾では, 喘息様の症状が認められたが, 気管支喘息の合併ではないことが強調されている。一方, 永田ら⁴⁾, 粒来ら⁵⁾, Yanagitaniら⁶⁾は, 気管支喘息の経過中に好酸球性細気管支炎を発症した症例の報告をしている。これらの報告は, 発作性の喘鳴・呼吸困難, 肺機能検査における気管支拡張剤吸入後の1秒量の変化(12%かつ200ml以上), 経過中の1秒量の変動などから, 喘息診断の目安¹⁰⁾に照らしても気管支喘息の診断に矛盾しない。本症例の胸部CTでは, 細気管支炎を示唆する粒状影のほかに, 気管支壁肥厚やすりガラス影が認められた。気管支壁肥厚は気管支壁への細胞浸潤をうかがわせ, 気管支喘息に矛盾しない変化である。またすりガラス影は好酸球性肺炎の所見と推測され, 本症例の病理組織でも一部肺胞壁に好酸球浸潤を認めたことはこれを裏付けるものである。つまり本症例はTBLB標本という限界はあるものの, 気管支, 細気管支, 肺泡領域に好酸球が浸潤し, 細気管支病変が前面に出た病態の可能性が考えられる。肺機能検査では, FEV₁%

は82.88%と典型的な閉塞性換気障害パターンを呈してはいなかったが, ATIの上昇, 残気率の上昇から気流制限の存在が示唆された。我々は, これら本症例の画像所見, 肺機能所見, 病理組織像から末梢気道病変主体の病態と考えている。

本症例は入院時こそ喘鳴は認めなかったが, 退院2ヶ月後に発作性の喘鳴が出現した。初診時は典型的な気管支喘息の発症形式と異なるが, 後に気管支喘息に矛盾しない経過をたどったと思われる。最近, 好酸球性副鼻腔炎を合併した好酸球性細気管支炎が報告された¹⁶⁾。このことから好酸球性細気管支炎は, 気管支喘息, 好酸球性肺炎, 好酸球性副鼻腔炎など幅広いスペクトラムをもつ好酸球性疾患の一形態である可能性がある。

細気管支炎の診断率はTBLBでは低いとされており¹¹⁾, 今までの報告¹³⁾⁻¹⁵⁾では胸腔鏡下肺生検で診断された例がほとんどである。本症例は外科的肺生検は施行していないが, TBLBが診断の一助となった。治療は全身ステロイド投与を行っている報告¹³⁾⁻¹⁵⁾が多いが, 本症例は発症から約4週間という比較的早い時期に診断し, ステロイド吸入で治療しえた。我々は, この病態の比較的早期をとらえたためと推測している。好酸球性細気管支炎の疾患概念確立については, 今後さらに症例を蓄積して検討していく必要がある。

本論文の要旨は第164回日本呼吸器学会関東地方会(2005年5月21日, 東京)にて発表した。

謝辞: 本症例の病理組織, 診断についてご教示いただいた関東中央病院病理部 岡 輝明先生に深謝いたします。

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) Takayanagi N, et al. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001; 68: 319-22.
- 2) 高柳 昇. 好酸球性細気管支炎の臨床・病理. *日胸臨* 2004; 63: 944-51.
- 3) 中込一之, 他. 喘息様症状で発症し, びまん性小葉中心性陰影を呈した, 好酸球性細気管支炎・肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 722-7.
- 4) 永田忍彦, 他. 気管支喘息の経過中に発症した慢性好酸球性細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 767-1.
- 5) 粒来崇博, 他. 気管支喘息治療中に多彩な画像所見とCEA高値を示した好酸球性気管支細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 742-8.
- 6) Yanagitani N, et al. Eosinophilic bronchiolitis indi-

- cating eosinophilic airway disease with overexpression of carcinoembryonic antigen in sinus and bronchiole: case report. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24: 99-102.
- 7) Fukushima Y, et al. A patient with bronchial asthma in whom eosinophilic bronchitis and bronchiolitis developed during treatment. *Allergol Int* 2010; 59: 87-91.
- 8) 森本耕三, 他. 好酸球性副鼻腔炎を合併した好酸球性細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 980-4.
- 9) Balzar S, et al. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 254-9.
- 10) 厚生省免疫・アレルギー研究班. 喘息予防・管理ガイドライン 2003. JGL 1998 改訂第2版. 東京: 協和企画. 2003; 3-6.
- 11) Kramer MR, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 675-81.

Abstract

A case of eosinophilic bronchiolitis without wheezing

Zen Isobe^{a,b}, Shinichi Sasaki^c, Shigeru Tominaga^c, Toshitaka Maeno^b and Masahiko Kurabayashi^b

^aIsobe Clinic

^bDepartment of Respiratory Medicine, Gunma University Medical School

^cInternal Medicine, Juntendo Urayasu Hospital

A 64-year-old woman had felt dyspnea and dry cough for about 4 weeks. She had marked hypoxia. Abnormal breath sounds were not heard through auscultation. A chest radiograph showed only a slight hyperinflation, but a chest computed tomography showed diffuse centriacinar nodular densities and ground-glass opacity, and a blood test revealed marked eosinophilia. Transbronchial lung biopsy was performed and revealed bronchiolitis with eosinophilic infiltration. She was treated with inhaled steroid, and her symptoms and nodular densities were improved. This case showed a similarity to the recently reported "eosinophilic bronchiolitis."

咯血を主訴とし、びまん性肺胞出血との鑑別を要した 気管気管支骨軟骨形成症の1例

磯部 全^{1,2}; 佐々木信一³; 神戸将彦²;
相澤智弘²; 原健一郎²; 前野敏孝²

要約——背景. 気管気管支骨軟骨形成症 (tracheobronchopathia osteochondroplastica: TO) は稀な疾患であり, その1症状として血痰, 咯血が知られている. 症例. 59歳. 男性. 労作時呼吸困難と咯血を主訴とし, 緊急入院となった. 胸部CTでは両側びまん性浸潤影を呈しており, 気管の変形と内腔に鋸歯状に突出した石灰化病変を認めた. 入院後, 気管支鏡検査を行った. 気管下部から左右気管支の膜様部以外に, 米粒大の多発性小隆起性病変を認めた. 特徴的な内腔所見とCT所見からTOと診断した. また右B₄aで施行した気管支肺胞洗浄液は血性であった. 臨床的・血清学的にもびまん性肺胞出血をきたす疾患は否定的であった. その後は症状, 画像所見ともに自然軽快し, 再発は認めなかった. 以上より, おそらくはTOの病変部位から出血が生じ, その吸い込みをとらえた病態と推測した. 結論. びまん性肺胞出血と鑑別を要したTOを経験した.

(気管支学. 2014;36:73-77)

索引用語——気管気管支骨軟骨形成症, 咯血, びまん性肺胞出血

はじめに

気管気管支骨軟骨形成症 (tracheobronchopathia osteochondroplastica: TO) は, 気管・気管支壁の粘膜下組織に骨あるいは軟骨が異所性に増生し, 多発する, 稀な疾患である^{1,3}. 無症状でCT検診などにより偶然発見される例⁴や, 咳嗽, 血痰, 咯血, 呼吸困難などの症状を呈することもある⁵. 本例は, 労作時呼吸困難と咯血を認め, 胸部CTにてびまん性浸潤影を呈したため, びまん性肺胞出血との鑑別を要した症例である. 今まで検索する限り, 咯血を主訴とし, びまん性肺胞出血との鑑別を要したTOの報告はなく, ここに報告する.

症例

症例: 59歳男性.

主訴: 咯血, 労作時呼吸困難.

既往歴: 58歳: 高尿酸血症, 59歳: 早期直腸癌(腺癌, 内視鏡的粘膜切除術施行).

家族歴: 特記すべきことなし.

生活歴: 喫煙歴: 30本/日・39~59歳, 飲酒歴: ビール250~500ml/日・30年間, 海外渡航歴なし, アレルギーなし, ペット飼育歴なし. 職業: 事務職.

薬剤服用歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2004年4月上旬から労作時呼吸困難 (Fletcher-Hugh-Jones (F-H-J) 分類II度) を自覚した. 数日後の4月×日にコップ100mlほどの咯血を認めたため同日呼吸器科を受診, 緊急入院となった.

入院時現症: 体温36.4℃, 血圧132/84mmHg, 心拍数78/分・整, 呼吸数18/分・整. 意識清明. 眼瞼・眼球結膜に貧血, 黄疸は認めない. 胸部聴診上, 心雑音やラ音を認めない. 腹部平坦・整. 四肢にチアノーゼや浮腫, バチ状指は認めない. 体表リンパ節は触知しない. 神経学的所見に異常なし.

入院時検査所見 (Table 1): 白血球数の増加, 赤沈の亢進, 軽度の肝機能障害を認めた. ヘモグロビン減少は認めなかった. 凝固系に異常は認めなかった. 抗核抗体は40倍であったが, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗基底膜抗体は陰性であり, その他の膠原病を示唆する自己抗体もいずれも陰性であった. 尿所見も正常であった. 動脈血液ガス分析では, PaO₂ 65.1 torrと低酸素血症を認めた. 肺機能検査では, 肺活量, 一秒量は正常であったが, %DLCOは110.1%とやや上昇していた.

胸部X線写真 (Figure 1): 両肺に広がるびまん性浸潤影を認めた.

¹磯部クリニック; ²群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科; ³順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科.

受付日: 2013年7月24日, 採択日: 2013年8月18日.

© 2014 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

Table 1. Laboratory Data on Admission

ESR	38 mm/h	Serology	
		CRP	0.6 mg/dl
Hematology		RF	<10 IU/ml
WBC	12200/mm ³	ANA	×40
neut	74.9%	MPO-ANCA	<10 EU
lymph	19.9%	PR3-ANCA	<10 EU
mono	3.6%	Anti-RNP Ab	(-)
eos	1.1%	Anti-Sm Ab	(-)
baso	0.6%	Anti-GBM Ab	(-)
RBC	495 × 10 ⁴ /mm ³	KL-6	148 U/ml
Hb	16.0 g/dl	SP-D	109 ng/ml
Plt	19.4 × 10 ⁴ /mm ³	SP-A	25.3 ng/ml
		Anti-HIV Ab	(-)
Blood coagulation		Urinalysis	
PT	97%	Protein	(-)
APTT	32.2 sec	Sugar	(-)
Biochemistry		Occult blood	(-)
TP	7.3 g/dl	Blood gas analysis (room air)	
Alb	4.2 g/dl	pH	7.437
GOT	66 IU/l	PaCO ₂	39.1 torr
GPT	95 IU/l	PaO ₂	65.1 torr
LDH	245 IU/l		
BUN	14 mg/dl	Pulmonary function tests	
Cr	0.8 mg/dl	VC	3180 ml
Na	136 mEq/l	%VC	93.3%
K	4.2 mEq/l	FEV _{1.0}	2400 ml
Cl	100 mEq/l	FEV _{1.0%}	82.76%
		DLCO	26.01 ml/min/mmHg
		%DLCO	110.1%

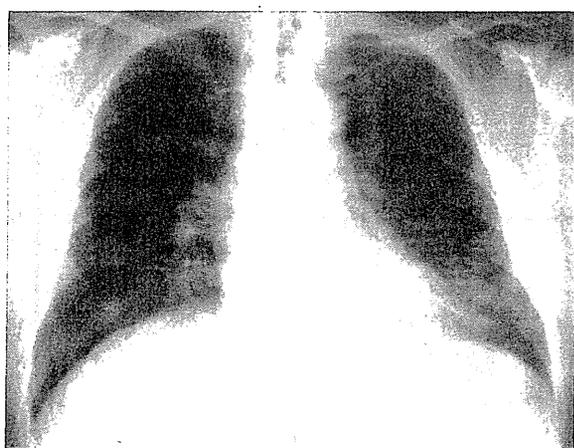


Figure 1. Chest radiograph on admission showing bilateral ground glass shadows.

胸部CT：胸膜直下をスベアし，両肺上葉優位にびまん性に分布する，気管支血管束に沿った consolidation とスリガラス陰影を認めた (Figure 2a, 2b)。また気管の変形と内腔に鋸歯状に突出した石灰化病変を認めた (Figure 2c)。

入院後経過：入院第3病日に気管支鏡検査を施行した。気管下部と気管分岐部より約1 cm 以内の左右主気管支の膜様部以外に，米粒大の多発性小隆起性病変を認めた (Figure 3a, 3b)。肉眼的に出血病変は認めなかった。病変部位は硬く，生検は困難であった。また右B4aで施行した気管支肺胞洗浄液 (Figure 3c) は血性であった (63 ml/150 ml 回収 (回収率 42%)，細胞数：4.8 × 10⁶/ml，分画：好中球 13%，リンパ球 6%，マクロファージ 70%，CD4/CD8：2.56)。以上より，特徴的な内腔所見と胸部CT所見を合わせてTOと診断した。

画像所見，気管支肺胞洗浄液所見からびまん性肺胞出血が疑われたが，臨床的，血清学的にも血管炎，全身性

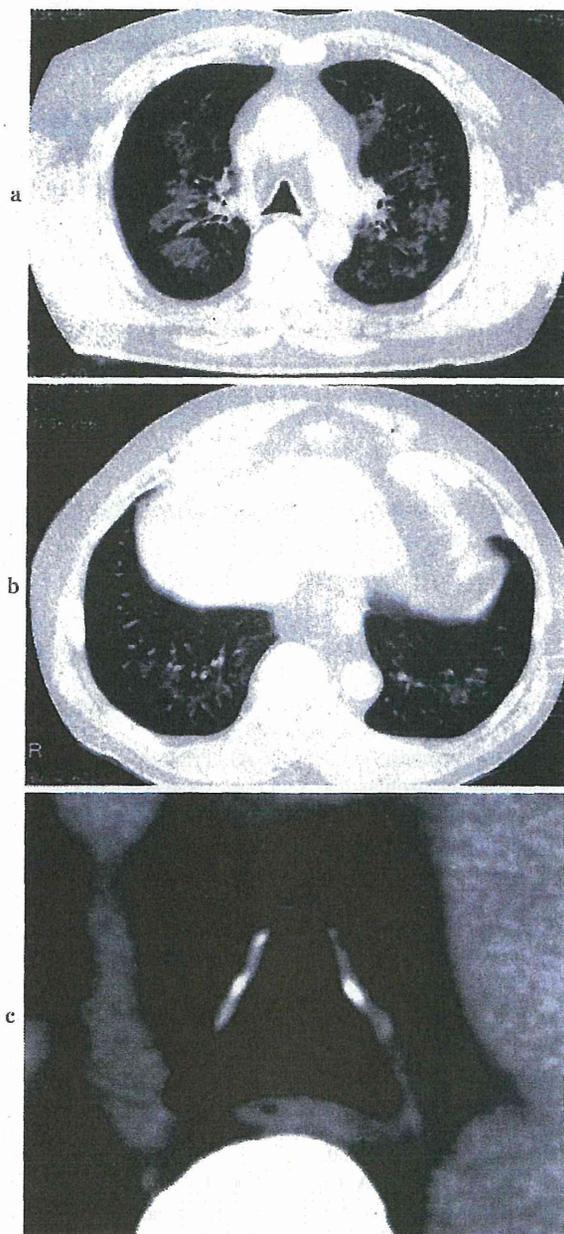


Figure 2. a, b: Chest CT films showing bilateral ground glass opacities and consolidation (bilateral upper lobes are dominant). c: Chest CT films demonstrated a characteristic pattern of calcified nodules arising from the anterior and lateral aspect of the inner tracheal wall.

エリテマトーデス、Goodpasture 症候群をはじめとしたびまん性肺胞出血をきたす疾患は否定的と考えられた。その後は無治療で症状、画像所見ともに自然軽快し、第10病日には退院した。以上より、おそらくはTOによる気道内出血が生じ、その吸い込みをとらえた病態と我々

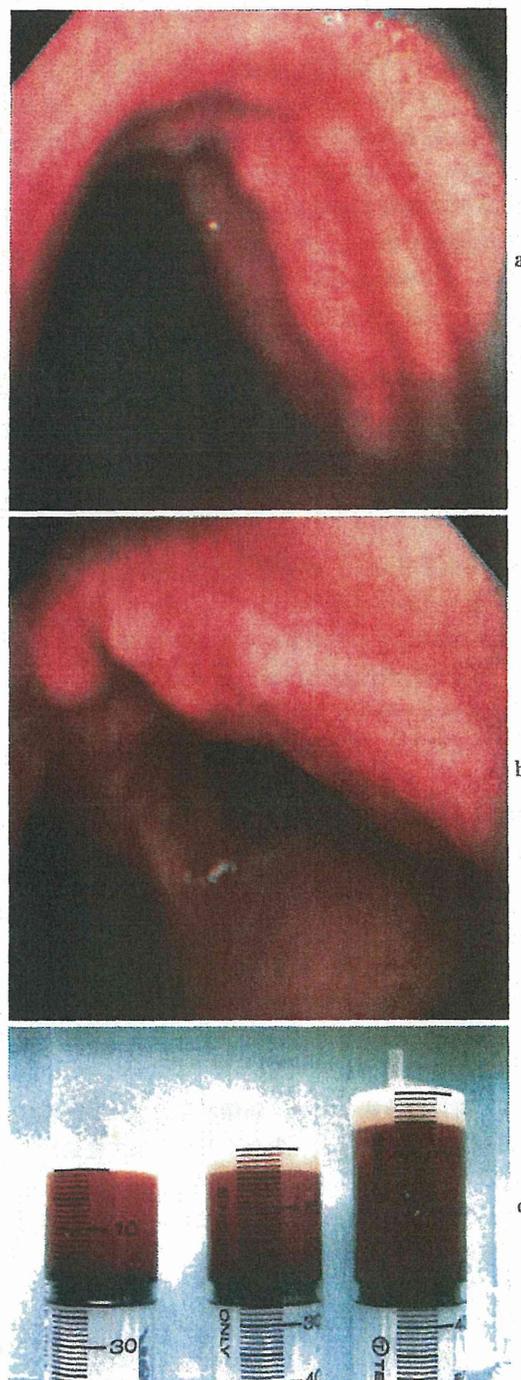


Figure 3. a, b: Bronchofiberscopic findings revealed multiple irregular nodules in the trachea and bilateral main bronchus. The nodules had arisen from the tracheal cartilage. c: Bronchoalveolar lavage fluid showed bloody fluid.

は推測している。退院後、約2年間経過観察を行ったが、全く再発は認めていない。

考 察

TOの病因は、慢性感染、炎症、外傷、アミロイドーシス、珪肺症など様々な推測はされているものの、明らかではない⁶。胸部単純X線では異常所見が認められないことが多い⁴。稀な疾患とされるが、2013年にJindalらは、1000例の気管支鏡検査を行った症例のうちTOは2~7例の頻度と報告しており⁶、剖検時や手術時の気管内挿管時、CT検診などで偶然発見される症例の報告も散見され⁴、正確な頻度は不明である。

咳嗽、喀痰、血痰、咯血、呼吸困難など症状は様々であるが、無症状である症例も少なくない^{5,7}。本例は、労作時呼吸困難と咯血を主訴とし、胸部CT所見や動脈血液ガス分析にて、PaO₂ 65.1 torrと低酸素血症を呈し、A-aDO₂ 36 torrと開大しているにもかかわらず肺機能検査にて%DLCOが上昇している点などから、当初はびまん性肺胞出血を疑った。気管支肺胞洗浄液も血性で肺胞出血に矛盾しない所見であった。TOは、気管支鏡による特徴的な内腔所見やCT所見からも診断は可能とされており^{8,9}、本例も特徴的な内腔所見と胸部CTで認められた気管の変形と、内腔に鋸歯状に突出した石灰化病変所見からTOと診断した。

びまん性肺胞出血をきたす疾患は、血管炎、全身性エリテマトーデスをはじめとした膠原病や、Goodpasture症候群、出血性素因、移植後拒絶反応、肺感染症、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS)、特発性肺血鉄症、心原性肺水腫、薬剤性など様々な疾患が知られている¹⁰。本例の画像所見や気管支肺胞洗浄液所見は、びまん性肺胞出血に矛盾しないと考えられたが、臨床的、血清学的にびまん性肺胞出血をきたす疾患は否定的と考えられた。

本例は、特に無治療で症状、画像所見ともに自然軽快し、第10病日で退院となり、少なくとも外来で経過観察しえた約2年間は一度も血痰、咯血の再発は見られなかった。また入院時の抗核抗体は40倍であったが、経過観察中に膠原病の出現も認めていない。TOによる出血の原因は、病変部位の感染や潰瘍・びらん¹¹の報告があるものの、詳細は不明である。本例においては、気管支鏡でTOの病変部位からの出血は肉眼的には観察しえなかった。出血量の報告も様々であるが、300~400 mlの大量咯血を認めた症例の報告もある¹¹。本例の胸部CT所見は両肺の上葉優位の広がりを呈していることから、何らかのきっかけにより気道内病変部位からある程度の

量の出血が生じ、その吸い込み像があたかもびまん性肺胞出血と類似した画像所見、気管支肺胞洗浄液所見を呈したのではないかと推測している。

TOの治療は、無治療ないしは対症療法とする報告が多く^{4,9}、本例も無治療で軽快している。TOは一般的に良性疾患とされるが、その一方で悪性疾患の合併が知られている^{7,12}。本例も早期直腸癌の既往があったが、文献的にもTOと悪性疾患の因果関係は明らかにされていない¹²。本例はTOが原因と推測される気道内出血によって、臨床上記まん性肺胞出血と鑑別を要した。このような経過をたどったTOの報告は検索する限りなく、今後の症例蓄積のためにも重要な症例と考え、ここに報告した。

本論文の要旨は第163回日本呼吸器学会関東地方会 (2005年2月26日、東京)にて発表した。

REFERENCES

1. Wilks S. Ossific deposits on the larynx, trachea and bronchi. *Trans Pathol Soc Lond.* 1857;8:88.
2. Aschoff-Freiburg L. Uber Tracheopathia Osteoplastica. *Verh Dtsch Gesch Pathol.* 1910;14:125-127.
3. Secrest PG, Kendig TA, Beland AJ. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Am J Med.* 1964;36:815-818.
4. Ninagawa Y, Niimi T, Maeda H, et al. Two cases of tracheobronchopathia osteochondroplastica detected by mass screening with computed tomography. *J Jpn Soc Resp Endoscopy.* 2006;28:125-128.
5. Willms H, Wiechmann V, Sack U, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: A rare cause of chronic cough with haemoptysis. *Cough.* 2008;4:4.
6. Jindal S, Nath A, Neyaz Z, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica—a rare or an overlooked entity? *J Radiol Case Rep.* 2013;7:16-25.
7. Kawabe K, Ono H, Suruda T, et al. Four cases of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J Jpn Soc Resp Endoscopy.* 2004;26:526-530.
8. Bottles K, Nyberg DA, Clark M, et al. CT diagnosis of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J Comput Assist Tomogr.* 1983;7:324-327.
9. 吉村邦彦, 蝶名林直彦, 中田絃一郎, ほか. Tracheobronchopathia Osteochondroplasticaの1症例. *日胸疾会誌.* 1985;23:1464-1471.
10. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010;137:1164-1171.
11. Tatar D, Senol G, Demir A, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: four cases. *Chin Med J.* 2012;125:2942-2944.
12. 的野 晋, 田中寿明, 森 直樹, ほか. 気管気管支軟骨形成症に合併した食道癌. *日消外会誌.* 2012;45:923-929.

A Case of Tracheobronchopathia Osteochondroplastica with Hemoptysis That Was Differentially Diagnosed from Diffuse Alveolar Hemorrhage

Zen Isobe^{1,2}; Shinichi Sasaki³; Masahiko Kanbe²;
Tomohiro Aizawa²; Kenichirou Hara²; Toshitaka Maeno²

ABSTRACT — *Background.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica (TO) is a rare disorder. In some cases, symptoms can include bloody sputum and hemoptysis. *Cases.* Patient was a 59-year-old man. The chief complaints were dyspnea on effort and mild hemoptysis. Chest CT films demonstrated bilateral diffuse consolidation and a characteristic pattern of calcified nodules arising from the anterior and lateral aspects of the inner tracheal wall. Bronchofiberscopic findings revealed multiple irregular nodules in the trachea and bilateral main bronchi. The nodules had arisen from the tracheal cartilage. In addition, bronchoalveolar lavage fluid (right B⁴a) showed bloody fluid. We made a diagnosis of TO, based on characteristic CT and bronchofiberscopic findings. The etiological event causing diffuse alveolar hemorrhage could not be identified. The symptoms and image findings improved over several days without treatment. Thus, we assumed that TO might cause hemoptysis and aspiration of hemoptysis into the lungs shows CT findings such as bilateral diffuse consolidation mimicking “diffuse alveolar hemorrhage”. *Conclusion.* We report a rare case of TO with hemoptysis that was differentially diagnosed from diffuse alveolar hemorrhage.

(JJSRE. 2014;36:73-77)

KEY WORDS — Tracheobronchopathia osteochondroplastica, Hemoptysis, Diffuse alveolar hemorrhage

¹Isobe Clinic, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Gunma University School of Medicine, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Juntendo Urayasu Hospital, Japan.

Received July 24, 2013; accepted August 18, 2013.

セラピューティック・リサーチ

THERAPEUTIC RESEARCH

2013年6月20日発行 vol. 34 no. 6 別刷

[国際文献略号: *Ther. Res.*]

 ライフサイエンス出版

TEL(03)3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

● 一般演題Ⅲ-1

経気管支洗浄液で *Nocardia wallacei* が検出され、 ST 合剤投与で軽快した気管支拡張症の1例

南條友央太¹⁾ 佐々木信一¹⁾ 松野 圭¹⁾ 石森 絢子¹⁾ 牧野文彦¹⁾
吉岡正剛¹⁾ 吉岡泰子¹⁾ 富永 滋¹⁾ 山口哲生²⁾

1 症 例

患者：70歳，女性。主訴：慢性咳嗽。既往歴：肺浸潤(1945年)，左卵巣嚢腫切除(2001年)，発作性上室性頻拍(2002年12月～)。喫煙歴：なし。ペット飼育歴：なし。粉塵吸入歴：なし。現病歴：2002年1月より断続的に持続する咳嗽を主訴に，2002年9月に大学病院受診。胸部X線で左上肺野に気管支拡張を伴う浸潤影を指摘され，クラリスロマイシン(CAM)を2週間使用し症状は改善したが，12月になり左上肺野に新しい陰影が出現。翌2003年1月に非結核性抗酸菌症を疑い気管支鏡で擦過と洗浄を施行したが有意菌は認めなかった。2005年2月に左上肺野陰影の悪化と咳嗽の増悪を認め，喀痰培養を繰り返されたがやはり有意菌は認められなかった。その後も，年1～2回程度の増悪と抗生剤による軽快を繰り返していた。2009年2月に咳嗽再燃で胸部CTを施行。両側に粒状影を認め，左側優位に気管支拡張像と浸潤影も認めた。CAMを開始されたが無効で，レボフロキサシン(LVFX)に変更し症状の改善を認めた。2009年12月には喀痰培養でノカルジア様の菌が検出されたため，ミノサイクリンで2週間加療したところ症状は改善した。以降も咳嗽の増悪と軽快を繰り返していたが，2010年6月に喘鳴が聴取され，呼気NO検査でNOの上昇が認められたため，気道過敏を疑いブデソニド吸入が開始された。吸入開始後，咳嗽は軽度改善したものの，2011年10月胸部X線で左上肺野の陰影の増悪を認め，本人の希望もあり当院紹介受診となった。

初診時現症：体温：37.4℃，聴診上，左上肺野背側で軽度の coarse crackles を聴取する。その他異常所見なし。

初診時検査所見：初診時の胸部X線所見では，左中肺野を中心に浸潤影と気管支拡張を認めた。胸部CTでは，両側に粒状影を認め，左側優位に気管支拡張像と浸潤影を認めている(図1)。血液検査所見は，特記すべき異常値を認めなかった。

2 臨床経過

気管支鏡検査を施行し，左B3より回収した気管支洗浄液の培養よりノカルジア属菌が検出され，千葉大学真菌医学研究センターに依頼したところ，*Nocardia wallacei* と同定された。LVFXで加療したが無効で，ガレノキサシンに変更したが，左中肺野の浸潤影の増悪が進行したため，ST合剤へ再度変更したところ，左肺浸潤影と咳嗽の改善を認め，胸部CTでも改善が

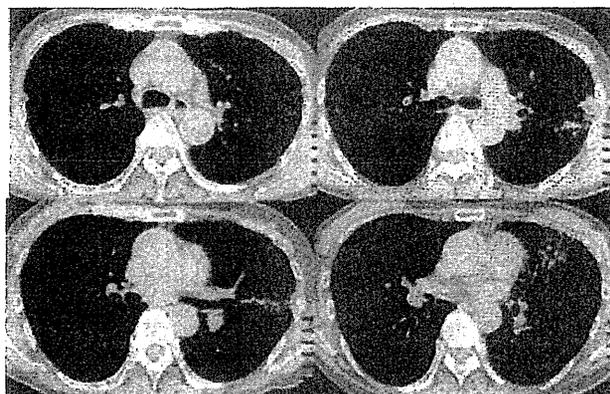


図1 初診時胸部CT所見

¹⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科 ²⁾ JR東京総合病院呼吸器内科