

Nodular bronchiectasis 型肺 *Mycobacterium avium* complex 症

—2 症例の切除肺病理所見—

¹奥村 昌夫 ²岩井 和郎 ¹尾形 英雄 ¹水谷 清二
¹吉森 浩三 ²伊藤 邦彦 ³中島 由槻 ⁴工藤 翔二

要旨：胸部 CT 上、小葉中心性の小結節の集簇と気管支拡張症、すなわち Nodular bronchiectasis (NB) を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症 2 症例の病理組織学的所見を検討した。切除肺標本は呼吸細気管支周囲の肺胞領域に、リンパ球浸潤を伴った類上皮細胞肉芽腫からなる肉芽腫性細気管支炎を呈していた。末梢から中枢側の気管支壁にかけても同様にリンパ球浸潤を伴った類上皮細胞肉芽腫が形成されており、ところによっては気管支腔内に肉芽腫がポリープ状に発育し、その末梢肺胞領域の一部には過膨張の所見が認められた。気管支病変は末梢から中枢側の気管支に沿って進展し、平滑筋の萎縮、消失を伴い、その結果として気管支拡張症を形成するものと思われた。その他今回の症例では、ほぼ小葉大の非乾酪性組織球性肉芽腫を形成している所見もみられた。また類上皮細胞肉芽腫が小葉間隔壁のリンパ管腔内や肺門リンパ節にも認められ、リンパ行性進展も示しうることが考えられた。

キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex 症、Nodular bronchiectasis、肉芽腫性細気管支肺炎、肉芽腫性細気管支炎

緒 言

非結核性抗酸菌症の症例数は、国立療養所入院患者での統計では¹⁾増加傾向を示し、1997 年では結核患者に対する割合は 18.8% になったとされ、また厚生労働省による平成 12 年度の新規登録結核患者の統計では、結核患者の 12.7% に非結核性抗酸菌症の新発生があったとされている。非結核性抗酸菌症は肺結核症に比して弱毒の菌であり、発病しても通常進展は遅いが、その反面有効な治療薬が少ないために、対応に問題が多い疾患となっている。なかでも最も多い肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (以下、肺 MAC 症) は、X 線所見上肺結核症と類似した所見を呈し、上肺野の空洞に散布巣を伴う所見を呈することが多く (結核類似空洞型)、肺結核症との鑑別が困難であり、組織学的にも両疾患の所見は類似性が高く、その識別が問題とされてきた。また内科的治療に難渋し、手術の対象になるのも結核類似空洞型が多く、病理学的

研究はそのような例の観察に基づくものが主であった。

しかし、最近では診断技術の進歩や検診受診機会の増加などの理由により、主に中葉、舌区に胸膜直下の小結節の集簇と灌流気管支壁の肥厚、拡張を特徴とする気管支病変を主体とする型 (Nodular bronchiectasis 型、以下 NB 型と略す) の存在が臨床的に注目され²⁾³⁾、その症例数の増加がことに中高年女性で目立つようになった。しかしその病理所見は、外科手術の対象になることが稀なため、5 例の切除肺を対象にし画像所見との対比を目的とした Fujita らの報告⁴⁾があるのみで、まだ十分とは言えない。今回われわれは、この NB 型肺 MAC 症の切除肺を集め、少数ながらその病理組織所見を肺結核症との対比を念頭におきながら観察する機会を得たので、その結果を報告する。

対象と方法

1990 年から 1999 年までの結核予防会複十字病院にお

¹結核予防会複十字病院呼吸器内科、²結核予防会結核研究所、³結核予防会複十字病院呼吸器外科、⁴日本医科大学第四内科

連絡先：奥村昌夫，結核予防会複十字病院呼吸器内科，〒204-8522 東京都清瀬市松山 3-1-24 (E-mail: masao-ok@zd5.so-net.ne.jp)

(Received 1 Apr. 2002/Accepted 13 Aug. 2002)

いて、肺切除術を施行した肺 MAC 症は20例であった。その多くは胸部 X 線上結核類似の上肺野空洞型であったが、その中で中下肺野に主病変を有する例は5例で、中葉症候群を呈した例が2例、結核腫類似に孤立円形陰影を呈したものが1例で、残り2例が小葉中心性の小結節影が気管支拡張を伴ってみられた。画像上中葉の無気肺を主とする中葉症候群の症例の所見と成因については別報にまとめるとして、残りの NB 型に相当すると思われる2症例についてその病理学的所見を検討した。

肺はホルマリン注入固定されて保存されていたもので、肉眼所見の観察を行った後、組織標本はパラフィン切片について HE 染色、弾性繊維染色および抗酸菌染色を行い観察した。

症 例

症例 1: 47 歳男性。以前から湿性咳嗽を繰り返しており、検診にて胸部異常影を指摘されて来院。既往歴は 36~37 歳時に、肺炎にて 3 回入院歴があった。これらが肺 MAC 症によるものであったか詳細は不明である。

入院時身体所見では、呼吸音正常。その他特記すべき所見は認められず。入院時検査所見でも Hb が 12.8 g/dl と軽度貧血を認める以外には、特に異常を認めていない。ツベルクリン皮内反応は陽性。画像所見 (Fig. 1) では右中葉胸膜直下に径数ミリ程度の小葉中心性小結節の集簇が散在し、一部その癒合した所見がみられた。また病巣中枢側では灌注気管支と思われる小気管支の壁肥厚と蛇腹状拡張とが認められた。

症例 2: 36 歳女性。血痰を主訴に来院。20 歳時に副鼻腔炎を指摘されたことがあり。入院時身体所見、検査所見ともに特記すべき所見なし。ツベルクリン皮内反応陰性。画像所見 (Fig. 2) では、症例 1 同様に右下葉胸膜直下に小葉中心性の小結節の集簇と一部その癒合した所見、また灌注気管支の壁肥厚と拡張を認めた。

2 例とも、喀痰塗抹検査にて 3 回陽性、さらに DNA プローブ法にて MAC と同定された。各種の化学療法を施行するも排菌持続し、画像上でも悪化が認められたために肺切除術が施行された、活動性の症例である。

病 理 所 見

軽度で初期のものと思われる肺病変は呼吸細気管支領域に発現しており、細胞浸潤ないし肉芽腫性の変化が細気管支から肺泡道を中心にしてみられる (Fig. 3)。肺泡内浮腫や著明な毛細血管拡張はみられず、滲出性細気管支炎ではなく肉芽腫性細気管支炎の像を示している。肉芽腫のやや大きいものは中心乾酪化を示し、正常肺から明確に境されるようになり、数個癒合して葡萄の房状に呼吸細気管支に連なるものもみられる (Fig. 4)。CT 上

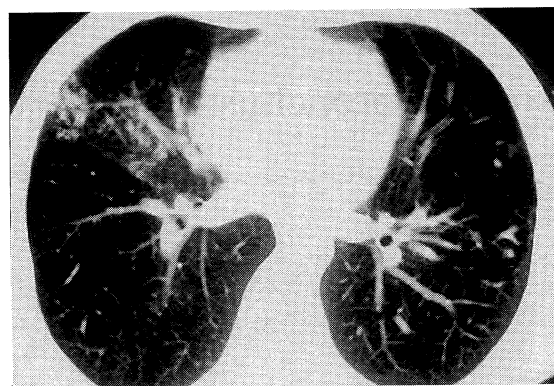


Fig. 1 Chest CT Findings of Case 1 on admission, showing centilobular nodules and collapse of the right middle lobe.



Fig. 2 Chest CT Findings of Case 2 on admission, showing 'nodular bronchiectasis'-type lesions.

での小葉中心性小結節状陰影に相当する病理所見と思われた。拡がりや線維化の程度などに多少の差はあったが、2 例ともほぼ同様の所見を示し、孤立性被包乾酪巣や空洞形成は認めなかった。

細気管支から小気管支にかけては、しばしば類上皮細胞肉芽腫が気管支壁内あるいは壁周囲結合織内に形成されて強いリンパ球浸潤を伴い、ところによっては上皮剥離や潰瘍化をきたしているのがみられた (Fig. 5)。より末梢の膜性細気管支レベルでは、上皮直下に肉芽腫性病変がみられ、正常繊毛上皮と基底膜の間を押し広げるように形成されている所見もみられ (Fig. 6)、気管支腔側から細気管支粘膜上皮を介して菌感染が起こったことを示唆する所見と考えられた。小気管支壁の肉芽腫性変化は、時に気管支腔内にポリープ状に発育し (Fig. 7)、

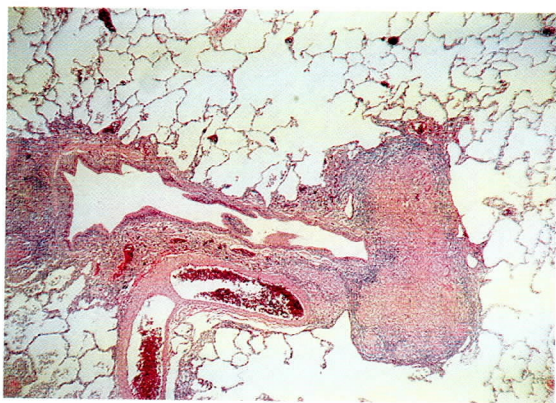


Fig. 3 Bronchiolar pneumonia in the area of the respiratory bronchiole. 8×, HE stain.

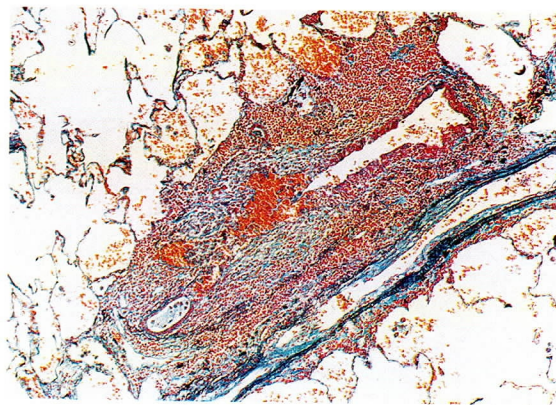


Fig. 6 Epithelioid cell granulomas formed between ciliated epithelium and epithelial basement membrane. 10×, elastica Masson stain.

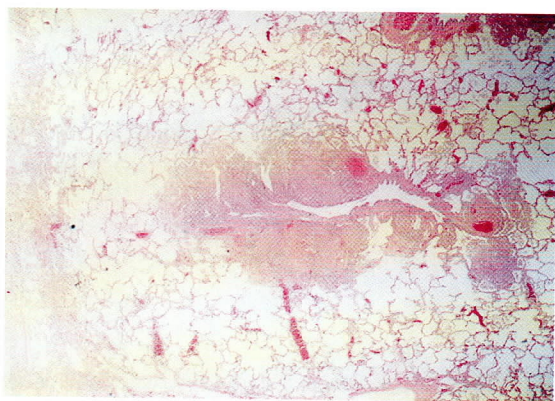


Fig. 4 Epithelioid cell granulomas in the area of the respiratory bronchiole, corresponding to centrilobular nodules on Chest CT. 5×, HE stain.

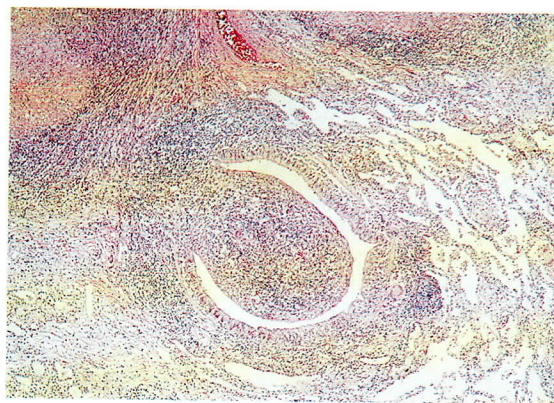


Fig. 7 Polypoid protrusion of granulation tissue into the bronchial lumen. 16×, HE stain.

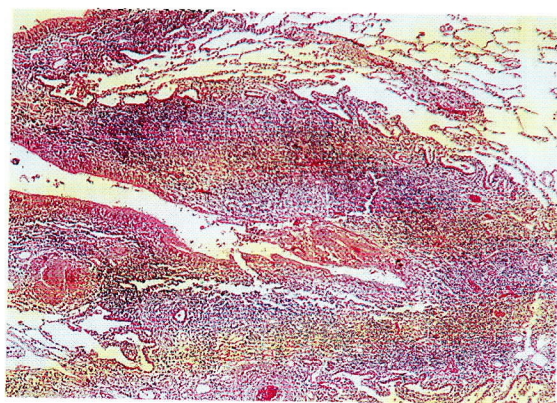


Fig. 5 Lymphocytic infiltration with ulceration in the bronchiolar wall. 10×, HE stain.

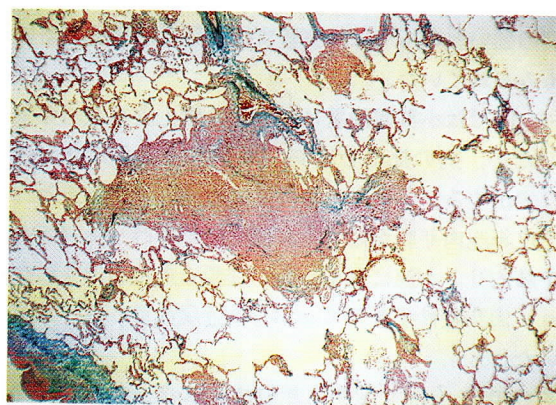


Fig. 8 Emphysematous alveoli observed surrounding the affected bronchiolar wall. 10×, elastica Masson stain.

内腔の狭窄・閉塞の所見を呈しており (Fig. 8), このような場所ではその領域肺に限局性の肺泡過膨張の所見が認められた。細気管支壁の肉芽腫性変化の範囲は広いが、結核でみられるような気管支壁全層の乾酪化が気管支腔

内乾酪壊死物質充満を伴った、閉塞性乾酪性気管支病変の所見は、この症例ではみられなかった。

より中枢側の気管支にも、リンパ球浸潤を伴った類上皮細胞肉芽腫の形成が軽度ながらみられ (Fig. 9), 細胞

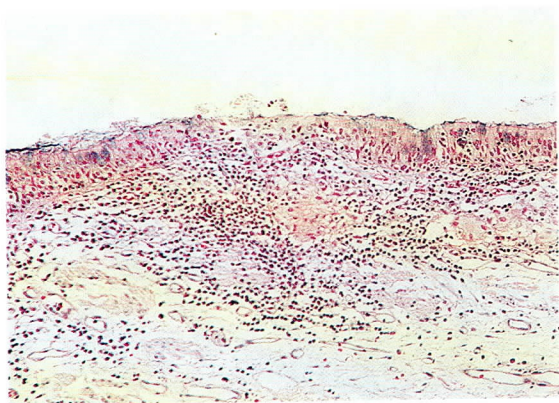


Fig. 9 Epithelioid cell granulomas with lymphocytic infiltrations in the central bronchus. 40 $\times$, HE stain.

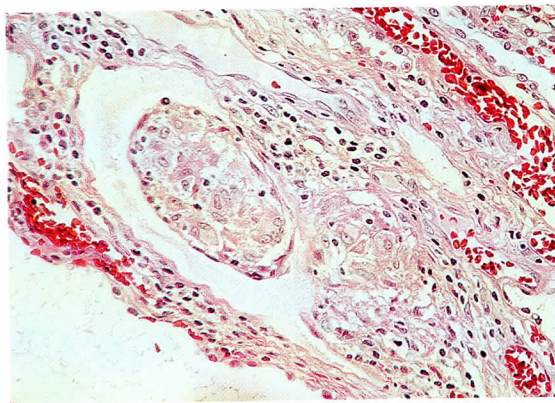


Fig. 11 Epithelioid cell granulomas protruding into the lymphatic vessels in the interlobular septum. 80 $\times$, HE stain.

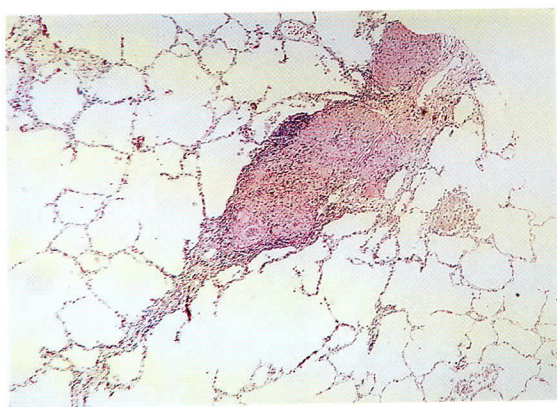


Fig. 10 Epithelioid cell granulomas developed in the interlobular connective tissue. 25 $\times$, HE stain.

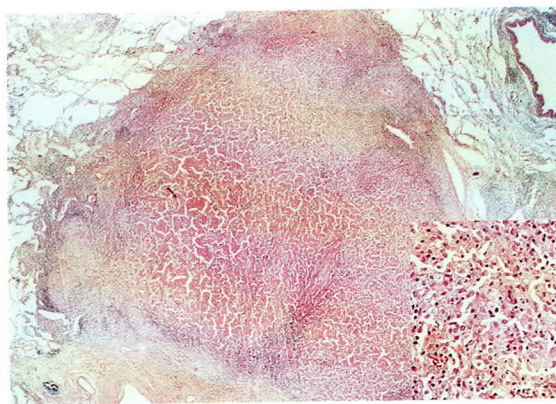


Fig. 12 A large non-caseating histiocytic granuloma (5 $\times$, HE stain), and high magnification of central portion of the granuloma (25 $\times$, HE stain), showing histiocytic cell proliferation without central caseous necrosis.

浸潤の強いところでは、気管支壁内平滑筋細胞の萎縮消失もみられていた。

Fig. 10では小葉間隔壁にみられた類上皮細胞肉芽腫を示したが、別の部位ではFig. 11にみるようにリンパ管内に突出する、おそらくその壁に形成されたと思われる類上皮細胞肉芽腫が認められた。また肺門リンパ節と胸膜下肺内リンパ節にも少数ながら類上皮細胞肉芽腫がみられ、肉芽腫性病変のリンパ行性進展の可能性が示されていた。

その他径1 cmを超える比較的大きな、非乾酪性の組織球性肉芽腫 (Fig. 12) が、定型的類上皮細胞肉芽腫とともに1カ所認められた。肉芽腫内の抗酸菌染色は陰性であったが、混合感染を思わせる他の所見は全くなく、MACによる非壊死性肉芽腫としてよいと思われた。

考 察

非結核性抗酸菌症は肺結核症類似の病態を呈し、肺結核症との鑑別が臨床的にも病理学的にも問題とされてきた。

しかし、山本⁵⁾らは、非結核性抗酸菌症の中には、X線所見上で中下肺野散布型と表現できる症例があることを以前から指摘しており、下出⁶⁾らによって慢性気管支炎型と呼ばれていた。

1989年 Prince²⁾、1993年 Hartman³⁾らは、肺MAC症のCT所見の特徴は、散在する小結節性陰影と気管支拡張とであり、中高年の基礎疾患のない女性に多くみられると報告した。1998年 Wallaceら⁷⁾はこれをNodular bronchiectasisと称して報告したが、わが国でかつて散布型ともされていた病態に対応するものと思われる。

Moore⁸⁾は、40例の非結核性抗酸菌症の中で、80%に気管支拡張を、70%に結節を認めたと報告し、気管支拡張症は肺MAC症の要因となるだけでなく、肺MAC症の進展に伴って出現する可能性が高いとしている。

田中⁹⁾¹⁰⁾らは、経時的なCT像の検討から、病変が胸膜直下の小結節の集簇の形態で発症し、ついで灌流気管支

方向と近接する胸膜方向へと進展して気管支拡張像や胸膜肥厚像を形成し、最終的に肺葉の虚脱を伴う嚢状の気管支拡張へと進展すると推定している。

このNB型病変の組織所見については、1999年始めてFujitaら⁴⁾が、5名の肺MAC症の切除肺の検討を行い、気管支に沿って広範な肉芽腫の形成があり、これらによる内腔を狭小化、気管支壁の潰瘍化やそれにつづく筋層の破壊などを認めて、これらが気管支拡張の成因であろうと述べている。蛇沢ら¹¹⁾も中葉舌区型11例と他肺葉型19例の所見を調べ、ほぼ同様の所見を記載している。今回われわれも、CT上NB型病影を示す肺MAC症を、切除肺の組織学的所見から検討し、以下のことを知った。

肺病変の形成過程としては（今回組織病変を記載した肺野病変が個体としての肺MAC症の初発病変か否かは明らかではない）、呼吸細気管支領域を中心として、小葉中心性の肉芽腫性細気管支肺炎が形成され、それに連なる細気管支壁の変化が著しいのが注目された。菌の気管支腔側から気管支上皮を介しての結果としての粘膜内肉芽腫形成が上皮直下にみられ、やがて上皮剥離や潰瘍化をきたしていた。また肉芽の気管支腔内へのポリープ状発育、内腔狭窄などがみられ、air trappingをきたして領域肺の気腫性変化の原因となりうると思われた。Kuboら¹²⁾の臨床的観察でも、肺MAC症患者の肺機能検査で閉塞性所見が認められたと報告しており、病理所見はそれを支持するものと思われた。なお結核性気管支病変では、細気管支壁の乾酪化と乾酪物質による気管支腔充填とを伴う閉塞性乾酪性気管支炎の存在が古くから記載されているが、今回の観察では乾酪壊死に乏しい肉芽腫性気管支炎のみが見られていた点は、NB型MACの気管支病変に特徴的といえるのかもしれない。なお気管支病変は末梢側から中枢側に至るまで、リンパ球浸潤が肉芽腫形成を伴って広範に認められ、陳旧化したものでは、平滑筋の萎縮をきたして気管支拡張に進展しているものと思われた。肺MAC症切除肺組織の最も強いと思われる気管支病変において、リンパ球浸潤、類上皮細胞肉芽腫形成、上皮剥離・潰瘍形成、平滑筋萎縮の程度を活動性肺結核症のそれと比較したわれわれの別の研究¹³⁾では、肺MAC症に有意に多く気管支病変が形成されていた。

今回の観察例では、リンパ管の豊富な小葉間結合組織に沿った、あるいはリンパ管内の類上皮細胞肉芽腫の形成が、肺門や胸膜下のリンパ節内とともにみられ、MAC病変がリンパ行性にも進展しうることが示唆された。肺結核症では初感染時およびそれに引き続く時期に容易に、死亡前の免疫力の抵抗が減弱した個体でわずかに、肺門・縦隔リンパ節に乾酪化病変を認めるが、それ以外では時

に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めることがあるにすぎない¹⁴⁾。今回のわれわれの肺MAC症切除例では、全身状態は悪くない症例であるが、そのような例で小葉間結合組織内リンパ管内肉芽腫形成とリンパ節内肉芽腫などのリンパ行性進展形式を幾つかの箇所でも見たことは、肺MAC症患者の免疫状態が結核患者のそれと何らかの差異を持つためであることが疑われる。

われわれの別の報告で¹³⁾、肺MAC症21例と対照として排菌を続けている多剤耐性肺結核症で背景因子をそろえて比較したところ、肺MAC症では2例にリンパ節病変があり、リンパ管内肉芽腫が別の2例にみられた。対照の肺結核症ではみられなかったことから同様のことを裏付けられると思われる。

また肺結核症では通常みることのない¹⁵⁾、径1cm以上の非壊死性の組織球性肉芽腫が認められたが、小児のMAC症でらい腫に似た非壊死性組織球性肉芽腫がみられたとの報告¹⁶⁾¹⁷⁾や、成人の全身性MAC症例で多数の抗酸菌を貪食した組織球性肉芽腫がリンパ節や脾臓に形成されていたという報告¹⁸⁾などとの関連が問題となる。今後症例を重ねてその形成機序を分析する必要がある。ただし本例では、同一肺に中心乾酪化のある大小の定型的類上皮細胞肉芽腫もみられており、さらに検討が必要であると思われる。

このようなMAC病変形成における免疫学的背景についてはすでに多角的に幾つかの研究が報告されている。末梢血CD4⁺リンパ球数の低下、PPD刺激下での分裂能の低下がある¹⁹⁾、それには抑制性単球が関与していること²⁰⁾、リンパ球のPPD刺激下のIFN γ 産生低下がある²¹⁾などの観察がある。富岡ら²²⁾、佐藤ら²³⁾は培養食菌マクロファージ内での増殖は結核菌とMACと同等であるが、細胞障害性はMACのほうが明らかに少なく、またapoptosisを誘導するTNF α 刺激への対応は結核菌貪食マクロファージでは強いが、MAC貪食マクロファージでは抑制されていると報告している。それらがMAC症の病態にどのように関連しているのかは、今後さらに多くの研究の結果を待たねばならない問題であろう。

謝 辞

最後に組織写真の作成にあたりご協力いただいた結核研究所写真室の大竹岸次氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1999；74：377-384。
- 2) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Eng J Med. 1989；321：863-868。
- 3) Hartman TE, Swenson SJ, Williams DE: *Mycobacterium*

- avium-intracellulare* Complex: Evaluation with CT. Radiology. 1993; 187: 23-26.
- 4) Fujita J, Ohtuki Y, Suemitsu I, et al.: Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. Eur Respir J. 1999; 13: 535-540.
 - 5) 山本正彦: 我が国における非定型抗酸菌症の現状. 結核. 1985; 60: 495-501.
 - 6) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究. 日胸. 1980; 39: 866-878.
 - 7) Wallace RJ Jr., Zhang Y, Brown BA, et al.: Polyclonal *Mycobacterium avium* Complex Infections in Patients with Nodular Bronchiectasis. Am J Crit Care Med. 1998; 158: 1235-1244.
 - 8) Moore EH: Atypical Mycobacterium Infection in the Lung: CT Appearance. Radiology. 1993; 187: 777-782.
 - 9) 田中栄作: 非定型抗酸菌症の臨床像—肺感染症を中心に—. 「結核」, 第3版, 泉孝英, 網谷良一他編, 医学書院, 東京, 1998, 288-294.
 - 10) Tanaka E, Amitani R, Niimi A, et al.: Yield of Computed Tomography and Bronchoscopy for the Diagnosis of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Am J Crit Care Med. 1997; 155: 2041-2046.
 - 11) 蛇沢 晶, 田村厚久, 相良勇三, 他: 肺非定型(非結核性)抗酸菌症の病理—中葉舌区型 *Mycobacterium avium* complex を中心に. 日本胸部臨床. 2000; 59: 565-577.
 - 12) Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, et al.: Pulmonary Infections with *Mycobacterium avium-intracellulare* Leads to Air Trapping Distal to the Small Airways. Am J Crit Care Med. 1998; 158: 979-984.
 - 13) 奥村昌夫, 尾形英雄, 岩井和郎, 他: 当院における肺 MAC 症の臨床疫学的・病理学的検討—空洞例・非空洞例の比較検討. 結核. 2001; 76: 322.
 - 14) 岩崎龍郎: 改訂「結核の病理」, 結核予防会, 東京, 1997, 29-34.
 - 15) 隈部秀雄: 「肺結核症の X 線読影—第 IV 巻 慢性肺結核症」, 文光堂, 東京, 1955.
 - 16) 初鹿野浩: 非定型抗酸菌症. 小児外科・内科. 1973; 5: 1045-1053.
 - 17) 松島正視: 小児の非定型抗酸菌症 2. 全身感染その他. 小児科. 1982; 23: 1627-1640.
 - 18) Yamadori I, Motoi M, Doi K, et al.: Disseminated atypical mycobacteriosis. Acta Pathol Jpn. 1984; 34: 459-469.
 - 19) 原田泰子, 原田 進, 加治木章, 他: *M. avium* Complex 感染症の臨床疫学的側面. 結核. 1992; 67: 71-81.
 - 20) Tsuyuguchi I, Kawasumi H, Takashima T, et al.: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex induced suppression T-cell proliferation in vitro by regulation of monocyte accessory cell activity. Infect Immun. 1990; 58: 1369-1378.
 - 21) 友田恒一, 米田尚弘, 塚口勝男, 他: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症におけるリンパ球の PPD 抗原反応性について—IFN- γ 産生能を指標として. 結核. 1994; 69: 361-365.
 - 22) 富岡治明, 佐藤勝昌, 清水利明, 他: 非定型抗酸菌症の現状と将来—感染における生体防御機構. 結核. 1998; 73: 71-76.
 - 23) 佐藤勝昌, 富岡治明, 齊藤 肇: Interferon γ あるいは Tumor necrosis factor- α 処理マウス腹腔マクロファージにおける抗マイコバクテリア活性発現の様相の差違について. 結核. 1996; 71: 607-614.

Case Report

PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE
SHOWING NODULAR BRONCHIECTASIS

—Pathological Findings in Two Cases—

¹Masao OKUMURA, ²Kazuro IWAI, ¹Hideo OGATA, ¹Seiji MIZUTANI,
¹Kouzou YOSHIMORI, ²Kunihiko ITOH, ³Yutuki NAKAJIMA and ⁴Shouji KUDOH

Abstract Histopathological examinations were carried out on 2 cases of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease of nodular bronchiectasis (NB) type on radiograms. The removed lung specimens revealed histological findings of granulomatous bronchiolopneumonia, consisting of epithelioid cell granulomas with lymphocytic infiltrations without exudation in the alveolar areas surrounding the respiratory bronchiole. The central bronchiolar walls were also affected by epithelioid cell granulomas with lymphocytic infiltration, occasionally showing polypoid protrusion into the bronchiolar lumen accompanying emphysema in the peripheral alveolar area. Bronchial lesions seemed to progress from peripheral to central airway with consequent atrophy and disappearance of intramural smooth muscles, resulted in bronchioloectasis. These histological findings well correspond to radiographical 'nodular bronchiectasis'. Large histiocytic granulomas without caseous necrosis developed in some area, which are not usually found in tuberculosis lesions. Epithelioid cell granulomas were occasionally found in the hilar

lymph nodes as well as in the walls of lymphatic vessel in the pulmonary interlobular tissues, indicating intrapulmonary lymphatic spread of the mycobacteria.

Key words: *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease, Nodular bronchiectasis, Epithelioid cell granulomas, Granulomatous bronchiolopneumonia

Department of ¹Respiratory Medicine, Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²Research Institute of Tuberculosis, JATA, ³Thoracic Surgery, Fukujiji Hospital, JATA, ⁴The Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Correspondence to : Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: masao-ok@zd5.so-net.ne.jp)