

不明熱と左片麻痺を主症状として発症した 高齢者の粟粒結核症の剖検例

(粟粒結核症 / 細胞性免疫 / マクロファージ (M))

(平成10年度 第1回CPPC症例)

鳥井郁子¹⁾・森川 茂¹⁾
財津佳与子²⁾・塩野寛大²⁾・佐藤正人²⁾・五島 聡²⁾・清水保彦²⁾・志村西紀²⁾,
須山亜寿香²⁾・菅江 崇²⁾・田仲徹行²⁾・谷池正行²⁾・田村耕平²⁾,
高橋 仁²⁾・坪倉かおり²⁾・出口靖之²⁾

An Old Woman's Autopsy Case Died in Miliary Tuberculosis with Onset of Fever of Unknown Origin and Left Hemiplegia

(miliary tuberculosis / cellular immunity / macrophage(M))

Ikuko TORII¹⁾, Shigeru MORIKAWA¹⁾,
Kayoko ZAITSU²⁾, Kandai SHIONO²⁾, Masato SATO²⁾, Satoru GOTO²⁾, Yasuhiko SHIMIZU²⁾,
Nishiki SHIMURA²⁾, Asuka SUYAMA²⁾, Takashi SUGAE²⁾, Tetsuya TANAKA²⁾, Masayuki TANIKE²⁾,
Kohei TAMURA²⁾, Hitoshi TAKAHASHI²⁾, Kaori TSUBOKURA²⁾ and Yasuyuki DEGUCHI²⁾

For the men, *Mycobacterium tuberculosis* is one of the severe infectious disease among many fatal ones. Despite of the development of some effective drugs and the improvement of public welfare, prevalence of tuberculosis has been continuous threats for us. It is most likely that the recent prevalence of tuberculosis have been resulted from not only the bacterial toxicity but also the increase in immunocompromised or aged populations or careless response by medical workers. We have recently autopsied a case of miliary tuberculosis in an old woman. In this case, the patient could not be diagnosed before post mortem examinations. We think this is the important case for the prevention of mycobacterial diseases, because it revealed the difficulties of differential diagnosis in tuberculosis and pointed out our inappropriate understanding of the tuberculosis. In this report, we demonstrate some pathological characteristics of the tuberculosis in aged people, and discussed the mechanisms, by which bacterial systemic colonization have been performed, and other specificities in this case.

緒 言

ヒトに対し致命的な結果をもたらす感染症の中で、有効な治療薬の開発と社会生活の向上によりやがて根絶する疾患であろうと考えられていた結核が最近流行の兆しを示し、社会的問題となっている。結核再流行の根底には結核菌が持つ病原性の問題だけではなく、AIDS等に見られる宿主の問題や、結核は過去の病気とした我々の認識の甘さ、人口の高齢化といった社会的問題が広く絡んでいるように思われる。今回我々は高齢者にみられた粟粒結核症の一病理解剖例を経験した。患者は生前でもまた病理解剖肉眼所見でも結核

症の診断はつけられておらず、病理組織学的に初めて結核症の診断がついたもので、結核症に対する我々の認識を深める貴重な一例であった。このケースから明らかとなった最近の高齢者の結核症の特徴について病理組織学的に検討し、このケースの病像形成の機序や病型の特異性などについて考察を行った。

臨床経過

年齢・性 84才 女性
家族歴 大腸ポリープ (娘)
既往歴 以前より高血圧症のため内服治療を受けていたが、83才時労作時息切れ、全身倦怠感、食欲低下が強くなり当院第4内科を受診し、慢性腎不全の診断で透析治療を受けた。この時原因不明の熱発 (稽留熱) と

1) 病理学第一講座 Department of Pathology I
2) 医学部6年生 6th grade, School of Medicine

体重減少もあったが、腫瘍や膠原病を示唆する検査所見はなかった。一般細菌検査で中間尿、IVH管、動脈血はいずれも陰性であった。喀痰塗抹や培養による抗酸菌検査並びにツベルクリン検査は行われていなかった。

現病歴

主訴 左上下肢麻痺、不明熱

平成10年2月25日入浴後突然左上下肢の脱力が出現し、検査目的のため救急外来を受診した。受診時左上下肢に軽度の麻痺と左Babinski反射陽性の所見があり、緊急CT検査にて右放線冠に低吸収域を認め脳梗塞が疑われた。第3内科入院後、脳圧降下剤にて救急外来受診時にみられた左片麻痺は改善した。しかし入院後の頭部MRIで、左小脳半球、右側頭葉、右側脳室近傍白質、左頭頂葉に多発性にガドリニウム (Gd) で増強され周囲に浮腫を伴うround mass lesionが認められ、転移性脳腫瘍が疑われた。入院時より37度前後の熱発が続いていたが、3月6日には40度まで上昇、また炎症所見を反映してCRPの上昇も伴っていた。入院後9日目に熱発にたいしボルタレン座薬を投与したところ、翌日よりショック状態 (血圧40 - 50 / - mmHg, 顔面蒼白, 四肢冷汗, 口唇チアノーゼ) になり、3月10日までこの状態が続いた。そのため腎機能の増悪を来した。ひき続き肝機能障害も出現するようになり黄疸, 出血傾向がみられるようになった。またこのころから痙攣発作が1日3-4回出現するようになった。3月13日痙攣発作後呼吸停止, 心停止を来し、入院後16日の経過で死亡した。

入院時神経学的所見は、深部腱反射が両側とも軽度亢進し、左Babinski陽性、Chaddock陽性、項部硬直なし、Kernigh陰性であった。一般検血ではWBC 3,600/ μ l,

RBC 241万/ μ l, Hgb 7.0g/dl, Hct 21.1%, plt 7.7万/ μ l, ESR 88/130 mm, ANA(-), CH50 14.0U/ml, IgG 1,397 mg/dl, IgA 183mg/dl, IgM 82mg/dl, CEA 5.2ng/ml, AFP 2.0ng/ml, CA19-9 34U/ml, S.C.C. 77.0ng/ml
肝機能検査値は正常であった。

剖検所見

身長145cm, 体重40kg, 死後1時間の剖検である。皮膚に中等度の黄疸があり、両手背と両足背に浮腫を認めた。腹腔内には黄赤色混濁腹水が350ml貯溜していたが、肉眼的に腫瘍の形成や明らかな炎症の所見はなかった。大網は上方に挙上し一部で胆嚢との癒着があった。

気管周囲では、ソラマメ大以下に腫大した右傍気管リンパ節が広い範囲にわたり縦隔脂肪組織と癒着しそのうちのひとつの断面からは白色乾酪壊死物質が流出した (写真1-A)。組織学的には少数のラングハンス型 (ラ氏型) 巨細胞や類上皮細胞を含む線維性組織が乾酪壊死を取り囲む結核性肉芽腫の像であった (写真1-B)。チールニールセン染色は陰性であった。気管分岐部リンパ節, 両側肺門部リンパ節もそれぞれうずら卵大, 大豆大に腫大し, 乾酪壊死を伴わない結核性肉芽腫がみられた。両側胸腔内には赤色混濁胸水が左350ml, 右300ml貯溜しており, 胸膜の癒着は認められなかった。肺重量は左270g, 右365gで含気は保たれていたが, 肺内には粟粒大の白色結節が散布性に認められた (写真2-A)。組織学的には結核性肉芽腫の像であり, リンパ節と同様にラ氏型巨細胞や類上皮細胞の反応は乏しかった (写真2-B)。肺実質内に結核初感染巣に相当する石灰化病巣は見つからなかった。

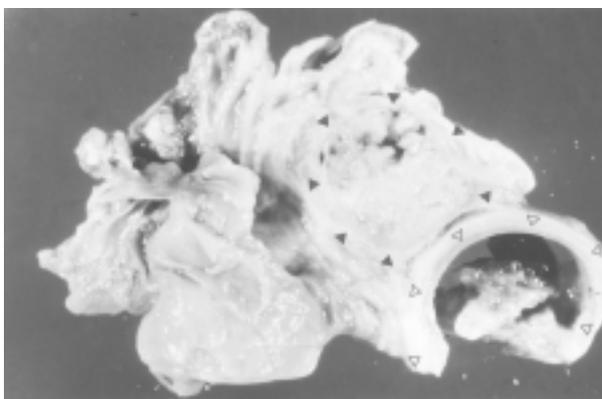


写真1-A: 右傍気管リンパ節断面 (固定後)
周囲の縦隔脂肪組織と癒着しソラマメ大に腫大する傍気管リンパ節 (で囲む部分) を認める。リンパ節内容は白色乾酪壊死物質である。
気管 (で囲む部分)。



写真1-B: 右傍気管リンパ節 (H.E.染色, 対物10倍)
壊死巣 (↑) とその周囲に少数のラ氏型巨細胞 (↑) や類上皮細胞が反応する肉芽腫である。

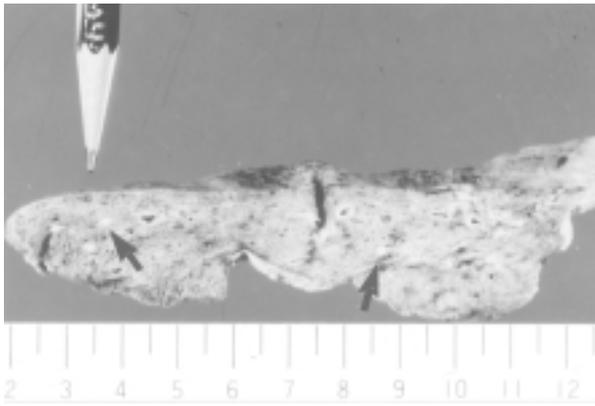


写真 2-A：肺断面（固定後）
両肺実質内に矢印に示すような粟粒大の白色結節が散在性に認められる。

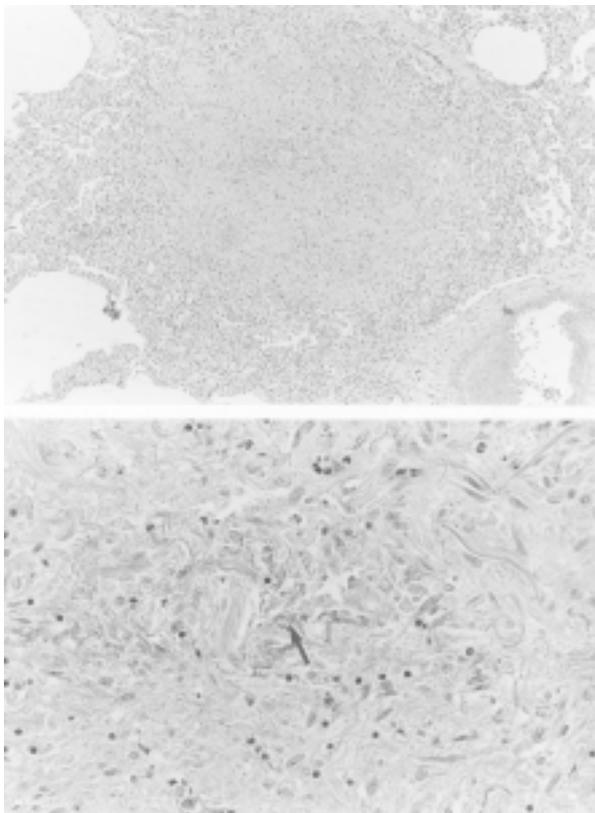


写真 2-B：肺粟粒大結節
上（H.E.染色，対物4倍）
下（H.E.染色，対物20倍）（同肉芽腫中心部の強拡大）
類上皮細胞やラ氏型巨細胞の反応に乏しい肉芽腫で，病巣中心には微小な滲出性変化（矢印）を伴う。

心重量は370gで心肥大を認めた。左室肉柱筋層内に小豆大の膿瘍様軟化巣を1ヶ，心筋内に粟粒大の微小軟化巣を少数散見し，僧帽弁に米粒大のverrucaを1ヶ認めた。組織学的に肉柱部軟化巣は，小型単核球，好中球を主とする滲出性・壊死性変化が強く周囲に弱い間葉系細胞の反応が認められ（写真3-A），壊死巣の細胞内にはチールニールセン染色で抗酸菌が検出され

た（写真3-B）。Verrucaや心筋内微小軟化巣も肉柱部と同様の組織像であり，心筋内の散在性病巣は肉芽腫性変化よりも滲出性変化が優位の結核病変であった。これ以外に心筋線維内には空胞変性の所見がみられたが，これらは血圧低下以後もたらされた組織変化も含まれているものと考えられる。

脳重量は1,140gで1時間後には60gの減少があり，また脳回転の平坦化があったこと，固定後断面で側脳室の軽度拡大があったことなど脳浮腫の状態を示していた。脳軟膜は軽度白濁を認めた。脳底動脈には動脈硬化の所見を認めた。固定後断面では，右頭頂葉正中側白質，右海馬白質，右尾状核，右後頭葉白質にいずれも小豆大で黄色調を帯び混濁した柔らかい結節性病変が認められた（写真4-A）。組織学的にこれらの結節は，滲出性変化を伴い不規則に広がる壊死巣と壊死周囲を取り囲むマクロファージ（M₁）や好中球，少数のラ氏型巨細胞よりなる滲出性変化優位の結核病巣であった（写真4-B）。肉眼的病変以外に顕微鏡的病変が散見されたことから，脳実質内には広範に結核病巣が散布されていたと考えられた。結核病巣周辺の細血管壁に炎症細胞浸潤を伴うフィブリノイド変性の所見が認められ，血管周囲には泡沫M₁を主体とする軟化巣の形成があった。これらは結核感染に伴う限局性の血管炎と二次的微小梗塞性変化と考えられた（写真4-C）。神経細胞は虚血性変化を反映し全般に核の濃染・萎縮の所見が認められた。

小豆大から粟粒大以下の播種性結核病巣は肝（1,100g），脾（200g），腎（90g，90g）はじめ諸臓器に認められた。また気管・肺の流域リンパ節だけではなく，肝門部，腸間膜リンパ節にも小豆大以下でほぼ大ききの揃った結核性リンパ節炎を認めた。

本症例を傍気管リンパ節を再燃性病巣としてこれをもとに全身に播種性に拡大した結核症とし，他の所見も加え病理解剖学的主要所見として以下にまとめた。

病理解剖主要所見

1. 全身性結核症

1) 急性結核性リンパ節炎

右傍気管 そらまめ大3ヶ及び小豆大以下約10ヶ分岐部（うずら卵大1ヶ）

肺門部（左 小豆大2ヶ 右大豆大1ヶ 米粒大2ヶ）

肝門部（米粒大 2ヶ）

腸管膜（米粒大散在）

2) 全身性播種性結核症

・脳

右前頭葉，右尾状核，両側海馬，右後頭葉，左頭

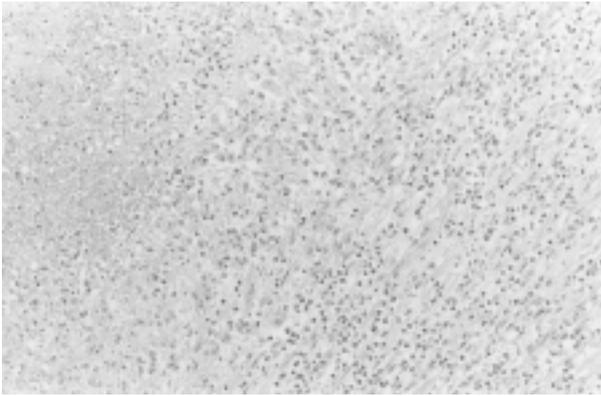


写真3-A：左室内柱筋層内の壊死巣 (H.E.染色, 対物 10倍)
左半部に見られるように小型単核球・好中球を主体とする滲出性・壊死性変化が強く壊死周囲には弱い間葉系細胞の反応が認められる。
ここではラ氏型巨細胞や類上皮細胞の反応はほとんど認められない。

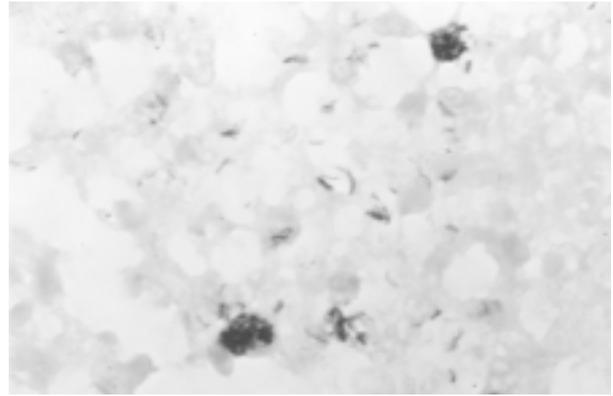


写真3-B：左室内柱筋層内の壊死巣 (Ziel-Neelsen染色, 対物 100倍)
同部にはZiel-Neelsen染色で好酸性に染色される結核菌が検出される。

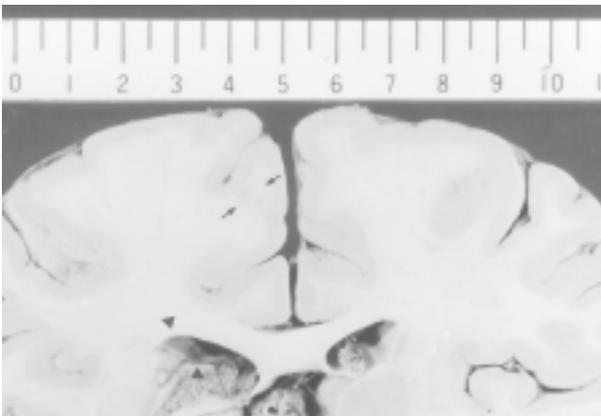


写真4-A：大脳矢状断 (固定後)
右頭頂葉白質に小豆大で黄白色調の境界不明な柔らかい結節を認める (↓)。側脳室は軽度拡大傾向を認める (▲)。

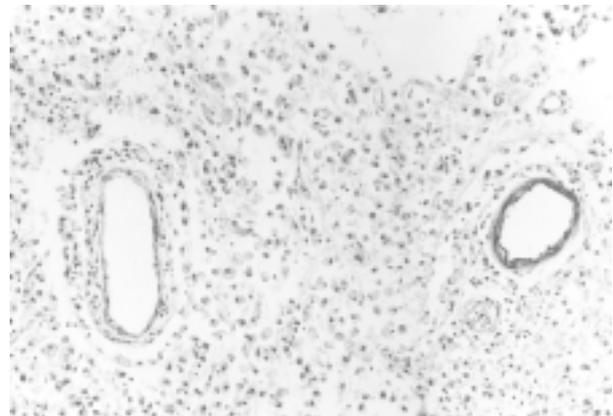


写真4-C：右大脳基底核部軟化巣 (H.E.染色, 対物10倍)
泡沫Mの集積と血管壁に壊死・変性所見を認める梗塞巣である。

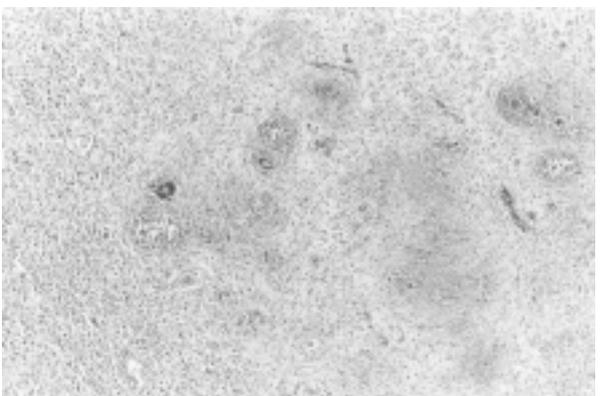


写真4-B：右頭頂葉白質 (写真4-Aの結節) (H.E.染色, 対物 4倍)
滲出性変化の強い境界不明瞭な軟化・壊死巣 (中央部) をとり囲んで少数の類上皮細胞やラ氏型巨細胞が反応する肉芽腫である。

頂葉小豆大各1ヶ及び顕微鏡的散在 (周囲に微小梗塞巣を伴う) (脳重量 1.140g)

脈絡叢 (左側脳室小豆大 1ヶ及び顕微鏡的散在)
小脳歯状核 (顕微鏡的)

脳軟膜 (顕微鏡的集ぞく)

- ・脾 (200g) (小豆大4ヶ・顕微鏡的)
- ・心 (370g) (左室腱索尖端) (小豆大1ヶ) 及び心筋内 (顕微鏡的)
- ・腎 (左90g 右90g) (右腎米粒大2ヶ及び両側顕微鏡的散在)
- ・肺 (左270g 右365g) (粟粒大以下少数及び顕微鏡的多数)
- ・肝 (1,110g) (粟粒大以下少数及び顕微鏡的多数)
- ・回腸 (回盲部より30cm口側米粒大2ヶ)
- ・膵 (120g) (顕微鏡的)

- ・甲状腺 (6.8g) (顕微鏡的)
- ・副腎 (左3.1g 右3.0g) (顕微鏡的)
- 2. 脊椎骨髄低形成 (高度) (網内系細胞増生を伴う) 及び限局性骨炎
- 3. 肝腫大並びに肝細胞萎縮・変性 (高度)
- 4. 全身性黄疸 (中等度)
- 5. 腎尿細管上皮変性

考 察

結核症は一般炎症とは異なり滲出性病変、増殖性病変、線維・硬化性病変といった組織学的に特徴的な3形態を示すことから特異性炎と呼ばれている¹⁾。そしてこの様な形態の特徴は結核症の病態・病型を反映するものでもある。一般に結核初感染直後に見られる滲出性反応は感染初期の急性期の反応で、結核菌とこれを貪食するMの間での殺菌と細胞内増殖の繰り返しにより成立するものである。この時期にはまだ結核菌に対する細胞性免疫が成立しておらず、病巣には著明な充血・浮腫が生じ、主に好中球やMといった急性期炎症細胞の集積と滲出性変化が認められる。その後結核菌に対する細胞性免疫が獲得されると、感作Tリンパ球により活性化されたMが類上皮細胞やラ氏型多核巨細胞となって中心部の乾酪壊死を取り囲み増殖性病変へ移行する。これが類上皮細胞肉芽腫を形成する時期に相当するものである。さらに時間が経過すると結核病変は線維成分が主体の組織に移行し、時に硝子化・石灰化を伴ない乾酪壊死も白亜化した硬化性病変へ移行する。本例における結核症の特徴として、多くの肉芽腫で増殖性反応の所見に乏しく、形態学的に類上皮細胞とみなすことのできる細胞が少なかったこと、これに対し左室肉柱部に代表されるように広範な壊死巣を囲み周囲に変性の強いMや好中球の反応と滲出物貯溜が目立ついわゆる滲出性反応優位の病巣が多くみられたことが挙げられる。また傍気管リンパ節を除きいずれの結核病巣も小豆大以下のほぼ均一な大きさからなり、全身播種の形で散布していたこと、さらに滲出性変化の強い結核病巣に一致して、結核菌の同定が可能であったことなども特徴として挙げられる。これらの特徴は、本例の結核発症に腎不全や高齢による細胞性免疫能の低下あるいは細胞性免疫の不応(anergy)状態が重要な引き金となったことを示すものである。

一般に結核の感染は経気道的飛沫感染がほとんどで、吸入された結核菌が線毛上皮の乏しい呼吸細気管支まで入り込み肺胞Mに貪食されることによって成立する^{2,3)}。結核菌はM内で増殖しうる細胞内寄生体の代

表で、Mに貪食された結核菌はMのファゴゾームの破壊⁴⁾・ライソゾームの融合不全⁵⁾を引き起こすことにより殺菌を免れM内で増殖する。やがて菌の増殖により死滅したMから結核菌が気腔内へ放出されるが、血中や局所で新たに補充されたMが結核菌を再貪食し、菌とMの貪食・殺菌と増殖のサイクルが繰り返されるようになる。やがて菌貪食Mは肺の間質リンパ管から肺門や縦隔の流域リンパ節に移動し、ここで末梢循環を経てリンパ節に到達したTリンパ球を感作することで細胞性免疫が成立する⁶⁾。この様なリンパ節を含む初感染病巣を初期変化群と呼び、初感染から直ちに発病に至る場合を一次結核症と呼ぶ。大抵の人はこの時期に発病することなく一生を送る。これに対し初期変化群並びに敗血症には至らない程度の菌血症により諸臓器に播種された菌による病巣が治癒せず、一定の期間をおいて内因性に再燃した状態が二次結核症である。二次結核症の発病を規定する要因に一定のものはないが、初期変化群の性状(初感染巣の大きさ、初感染巣から周辺肺への散布、リンパ行性播種の広がり)と治癒機転(肉芽腫形成と被包化、誘導気管支の閉塞)の程度さらにその後の免疫監視機構の状態や個体の栄養状態、ストレスなどが深く関与するものと考えられる。第三の発症機序として外来性再感染がある。これは内因性再燃とは異なり、一次結核症を経験した人が新たに経気道的に感染する場合をいう。内因性再燃も外来性再感染もともに宿主の免疫能低下が重要な因子であることに大きな違いはない。本例は84才と高齢であったことや全身に播種性にみられた結核肉芽腫に比べ傍気管リンパ節のものは大きくまた周囲軟部組織も巻き込む時間の経過したものであったことから、今回の結核発症機序として傍気管リンパ節が潜在性病巣となりこの部分に残存していた結核菌が宿主側の細胞性免疫能の低下に伴ない増殖を開始し、血行性に全身播種性に広がった内因性再燃性結核症あるいは晩期播種型粟粒結核症が考えられる。また肺内に大きな結核病巣はなくすべて播種性小病変であったことは、外来性再感染の可能性の低いことを示唆する所見と考えられる。

本症例は当初脳梗塞の診断で入院となりその後画像上、頭蓋内病変が多発性にあったこと、大腸ポリープ(一部高分化型腺癌)の既往があったことから転移性脳腫瘍が疑われていた。頭蓋内結核は結核性髄膜炎に合併することが多いといわれるが、必ずしも髄液検査で確定できるわけではなく、診断の難しい領域である。米村らは、頭蓋内結核病変のMRI像の治療に伴う推移を経時的にしらべ、典型的な頭蓋内結核腫の場合病

変の組織学的変化に相関したMRI像が認められたと報告している⁷⁾。しかし本症例のように頭蓋内結核病変の大きさが非常に小さく、また病理組織学的に明らかになったように、滲出性病変が主体で典型的な肉芽腫の形成のない場合は画像上診断を下すことは非常に困難であったと考えられる。今回のようなケースも含め、結核症に対しては全身所見や胸部レ線、喀痰培養、ツベルクリン反応などの基本的検査事項を慎重に進めていくことが確定診断をつける唯一の近道と考えられる。さらに中枢神経系結核症では血管炎による脳梗塞を呈するケースが多いとされている⁸⁾。本症例では滲出性結核病巣近傍の脳実質内で、細血管壁にフィブリノイド変性の所見がみられた。このような場合、血栓形成に伴う脳梗塞の症状が前面にでて臨床的に結核症として捕らえにくい結果を招き、診断の遅れる原因のひとつになったことも留意すべき点と考えられる。また今回の症例の初発症状のひとつであった左片麻痺は、結核に伴う限局性血管炎により右基底核部に形成された微小軟化巣のよるものであることが組織学的に確認された。

現在世界人口の3分の1に当たる19億人が結核の感染を受けており、その中から毎年800万人が結核を発病し、毎年300万人が結核で死亡していると推定されている⁹⁾。しかもこの蔓延の規模は年々拡大しつつある。日本においても戦後の近代的な結核対策の普及と社会経済的成功に支えられて順調に改善を見せてきた結核が、1980年以降先進国と同様に改善の減速を来している。近年我が国の結核疫学の特徴として、若年者の大部分が結核未感染なのに対し60才以上では大部分が結核既感染であり、結核感染状況からすると国民が2分極化しているという点が指摘されている。すなわち現在60才以上の結核既感染率は年齢と同率であるのに対し、20才では97%、30才では98%の人が結核未感染と推定される。従って糖尿病、腎不全、胃切除、ステロイド長期投与などの発病関連要因が重なる傾向にある中・高齢者に内因性再発の形で結核が発病し、これが未感染若年者に初感染の形で広がるといった感染パターンの可能性が懸念される。高齢者の肺結核は老人に伴う宿主側の要因により特有な臨床像を呈し¹⁰⁾、診断・治療に苦慮することが少なくない。特に診断上の問題として呼吸器症状として発見されることが一般成人より低く、他疾患の治療中に発見される例が多く¹¹⁾、また痴呆や脳梗塞後の麻痺などによる寝たきり老人の例では症状を訴えられないこと、咳や喀痰などの症状が既往の呼吸器疾患の症状に隠されることなどから発見が遅れる¹²⁾。また高齢者においては菌陽性肺

結核でも、9.4%でツ反が陰性化してくる¹³⁾。さらにこれに輪をかけて、初感染者発生後の接触者に対する医療従事者の意識の不十分さが、集団感染、院内感染という好ましくない感染のパターンを容易にしていることは現代の結核疫学にとって重要な問題である。

参考文献

- 1) 岩井和朗: 肺結核 現代病理学体系14A鼻腔 喉頭 肺・気管支・気管支I (中山書店) 348-368
- 2) Swartz R D, *et al* :Difference in uptake of mycobacteria by human monocytes, a role for complement. *Infect Immun* 56: 2223-2227, 1988
- 3) Dowling J F, *et al* :Surface protein A promotes attachment of mycobacterium tuberculosis to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4848-4852, 1995
- 4) Myrvic Q N, *et al* :Disruption of phagosomal membranes of normal alveolar macrophages by the H37Rv strain of mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 129: 322-328, 1984
- 5) Armstrong J A, *et al* :Phagosome-lysosome interaction in cultured macrophages infected with virulent tubercule bacilli. *J Exp Med* 142: 1-16, 1975
- 6) Daniel T M, *et al* :Immunology of tuberculosis in lung biology in health and disease Vol.66, Tuberculosis, a Comprehensive International Approach (ed by Lenfant C), P75-102, Marcel Dekker, New York, 1993
- 7) 米村公伸ら: MRIにて経過を追跡し得た頭蓋内結核腫の例 *臨床神経学*38(1): 32-37, 1998
- 8) 野崎博之ら: 中枢神経系結核, *日本臨床*56(12) 106-109, 1998
- 9) 森 亨ら: 結核の疫学的事項 *日本臨床*56(12):227-231, 1998
- 10) 青木正和: 肺結核症 高齢者の臨床像の特徴 成人との症状, 診断, 治療上の差異 *Geriatric Medicine* 32(3): 263-267, 1994
- 11) 長崎美弥子他: 超高齢者肺結核患者の現状とその問題点 細菌の5年間の90例について臨床的検討 *医療*46(7): 546-550, 1992
- 12) 佐々木結花他: 超高齢者肺結核の臨床的検討 *結核* 67(8): 545-548, 1992
- 13) 森 亨: ツベルクリン反応 (JATA BOOKS) p35, 結核予防会, 1995

(受付 1999年10月29日)