

病理の現場から

リスクファクターの異なる
粟粒結核の 2 剖検例櫻井 映子* 前田 侑里** 丹羽 義和** 今泉 和良**
石川 清仁*** 横井 豊治# 塚本 徹哉*

内 容 紹 介

結核とは結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex) による感染症である。本邦において、結核は戦後の衛生環境の改善と共に減少の一途をたどっていたが、1980 年代よりふたたび増加傾向にある感染症である。本稿では、背景の異なる 2 例の結核について病理解剖症例を報告する。1 例目は 70 代男性で、十二指腸乳頭部がん術後再発し、入院後、結核感染が判明し死亡に至った剖検例である。2 例目は発熱を主訴とした 70 代男性で、入院後に多発性筋炎と診断され、経過中に結核感染が判明し治療開始したものの、死亡に至った剖検例である。悪性腫瘍や膠原病を有する患者が結核を併発した症例を検討し、これら疾患と結核の関連を考察する。

は じ め に

本邦における結核罹患率は他の先進国と比較し依然として高く、厚生労働省によると、2018 年(平成 30 年)に新たに結核患者として登録されたのは 15,590 人で

あった¹⁾。潜在性結核の再活性化のリスクファクターとして、悪性腫瘍、糖尿病などの基礎疾患、副腎皮質ホルモンなどの薬物療法等があげられる²⁾。本稿では、吻合部膵管がん(1 例目)、多発性筋炎(2 例目)に併発した結核の剖検 2 例を提示し、病理学的検討および結核とリスクファクターについて考察する。

1. 症例 1

【患者】70 歳代、男性

【主訴】食思不振、全身倦怠感、腰痛悪化

【既往歴】腰痛症、高血圧、十二指腸乳頭部がん術後(9 年)

【生活歴】喫煙：20 本/日 16 年間、30 年前から禁煙

【身体所見】

身長 165 cm、体重 42.4 kg、体温：39.5℃、血圧：100/71 mmHg、呼吸数：20 回/分、脈拍：109 回/分、呼吸音：清、左右差なし

【血液生化学検査】

白血球数 9,400/ μ L、赤血球数 426 万/ μ L、血小板数 27.2 万/ μ L、総蛋白 5.9 g/dL、アルブミン 2.3 g/dL、Na 122 mmol/L、K 2.6 mmol/L、Cl 83 mmol/L、AST 264 U/L、ALT 140 U/L、クレアチニン 0.91 mg/dL、尿素窒素 16.1 mg/dL、CEA 12.5 ng/mL、CA19-9 7.1 U/mL、CRP 7.05 mg/dL

【臨床経過】

死亡半年前、腹部 CT にて主膵管拡張、多発肝腫瘍、多発肺結節を認めたが、十二指腸乳頭部がんから 9 年経過していることから、すぐには再発とは考えず経過

— Key words —

粟粒結核、リスクファクター、初期悪化、がん、膠原病

* Eiko Sakurai, Tetsuya Tsukamoto：藤田医科大学医学部病理診断学

** Yuri Maeda, Yoshikazu Niwa, Kazuyoshi Imaizumi：藤田医科大学医学部呼吸器内科学

*** Kiyohito Ishikawa：藤田医科大学病院医療の質・安全対策部感染対策室

Toyoharu Yokoi：津島市民病院病理診断科

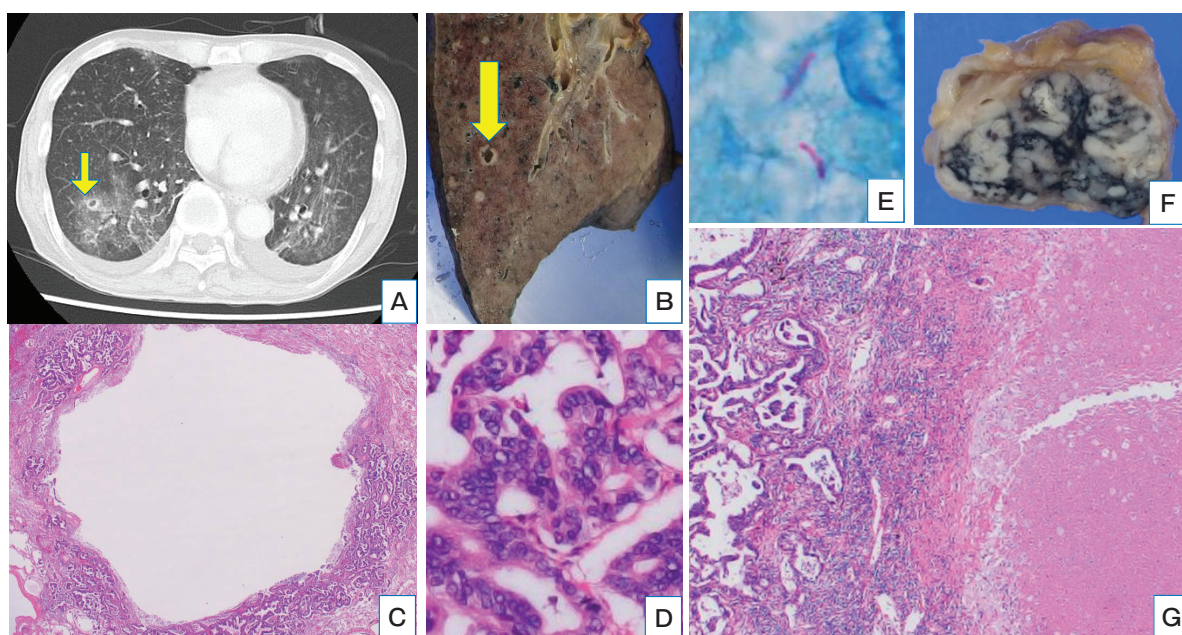


図1 症例1

(A)胸部CT。右下葉の空洞影とすりガラス影。(B)肺肉眼所見。CTで認められていた7 mm 大の空洞病変を認めた。(C)肺空洞病変組織所見。空洞形成を伴った転移巣(Hematoxylin-Eosin [HE]染色×25)。(D)腺がん組織像(拡大、HE染色×200)。(E) Ziehl-Neelsen 染色にて染色される抗酸菌(×1,000)。(F)胸部のリンパ節肉眼所見。炭粉沈着を伴う不規則な白色結節であった。(G)組織学的には広範な乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫と腺がんの転移が隣り合っていた(HE染色×40)。(筆者提供)

観察とした。死亡3週前に食思不振、腰痛悪化、弛張熱を認め、誤嚥性肺炎を疑い、セフトリアキソン、レボフロキサシンで入院加療した。入院8日目、CTにて両肺野に多数粒状影、すりガラス影、右下肺に7 mm 大の空洞影を認めた(図1A)。空洞影から結核が疑われ、検査を施行したところ、ガフキー5号、PCR陽性、尿抗酸菌塗抹試験陽性となり、粟粒結核と診断された。肝機能障害のため、リファンピシン、イソニアジドの2剤(この2剤は後日、感性であることを確認)で治療を開始した。一時状態は改善するも、入院11日目に呼吸状態が悪化し、胸部X線写真にて両肺野透過性低下を認めた。原因として、結核の初期悪化、薬剤性肺炎、急性呼吸窮迫症候群を鑑別にあげた。結核の初期悪化を第一に考え、ステロイドパルス療法を開始したが、入院後24日に死亡した。

1. 病理所見

(1)胸部所見

両肺に多数の白色小結節、右下葉にCTで確認された空洞病変を認めた(図1B)。白色結節は腺がんの転移であり、空洞病変も、チェックバルブ機構によって空洞を形成した腺がんの転移であった(図1C, D)。また類上皮肉芽腫を複数認め、中心部には乾酪壊死、辺縁にはLanghans型巨細胞がみられ、Ziehl-Neelsen

染色陽性の抗酸菌を認めた(図1E)。周囲肺組織は、肺胞内外の線維化、リンパ球浸潤、肺胞内肉芽がみられる含気に乏しい肺であり、結核治療の初期悪化による急性期びまん性肺胞障害が2週間経過し、器質化期びまん性肺胞障害に変遷した状態だったと推察される。胸部の腫大リンパ節は、乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫と腺がんの転移が隣接した状態であった(図1F, G)。(2)腹部所見

吻合部の臍体尾部内に灰白色の結節病変を認め、線維化を伴う腺がんがみられた。残臍吻合部に新たに発生した臍管がんと考えた。肝臓にも肺やリンパ節と同様に、がんと結核性病変が隣り合ってみられた。

2. 剖検診断

(1)二重がん

- ① 十二指腸乳頭部がん(高分化型管状腺がん)
 - ・臍頭十二指腸切除+残臍肝門部吻合後9年の状態
 - ・再発・転移なし
- ② 吻合部がん
 - ・臍管がん 中分化型管状腺がん
 - ・転移：肺(左610g, 右800g), 肝臓(1,080g)
 - ・リンパ節(傍大動脈弓リンパ節, 縦隔リンパ節3A, 右腕頭動脈外側リンパ節)

(2) 粟粒結核治療中の状態(肺, 肝臓, 脾臓, リンパ節)

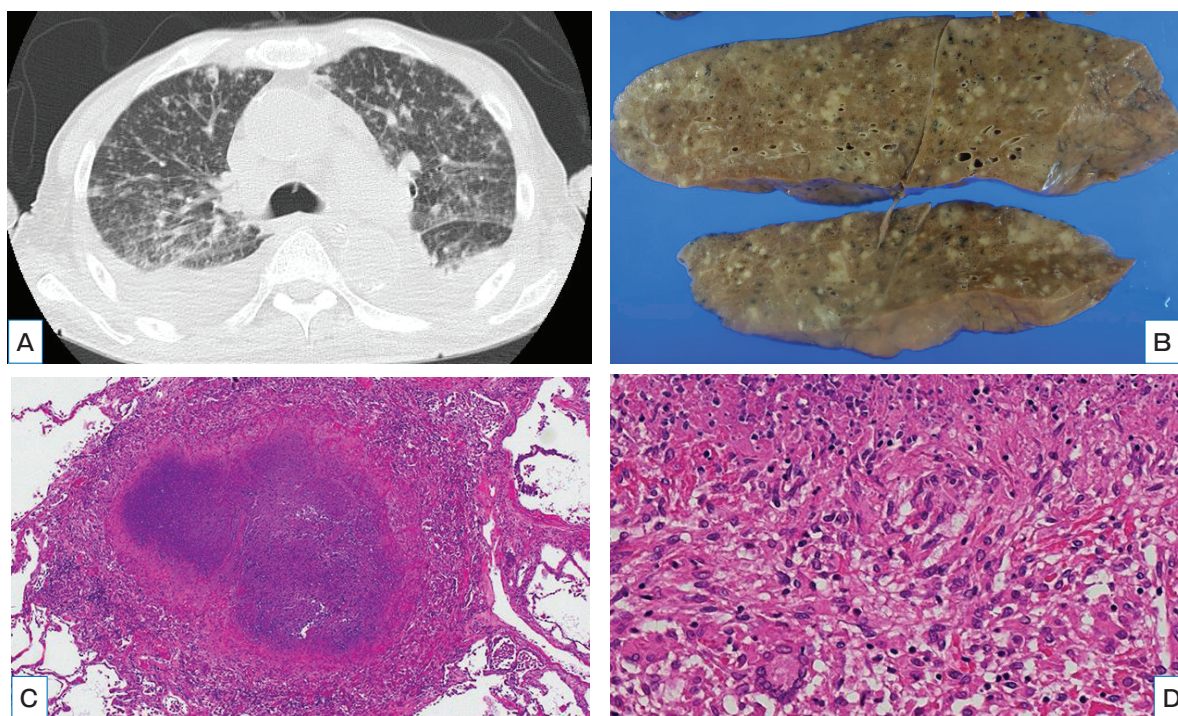


図2 症例2

(A)胸部CT。全肺野に散布性の陰影を認めた。(B)肺肉眼所見。肺野には大小のびまん性の白色結節を認めた。(C, D)肺組織所見。Langhans 巨細胞の出現を伴った肉芽腫と乾酪壊死がみられた(C: HE × 25, D: HE × 200)。

(筆者提供)

〔傍大動脈弓リンパ節，縦隔リンパ節3 A，右腕頭動脈外側リンパ節〕)

①初期悪化+びまん性肺胞障害(器質化期)

死因：吻合部瘻管がんと結核による全身状態不良，および，びまん性肺胞障害

Ⅱ. 症例 2

【患者】70歳代，男性

【主訴】発熱，筋原性酵素(CPK および CPK-MB)上昇，ミオグロビン上昇

【既往歴】腹部手術歴あり(詳細不明)

【生活歴】職業歴：清掃業，警備員

【身体所見】

体温：38.0℃，血圧：125/75 mmHg，呼吸数：22回/分，心拍数：120回/分，呼吸音：喘鳴著明，下肺野にてラ音，腹部：平坦，軟，圧痛なし，臍部からやや右寄りに拍動性腫瘤あり

【血液生化学検査】

白血球数 11,300/μL，赤血球数 431 万/μL，血小板数 20.7 万/μL，総蛋白 5.2 g/dL，アルブミン 1.7 g/dL，Na 125 mmol/L，K 4.7 mmol/L，Cl 92 mmol/L，AST 172 U/L，ALT 112 U/L，CPK 503 U/L，CPK-

MB 59.6 ng/mL，ミオグロビン 960.7 ng/mL，クレアチニン 0.44 mg/dL，尿素窒素 30.9 mg/dL，CRP 6.0 mg/dL，リウマトイド因子 <15 U/mL (基準値：15 U/mL 未満)，抗 Jo-1 抗体 116 U/mL (基準値：7.0 U/mL 未満)，抗 CCP 抗体 2.4 U/mL (基準値：4.5 U/mL)，NT-proBNP 2,253 pg/mL (基準値：125 pg/mL 以下)

1. 臨床経過

死亡2カ月前に全身状態不良，発熱のため近医受診。誤嚥性肺炎と診断され，スルバクタム，アンピシリンで加療されたが，CPK 上昇のため筋炎を疑い，死亡2週間前に藤田医科大学病院に転院した。上肢，下肢の近位筋筋力低下，筋原性酵素上昇，発熱，CRP 上昇，抗 Jo-1 抗体陽性が認められ，診断基準4項目を満たし，多発性筋炎と診断された。しかし誤嚥性肺炎の治療を優先し，セフトリアキソン，パズフロキサシンを開始した。状態の改善なく，真菌やサイトメガロウイルス感染も考慮し，ポリコナゾール，ガンシクロビルも追加されたが治療効果が乏しく，結核も考慮し検査した。ガフキー1号，PCR 陽性が判明し，CTにて全肺野に散布性陰影を認め(図2A)，抗結核薬を開始したが，死亡が確認された。

2. 剖検所見

(1) 胸部所見

肺野には大小のびまん性の結節(図2B)を認め、組織学的にはLanghans巨細胞の出現を伴った肉芽腫と乾酪壊死がみられた(図2C, D)。傍気管リンパ節も著明に腫大しており(3.2 × 1.2cm)、肺と同様の組織所見であった。

(2) 腹部所見

肝、脾、腎には、肉眼的には明らかな異常所見は観察されなかったが、組織学的には多数の乾酪壊死巣が確認された。右大腿部骨格筋や横隔膜では、正常の筋線維に混じて、不規則な萎縮を伴った細い筋線維が50%以上認められた。大動脈では、全体に高度の粥状硬化がみられ、腹部では大動脈瘤が観察された。

3. 剖検診断

(1) 粟粒結核

両肺下葉うっ血水腫(640 g, 720 g)、両側胸水(300 mL, 550 mL)を伴う、肝臓(1400 g)、脾臓(220 g)、腎臓(170 g, 150 g)、副腎、精巣、骨髓、リンパ節(傍気管、右腋窩)

(2) 急性左心不全

両肺うっ血水腫(640 g, 720 g)、両側胸水(300 mL, 550 mL)を伴う

(3) 動脈硬化症

腹部大動脈瘤(長さ12.5 cm × 横径7 cm) + 陳旧性血栓、陳旧性心筋梗塞、冠動脈粥状硬化、動脈硬化性腎梗塞

(4) 多発性筋炎

(5) 胃部分切除後状態

死因：結核の増悪と左心不全に起因する両肺うっ血水腫

Ⅲ. 考察

結核菌は長さ1~10 μm、幅0.2~0.7 μmの細長いグラム陽性桿菌である。脂質に富む厚い細胞壁をもつため、通常の染色法では染まりにくく、Ziehl-Neelsen法などの抗酸性染色法が用いられる。遅発育菌であり、固定培地上では10日前後で1回の分裂速度である。低酸素状態下では抗酸性の低下した短桿菌に変化し、長期に生存し潜伏を続け、乾酪病変内で生き続けることができる³⁾。

結核菌群には、結核菌、牛型結核菌、アフリカ型結核菌、ネズミ結核菌が含まれる。牛型結核菌の弱毒株がBCGワクチンに用いられる。結核菌属には、*Mycobacterium kansasii*、*M. marimum*、*M. avium*、*M.*

intracellulare、*M. xenopi*などの菌種がある⁴⁾。本邦では*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*などが原因となるものが抗酸菌陽性患者の10数%⁵⁾を占める。結核菌群を除いた抗酸菌による感染症は非結核性抗酸菌症(Nontuberculous mycobacteria症：NTM症)と呼ばれている⁶⁾。従来、非定型抗酸菌(Atypical mycobacteria)と呼ばれていたが、必ずしも意味が明確でないとして、近年はNTM症という名称が使用されている。*Mycobacterium avium* complex (MAC)症が全NTM症の80%を占めており、MAC症は厳密にはNTM症の一部である。菌種によって臨床経過、治療などが異なるため、菌種を決めることが重要である⁶⁾。

結核菌は気道から侵入し、胸膜直下の肺胞に定着して、肺胞マクロファージ中で増殖をくり返し、みずから侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る(初期原発巣)。結核菌を細胞内に含む一部のマクロファージは肺門リンパ節に移行する。初感染原発巣と肺門リンパ節病変は合わせて初期変化群と呼ばれる。マクロファージによって結核菌の抗原提示を受けたTリンパ球が特異的に感作され、免疫を獲得する。感作T細胞はインターフェロンγ(IFN-γ)を産生し、活性化マクロファージが病巣部分に集積する。組織学的には類上皮細胞肉芽腫となり、中心部は乾酪壊死巣となる。多くの場合、初期変化群はその後、被包化、線維化、石灰化などの過程をたどるため、発病には至らないと考えられている⁶⁾。しかし、一部の結核菌は被包乾酪巣の中で生きていとされる⁷⁾。粟粒結核とは、リンパ血行性に結核菌が散布された状態で、2つ以上の臓器に病変が生じた状態を指す⁶⁾。

結核菌の検査方法⁶⁾としては、ツベルクリン反応、培養、喀痰塗抹検査、IFN-γ遊離試験(IFN-γ release assay：IGRA)、遺伝子検査などがある。ツベルクリン反応は抗結核菌免疫成立を反映するものとして有用であるが、現感染か既感染かの判定には不能である。培養に関しては、本邦で古くから活用されている小川培地では1~2か月、米国で用いられているバクテック法では10日~2週間かかり、結核菌か非結核性抗酸菌かの判別はできない。しかし、培養では菌の生死がわかるほか、薬剤感受性検査に有用であり、新しい検査法が開発された昨今においても重要な検査である。

喀痰塗抹検査は、結核菌か非結核性抗酸菌かの鑑別や、菌の生死は鑑別できないが、感染性の診断ができ、結果が1時間程度で得られるのが利点である。IFN-γ遊離試験として、QuantiFERON-TB blood test⁸⁾(以

下、クオンティフェロンと略す), T-SPOT[®].TB (英国 Oxford Immunotec 社, 本検査は“T-SPOT”と呼称されることが多いが, T-SPOT.CMV という検査もあるため, 本稿では正式名称で記載する)⁹⁾が知られており, 感染者の血液を結核菌特異抗原 (ESAT-6 [6-kDa early secretory antigenic target], CFP-10 [10-kDa culture filtrate protein]) と共に培養することにより, 血液中の感作 T リンパ球が産生した IFN- γ を測定する。ESAT-6, CFP-10 は牛型菌 (BCG 菌) や NTM 症の代表である *M. avium*, *M. intracellulare* には存在しないため, BCG ワクチン接種歴や非結核抗酸菌症の影響を受けない。クオンティフェロンは IFN- γ 量を, T-SPOT[®].TB は IFN- γ を生産する細胞数を測定する¹⁰⁾。

核酸 (RNA または DNA) を用いた検査法で汎用されているものにポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法があげられる。非常に少量の菌でも検出でき, 数時間で菌種の同定も可能である。生菌と死菌が同様に検出され, 菌数の多少にかかわらず陽性と判定されるため感度的には優れているが, 感染性の診断には不確実である。また, 最近開発された RFLP (restriction fragment length polymorphism) 解析は, 感染者から分離した結核菌 DNA を制限酵素で切断後, 電気泳動で解析する方法である。DNA レベルで菌株が同一か否かの判定が可能になり, 感染源の追跡など疫学的側面や, 再発か再感染かの鑑別の点で実用性が期待される⁵⁾。

本稿で紹介した症例は, 2 例とも結核に罹患した症例で, それぞれ腺がんが多発性筋炎を併発していた。悪性腫瘍, 糖尿病, 腎不全などの基礎疾患を有する者, HIV 感染, 塵肺, 臓器移植歴, 胃切除歴, 空腸回腸バイパス術歴がある者, 薬物治療 (副腎皮質ホルモン, 免疫抑制剤, 化学療法), 放射線療法を受けている者は潜在性結核が再活性化しやすいと言われている^{2, 11)}。2 例の症例は, いずれも過去に結核罹患歴があったかどうかは不明であるが, それぞれ基礎疾患を有し, 今回が結核の初回感染というより, 潜在性結核が再燃した可能性が示唆される。

がん と 結核 の 関 連 性 に つ い て は, さ ま ざ ま な 見 解 が 報告されている。結核が原因でがんになるひとつの仮説として, 結核が癒痕化されると, 化生, 異形成を経てがんを引き起こすと考えられている。一方, がんが潜在性結核再燃の原因になるのは, 免疫不全の状態 (低栄養, 免疫抑制剤の使用) であるとの指摘がある¹²⁾。

2009 年から 2014 年まで, Cakar ら²⁾ は自国において, 374 人の結核患者のうち 16 人が悪性腫瘍を併発しており, そのうち 8 例が肺がん, 2 例が乳がん, 舌がん,

下咽頭がん, 子宮体がん, 胃がん, 膀胱がん, 上顎洞がんがそれぞれ 1 例ずつであったと報告している。また, 口腔がん, 鼻咽頭がん, 食道がん, 肺がん, 血液系のがんは, 特に結核のリスクファクターであるとの指摘もある¹³⁾。

肺がん と 結核 に 関 して は, 他 の が ん よ り も 報 告 が 多いため, 一部を紹介する。Byun ら¹⁴⁾ および Harikrishna ら¹²⁾ により, 肺がん と 肺 結 核 の 関 連 性 に つ い て 以下 の 3 つ の 仮 説 が 唱 え ら れ て い る 。 ① 結 核 に よ る 組織の癒痕が発がんの原因となる, ② 結核に感染したマクロファージが酸化窒素を産生し, DNA 損傷を引き起こす, ③ がんが潜在性結核を再活性化するという仮説である^{12, 14)}。

肺がんの 2~5% に活動性結核, 活動性結核の 1~2% に肺がんが合併したとの報告がある¹⁵⁾。肺がんの種類としては扁平上皮がんが多い¹⁵⁾。特に肺がん と 肺 結 核 が 合 併 す る と, 発 熱, 寝 汗, 食 欲 不 振, 体 重 減 少, 胸痛など症状が似ていることや, 画像診断で類似する点があることから診断が遅れることがある。1 例目のように, 結核を疑う契機となった肺空洞病変は転移性の腺がん で, チェックバルブ機構による空洞化であった。空洞病変の鑑別には, より慎重な判断が必要であると考えられる。

また Nagayama ら¹⁶⁾ は, ステロイド治療を長年受けてきた多発性筋炎の患者に粟粒結核が合併した例を紹介しており, 皮膚筋炎や関節リウマチなどでステロイドや免疫抑制剤を使用した易感染者が, 結核性筋膜炎を合併した症例を 7 例紹介している。

結核の治療には, イソニアジド, リファンピシン, ピラジナミド, ストレプトマイシンまたはエタンブトールの 4 剤を用いる⁶⁾ が, 治療開始後 2 週間~3 カ月で初期悪化と呼ばれる症状の増悪がみられることがある。大量の死滅した菌体に対する細胞性免疫の局所アレルギーと考えられている¹⁷⁾。

結核 と が ん が 併 発 し た 例 の 治 療 に 関 して は, 抗 結 核薬 と 抗 が ん 剤 と の 薬 剤 相 互 作 用 の 問 題 な ど か ら, 確 立した治療法はまだない¹⁴⁾。

本邦においても, 化学療法, 免疫抑制剤療法の患者が今後ますます多くなることが予想され, 経過中の結核発症には細心の注意が必要であると考えられる。

お わ り に

結核は感染力が強く, 公衆衛生的にも早期発見, 早期治療が望まれる。今回の症例のように, 基礎疾患を有する患者は結核の診断が困難で, 治療が遅れること

もある。結核のリスクファクターを有する人に対しては、基礎疾患の治療中に結核が合併する可能性に留意して治療することが重要である。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) 厚生労働省：平成 30 年 結核登録者情報調査年報集計結果について https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00002.html. 2020 年 2 月末日参照
- 2) Cakar B, et al : Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. *Respir Med Case Rep* 2018 ; **23** : 33-37.
- 3) 岩井和郎：図説・結核の病理 結核症の発症、進展、重症化の機序 . 公益財団法人結核予防会 , 東京都 2012.
- 4) Koh W-J : Nontuberculous mycobacteria-overview. tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 7th ed. Schlossberg D, ed. Washington, DC : ASM Press 2017 : 655-662.
- 5) 山本三郎：感染症の話 結核 (Tuberculosis). *Infectious Diseases Weekly Report Japan* (感染症発生動向調査週報) : 厚生労働省／国立感染症研究所感染症情報センター 2003 ; 13-16.
- 6) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識(改訂第 4 版) . 結核 2014 ; **89** : 521-545.
- 7) 堤寛：感染症病理アトラス . 文光堂 , 東京 . 2000.
- 8) Streeton JA, et al : Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; **2** : 443-450.
- 9) Meier T, et al : Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 ; **24** : 529-536.
- 10) 日本結核病学会教育委員会：インターフェロン γ 遊離試験使用指針 . 結核 2014 ; **89** : 717-725.
- 11) 山岸文雄：結核の医学的リスク要因と対策 . 結核 2002 ; **77** : 799-804.
- 12) Harikrishna J, et al : Cancer and tuberculosis. *J Indian Acad Clin* 2012 ; **13** : 142-144.
- 13) Wu CY, et al : Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011 ; **15** : 125-130.
- 14) Byun HG, et al : Coexistence of lung adenocarcinoma and pulmonary tuberculosis within a single lesion : a rare case report. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; **98** : e17378.
- 15) Tamura A : Tuberculosis and lung cancer. 結核 2016 ; **91** : 17-25.
- 16) Nagayama I, et al : Tuberculous fasciitis in polymyositis : a rare case of extrapulmonary tuberculosis. *Intern Med* 2016 ; **55** : 3205-3209.
- 17) 大村春孝ほか：初期悪化が死因に関与した低肺機能患者の肺結核症の 1 例 . 結核 2011 ; **86** : 509-514.