

先天性結核の一症例

岩井和郎・高原 浩

結核予防会結核研究所

高 原 誠

社団法人 是真会病院

沖 田 脩・里 見 正義

長崎大学小児科

本 田 孫・土 山 秀 夫

長崎大学第一病理

高 原 芳 子・山 口 恵 美

長崎大学第一内科

受付 昭和41年11月12日

CONGENITAL TUBERCULOSIS*

A Case Report

Kazuro IWAI, Hiroshi TAKAHARA, Makoto TAKAHARA, Osamu OKITA,

Masayoshi SATOMI, Son HONDA, Hideo TSUCHIYAMA,

Yoshiko TAKAHARA and Emi YAMAGUCHI

(Received for publication November 12, 1966)

Congenital tuberculosis, intra-uterine infection, is very rare and 158 cases have been reported in the literature of the world as stated by Davis in 1960. The fifth case in Japan is presented in this paper.

Mother: 30 years of age. Her parents died of tuberculosis, and three sisters suffered from tuberculosis in the past. Her tuberculin reaction converted to positive in 1947.

In August 1960, cough and sputum appeared. Since then, she had been treated as bronchial asthma. In November 1960 and December 1961, she got babies. After the second delivery, respiratory symptoms worsened. In autumn 1962, general fatigue, weight-loss and sometimes bloody sputum appeared, and these were thought to be due to bronchial asthma and the third pregnancy. In May 1963, she became cachectic, and fever and dyspnoea appeared. On 7th May, she was admitted to a hospital. At that time, malasmus, cyanosis and tachycardia were seen, and X-ray examination revealed extensive cavitory lesion in the left lung and densely scattered miliary shadows in the right lung. Sputum examination of tubercle bacilli proved numerous bacilli by smear. The next day of admission, artificial labor was conducted, and the new-born baby was separated from the mother immediately after the delivery. No specific finding on the placenta was observed macroscopically.

Infant: Born in 8th May 1960, female, 2,650 grs. She looked healthy and was isolated into an incubator and artificial feeding was made. At the 14th day, she was discharged from the hospital. From the beginning of June, she did not drink enough milk, and hepato-spleno-

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose Machi, Kitatama Gun, Tokyo, Japan.

megaly was pointed out. X-ray examination revealed very fine spotty shadows in the both lung field, but tuberculin reaction was negative. On 24th June, high fever, up to 40°C, cyanosis and coarse nodular dissemination on chest X-ray were found. She died on 25th June while receiving antituberculous chemotherapy.

Pathological diagnosis: (1) Miliary tuberculosis. a. Primary complex in the liver and portal lymph nodes; b. Miliary tubercles in the lung, liver, spleen, thyroid, thymus, adrenals, intestinal mucosa, bone marrow, dura mater and navel. c. Caseation of deep lymph nodes (mediastinal, mesenteric and retroperitoneal, etc.). (2) Degeneration of the liver parenchyma. (3) Dysplasia of thymus.

Main pathologic change: In the liver, several caseous foci of bean size, surrounded by fibrous capsule, were found among many miliary tubercles. Portal lymph nodes swelled markedly, and periadenitis with fibrous adhesion and slight cell infiltration was observed.

In the neighboring connective tissue of the remaining lumina of umbilical vessels, epithelioid cell granulomas with tubercle bacilli were found. In the lung and other organs, numerous tubercles were scattered, some of them showing the tendency of confluence. Histologically, cell reaction was not marked and numerous tubercle bacilli were stainable in the caseated area. The lymph nodes were diffusely caseated, but periadenitis was not marked except portal nodes. These findings may be said as so-called typho-bacillosis.

Findings mentioned above fulfil the criteria of congenital tuberculosis by Beitzke: (1) Tubercle bacilli were proved in the lesions, (2) primary complex in the liver and tubercles in the navel tissue, and (3) immediate separation of the child from the tuberculous mother. In this case, it is likely that infection occurred from placenta via umbilical artery, and not from amnion fluid via trachea or intestine.

緒 言

先天性結核, すなわち子宮内または出産中の感染による新生児の結核症は, 19世紀末に Baumgarten によりその可能性を示され, 1904年ハンガリーの D. Veszprémi¹⁾ により最初の報告がなされたが, その後の報告はきわめて少なく, 1935年 Beitzke²⁾ が彼の Criteria にあてはまるものを集めたときは全世界で101例の報告があつた。くだつて1950年の Amick³⁾ らの集計では124例, 1955年 Corner⁴⁾ らの集計では133人を示し, 化学療法が盛んに行なわれるようになってからもわずかずつ症例がみられ, 1960年の Davis⁵⁾ らの集計では158人になつている。その後も Imersland⁶⁾ による2例, Forquet⁷⁾ らによる4例などがみられ, 胸部検診が普及し化学療法も十分発達した国においても, ときにかかる先天性結核症の症例が見出だされている。このほかにもわが国においては, 明治40年本庄⁸⁾ が報告したのをはじめとし, 昭和8年三谷⁹⁾, 昭和18年大原¹⁰⁾, 桂¹¹⁾ の報告などがみられ, 本邦の4例はいずれも Beitzke の定義にあてはまるが, 以後今日まで著者の知りえた範囲内では報告がない。われわれはさきごろ臨床, 病理の両方面より, 先天性結核と判断された症例を経験し, ここに

わが国のおそらくは第5番目の報告例として紹介したい。なお最近「先天性結核の1剖検例」として第6番目の症例の報告²²⁾があつた。

症 例

母親: 30才。

家族歴: 父母とも昭和28年ころ結核で死亡。兄弟7人中姉2人, 妹1人に結核の既往あり。第1人が結核で目下療養中。

既往歴: 特記すべきものなし。ツ反応昭和22年に陽転。

現病歴: 昭和35年4月妊娠のため受診, 異常なしといわる。同8月雨にぬれた後, 咳と喘鳴あり, 気管支喘息の診断を受け, その治療を行なつたが好転せず。同11月第1子出産。新生児はチアノーゼ強く, 生後1日で死亡。昭和36年3月第2子を妊娠, 咳と喘鳴とが増悪したので, 胸部X線撮影を行ない, 肋膜炎の痕があるから要注意といわれた。同年12月第2子分娩。母子ともに無事であつたが, 分娩前に一時改善されていた咳と喘鳴が出産後増悪した。昭和37年に入りときどき激しい咳と喘鳴の発作があり, 同7月の集団検診ではとくに注意を受けなかつたが, 秋には全身倦怠強く, 体

重減少、血痰をみるようになった。昭和38年2月にはるいそう著しく頻脈をみるようになったが、このころ第3子の妊娠中であつたのでそのためとされた。同5月に入りあまりに衰弱と咳が激しく、また発熱と呼吸困難を来したので、とても母体がもたないから早産をしてくれと本人が入院を希望して来院。5月7日入院。当時体格中等、栄養不良、顔面蒼白、手爪チアノーゼあり、脈膊120/分、頸部リンパ節が多数腫大し、Packet bildungあり。打聴診では第2肺動脈音亢進し、呼吸音は右で一樣に鋭利で、左前胸上部で乾性ラ音を聞く。血液所見は血色素70%、赤血球372万、白血球4,800。血液像正常、尿中蛋白(±)、糖(-)、ウロビリノーゲン(±)、沈渣赤血球(卅)、白血球(卅)、腎上皮1~5コ/1視野、赤沈値1時間87mm、2時間107mm。喀痰中結核菌ガフキー6号。胸部X線写真で左肺の広範な空洞性破壊性病変と、右肺の密な粟粒結核結節とがみられた。翌8日人工的陣痛誘発術により、9カ月の人工早産を行ない、新生児はただちに隔離し保育器に移した。胎盤は肉眼的にとくに異常を見出さなかつた。

母親はその後病勢増悪し、38年9月28日死亡した。

新生児：昭和38年5月8日生。

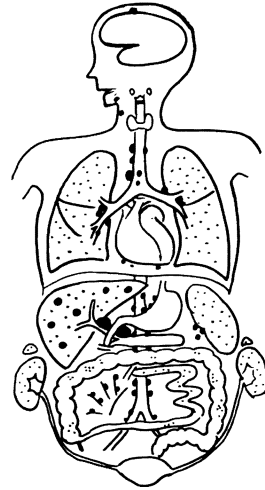
体重2,650g、臍帯正常大、仮死(-)、チアノーゼ(-)。別室保育器に収容され、人工栄養を行なう。生後14日でいつたん退院。当時すでに腹部膨隆あり、哺乳力弱し。6月5日ツ反応2,000×OT 48時間0×0、胸部X線写真は異常なしと判定されたが、後にふりかえてみると微細な粟粒結核結節が己に一樣に散布されている。6月10日腹部膨隆増強、6月12日発熱あり、哺乳量著明に減少し不機嫌となり、肝・脾腫を指摘される。抗生物質投与。6月24日入院。当時体重2,730g。胸囲31cm、腹囲35cm、体温40℃。皮膚乾燥し緊張不良。呼吸浅表。頭部：大泉門一横背、非緊張性。顔貌：苦悩性、蒼白、チアノーゼ、眼球挙上運動あり。口腔：ゾール形成著明。胸部：心音不純、中等大水泡音聴取。腹部：膨隆著明、静脈怒張著明、肝・脾腫あり。ツ反応500×、2,000×OTともに24時間陰性（死亡のため48時間は判定不能）。ワ氏反応陰性。結核菌は胃液培養でも血液培養でも陰性に終わっているが、胸部X線写真で両肺野に一樣に粟粒結核結節が密に散布し、個々の結節がかなり大きくなつてきている。ただちにSM 0.3g、INH 120mg、PAS 2gおよびブレドニン 10mgの毎日投与を開始したが、一般状態悪化し翌26日には死亡した。

剖検診断

1. 粟粒結核症 a. 肝と肝門リンパ節にみられる初期変化群、b. 肺、肝、脾、甲状腺、胸腺、腎、副腎、小腸粘膜、骨髓、硬脳膜、臍にみられる粟粒結核結節、c. 全身リンパ節の乾酪性病変。

2. 肝実質変性。
3. 胸腺発育不全。

Fig. 1 Distribution of the Lesions



剖検所見

骨格小、栄養状態不良の新生児女屍。腹部膨隆し、頸部リンパ節が大豆大に数コふれる。眼瞼結膜、口腔、鼻腔粘膜に著変はない。

腹腔：漿膜は灰白色、平滑で大綱、腸管に癒着はない。腸間膜は脂肪に乏しく、粟粒大から米粒大に腫大したリンパ節を多数にみる。肝臓は腫大し、剣状突起下2.5cmに及ぶ。腹腔内には淡黄色透明液約2ccを認める。

胸腔：左右とも滲出液も癒着もない。心臓前面のリンパ節は米粒大に腫大し、灰白黄色を示す。

肺臓（左40g、右57g）：全般にうつ血性。粟粒大～米粒大の灰白黄色結節が多数散布する。組織学的には結節の大部分は乾酪壊死で中に多数の抗酸性菌が染め出され、変性した多核球や単核細胞の浸潤を伴っている。壊死周囲の反応は貧弱で、主として肺胞壁の組織球増生による肥厚がみられ、肺胞内にも剥離上皮と食細胞がみられ、所によつては抗酸菌もみられる。かかる結節は所により融合しており、鍍銀標本でみると格子線維の増殖はほとんどみられない。

肺門および縦隔リンパ節：多くの米粒大から豌豆大までに腫大した灰白黄色のリンパ節がみられ、組織学的にはほぼ全体に乾酪化に陥っており、格子線維の増生は全くない。被膜の変化もない心臓（22g）：心臓内には淡黄色透明液0.5ccがあり。卵円孔は一部開存（直径0.3cm）し、右心房外膜に針尖大灰白黄色結節1コを認めた。

脾臓（53g）：容積大きく、表面暗紫色で多数の粟粒大灰白黄色の結節を認める。組織学的には肺と同様の病変が一部融合性に存在し、わずかに残った実質にはうつ

血が著しい。

肝臓 (215 g) : 表面やや褐色調、粟粒大から米粒大灰白黄色の結節が少数散見する。組織学的には肝細胞索は乱れ、胞体内には粗大な脂肪顆粒が多数みられる。壊死巣には大小があり、大きなものでは周辺の大部分に結合繊維被膜が形成されている。肉眼では明らかでなかつた小乾酪壊死巣が多数にみられ、その一部にはラ型巨細胞も出現している。

腎臓 (左 19 g, 右 20 g) : 胎生期分葉像はまだ残っており、断面は浮腫性、皮髄境界は明瞭である。組織学的にはところにより小乾酪壊死巣が少数ながら散見し、抗酸性菌も染め出さる。

副腎 (左 4 g, 右 3 g) : 皮質やや菲薄であるが組織学的に層形成は比較的良好で、その一部に小壊死巣が 2~3 コみられる。

腹腔リンパ節 : 肝門リンパ節を含めて多数のものが腫大し、ことに肝門部および脾頭部では大きく豌豆大~ソラ豆大にいたる。組織学的にはリンパ節被膜の線維性肥厚と軽度の細胞浸潤および癒着がみられ、他の乾酪化リンパ節とは異なつた所見を示していた。

胸腺 (1.5 g) : 正常に比して小さく、小葉の像は明らかである。組織学的に、リンパ球様細胞がびまん性にみられ、皮髄の別が明らかでない。その一部にも同様の壊死巣がみられる。

甲状腺 (1 g) : 肉眼的には著変をみない。組織学的には休止期にある濾胞が大部分を占め、その一部に小乾酪壊死巣がきわめて乏しい組織反応を伴つてみられ、中に多数の抗酸性菌をみる。

胃および小腸粘膜 : 全般に粟粒大のびらんが散在する。組織学的には粘膜固有層に乾酪化巣がみられ、また軽度の小円形細胞浸潤がある。

臍 : 臍帯血管はなお多少の腔を残しており、その周辺の結合織内に、小結節が数コみられる。中心は乾酪化し、抗酸性菌も証明される。

アランティウス管 : ほとんど閉塞しており、組織学的に炎症像はみられない。

考 案

先天性結核の病因として、精子や卵細胞に結核菌が付着したことに始まるとする可能性は、今日全く問題とされず、胎盤の母体側にできた結核性病変が、胎児側に破れることにより、あるいは血行性に臍帯血を介して感染が起こり、あるいは羊水を介して管腔性に肺、腸あるいは中耳に初感染が起こりうるとされている⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾。その母体側の結核については、妊娠末期に起こつた血行性散布が、胎盤にも病変を作ることになることが多いのではないかとされている。たとえば Raimondi¹³⁾は 1934~42 年に扱つた 737 人の結核をもつた母親の出産のうち、

1.46% に先天性結核をみたがこれを重症結核に限ると 7.57% にみられたとし、Jentzen¹⁴⁾ は性器結核のあつた 11 人の母から 1 人のみツ反陽性、XP OB の子が生れたが、一方妊娠中に初感染結核に罹患した母親 33 人中から 9 人の先天性結核があつたとし、滲出性肋膜炎や粟粒結核や他の血行性結核のときに起こりやすいようだと述べている。本症例も母親の左側肺は広範な空洞性変化であり、同時に右肺には粟粒結核結節が密にみられている点で、これまでの成績とよく一致する。

先天性結核の診断基準としては古くからいくつかのものがあげられていたが、1935 年 Beitzke²⁾ により述べられたものが、今日広く認められている。すなわち 1. 乳児の病変が確かに結核性であること、2. 肝臓に初期変化群を証明すること、3. もし肝臓に初期変化群を認めないときは、a. 子宮内の胎児または生後数日の初生児に結核を証明したとき、b. それ以上生存した子では、子宮外感染を完全に否定できる場合 (生後ただちに母から隔離され、その他の可能な感染源も存在しないこと)。その後化学療法が導入され、先天性結核児のあるものは不幸の転帰をとらなくともすむようになった 1955 年になると、Dubsky¹⁵⁾ は母の喀痰中と子の胃液中から、抗結核剤に同じ耐性のパターンを示す結核菌を検出することをつけ加えている。

本症例においては妊娠 9 カ月で粟粒結核の診断がつき、陣痛の人工的誘発により早産をさせ、初生児はただちに母と隔離し、以後母とは接触を禁じられていた。2 週間後子のみいつたん退院したが、家族は全員胸部 X 線写真で異常を認めていない。退院時すでに腹部膨隆があり、生後 28 日目の XP ですでに粟粒結核がみられており、生後 35 日で発熱、肝・脾腫を認知されている。剖検では全身の粟粒結核があり、個々の結節は細胞性反応に乏しく、乾酪壊死部には無数の結核菌が染め出され、いわゆる Typhobacillosis の像を示していた。リンパ節も米粒大から大豆大までに全身のリンパ節が腫大し乾酪化結節を認めたが、その中でも肝門および脾頭リンパ節のみがソラ豆大にまで腫大し、Periadenitis の像を認め他のリンパ節とはやや異なつた像を示していた。肺の病変が滲出性に限局化に乏しいのに対して、肝、脾では各結節は限局化し、ラ型巨細胞も出現していたことは、各臓器の構造の差にも由来すると思われるが、肝では数コはやや大きい乾酪結節が、結合繊維のうすい被膜で囲まれていた所見がとくに注目された。また臍結合織内の臍静脈の遺残腔周辺にいくつかの類上皮細胞結節がみられ、その中に抗酸性菌を染め出したことも重要な所見であろう。すなわち本症例では臍静脈より血行性に感染が起こり、肝および肝門腺に初期変化群を形成したが、続いてそこからあるいは胎盤より血行性に全身に結核菌が散布されて行なつたものではないかと考えられる。肺の変化は乾

酪性気管支肺炎の像ではなく、粟粒結核結節（一部ではその融合があるが）の像であり、羊水の吸引によつて起こった病変とは考えがたく¹⁶⁾¹⁷⁾、また腸間膜や耳下リンパ節の腫大は軽度で変化も軽い。

以上より(1)子の病変が結核性であり、(2)肝・肝門に初感染群と思われる変化があり、(3)生後ただちに感染源から隔離されている条件をそれぞれ満足させ、BeitzkeのCriteriaに十分あてはまる症例である。残念ながら胎盤についてはとくに異常を認めないという肉眼的所見だけで、組織学的な精査は行なつておらず、また胎盤および羊水の結核菌培養も行なわれていない。しかし臍下結合織内に結核結節を見出したことは、いま一度指摘しておいてもよいであろう。

ところでBeitzkeのCriteriaに重要な項目としてあげられている肝の初期変化群について、これを成人のそれと同様の明らかな変化を期待することはなかなか難しいのではないと思われる。なぜなら臍帯血からの血行性感染が肝に起こったとしても、第1回の感染にひき続いて胎盤からの感染がくり返して起こることが十分にありうるだろうし、また感染によつて獲得されるアレルギーが十分ではなく、しばしばツ反陰性のまま経過するとしたら、初感染とその後の感染との間に載然とした反応の差異を示さず、全身臓器と全身リンパ節の強い乾酪化を来とし、いわゆるTyphobacilloseの形をとることも間々あることが考えられる。このことはBeitzke自身もある程度認めているごとくであり、成人の初期変化群を頭において先天性結核児にそれを探しても、不成功に終ることが多いと思われる。

この先天性結核児のツベルクリン・アレルギーについて、Hughesdon¹⁸⁾らの集めた34文献症例のうち、ツ反陽性2例、陰性10例を示し、その後の報告もみても、ツ反陽性⁹⁾¹⁵⁾例と陰性⁵⁾¹¹⁾¹⁹⁾²⁰⁾例とが入り交り、あるいは1TUのPPDで陰性、10TUで陽性という成績⁹⁾もみられる。かかる現象は生後日の浅いためツ・アレルギーを獲得する力がないのか、あるいは超重症症例にみられるnegative anergyによるものか、あるいはImmunotolerance²¹⁾によるものかが考えられるが、これまでの文献では生後9日、15日、16日でそれぞれツ反陽性の結核児の報告があり¹³⁾、生後まもない乳児でもツ・アレルギーを獲得する力はあるのであろうが、その力は弱く容易にnegative anergyになることが考えられる。Immunotoleranceについては明らかでないが、妊娠の比較的早期より感染が起こった場合には、死産になる可能性も大きいことは考えられる。いずれにせよ先天結核児には全経過を通じてツ反陰性のものがかなりみられ、そのため「結核の母から生れた子にはツ反応をくり返して行ない、先天性結核を早期に発見し治療すべきである」という考え⁹⁾は、もつともなことではあつてもそれ

だけで十分というわけにはいかないようである。

最後に本症例は母子ともに不幸の転帰をとつたが、ふり返つて母の以前の写真を集めて見直してみると、そこに活動性病変を疑わせる所見がみられる。立場をかえていえば、もし広く妊婦結核検診が行なわれ、かつそれが慎重に読影されていたならば、そして適切な処置が行なわれれば、今後同様な症例は皆無とすることもできるのであろう。

結 論

妊娠9カ月の妊婦の肺に空洞と粟粒結核とを発見され習日分娩、初生児はただちに隔離されたが、生存48日目に発熱と呼吸困難で死亡。剖検により全身粟粒結核と肝および肝門リンパ節の初期変化群と思わせる病変、および臍静脈遺腔周囲の結核結節とを認め、臍帯血より血行性に起こった先天性結核であると考えられた一症例を報告した。

本稿をご校閲いただいた結核予防会結核研究所顧問岡治道先生および所長岩崎竜郎先生に深く感謝します。なお本症例は、第3回日本胸部疾患学会総会で報告した。

文 献

- 1) Veszprémi, D.: Zbl. Path., 15: 484, 1904.
- 2) Beitzke, H.: Ergeb. ges. Tuberk. Forsch., 7: 1, 1935.
- 3) Amick, F.E., Alden, M.W., Sweet, L.K.: Pediatrics, 6: 384, 1950.
- 4) Corner, B.D., Brown, N.J.: Thorax, 10: 99, 1955.
- 5) Davis, S.F., Finley, S.C., Hare, W.K.: J. Pediatric, 57: 221, 1960.
- 6) Imersland, O., Krohn, J., Ringsted, J.: Acta tuberc. pulmonolog. scand., 42: 45, 1962.
- 7) Forquet, J.: Acta phthisiol., 54: 2, 1962.
- 8) 本庄弥: 児科雑誌, 80: 760, 1907.
- 9) 三谷茂: 日本婦人科学会誌, 28: 1267, 1933.
- 10) 大原弘三: 病理学雑誌, 2: 686, 1943.
- 11) 桂佐元: 東北医学雑誌, 33: 567, 1943.
- 12) Kirschoff: Dtsch. med. Wschr., 83: 912, 1958.
- 13) Raimondi, A., Urquijo, G., Latienda, R.: Arch. argent. Tisiol., 214, 1943.
- 14) Jentzen, H.: Tbk. Arzt., 17: 479, 1963.
- 15) Dubsky, F.: Canad. M. A. J., 73: 662, 1955.
- 16) 木野智慧光: 日本結核全書, 8巻2冊, 259頁.
- 17) Wayl, P., Stein, O.: Tubercle, 39: 166, 1958.
- 18) Hughesdon, M.: Arch. diseases childh., 21: 121, 1946.
- 19) Harris, W.C., Trenchard, H.J.: Tubercle, 33: 273, 1952.
- 20) Ormos, J., Paldy, L.: Zbl. Tbk., 94: 117, 1955.
- 21) Burnet, M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity Vanderbilt Univ. Press., 1959.
- 22) 兵頭行夫・竹内恵子・小宮弘毅・齊藤健: 第180回日本小児科学会東京地方会発表.

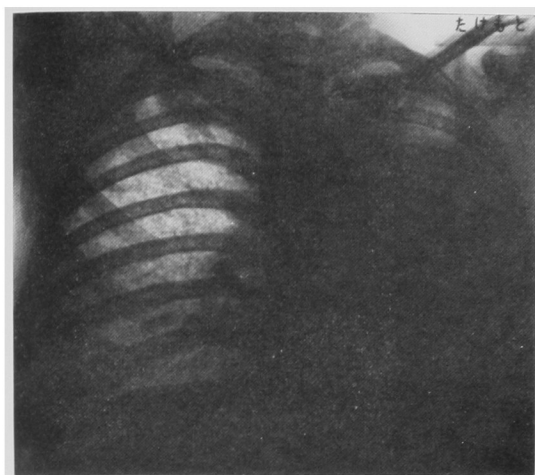


Fig. 1. X-ray finding of the mother, the day before delivery. Advanced cavitory lesion in the left side, and dense miliary shadows in the right side.

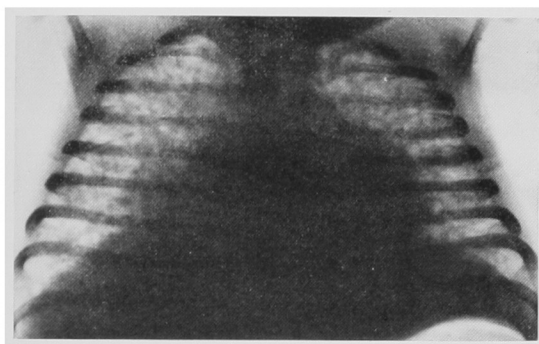


Fig. 2. X-ray finding of the infant, 47 days after birth. Coarse mottled shadows throughout the both lung field.

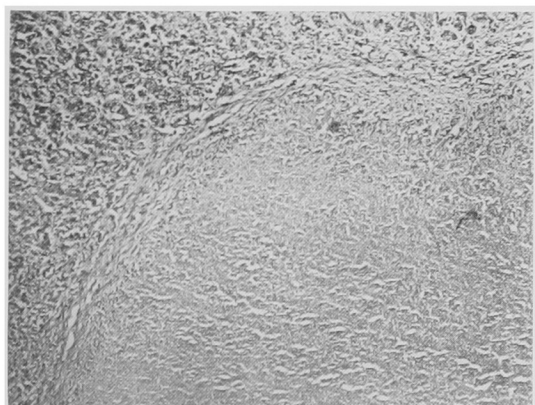


Fig. 3. Caseous focus in the liver : fibrous capsule was formed surrounding caseous mass.

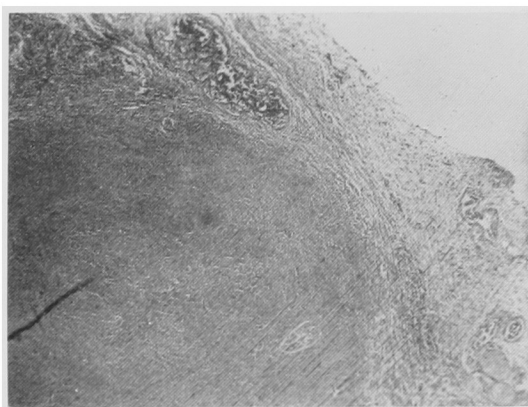


Fig. 4. Portal lymph node : periadenitis with fibrous thickening and slight cell infiltration of the capsule.

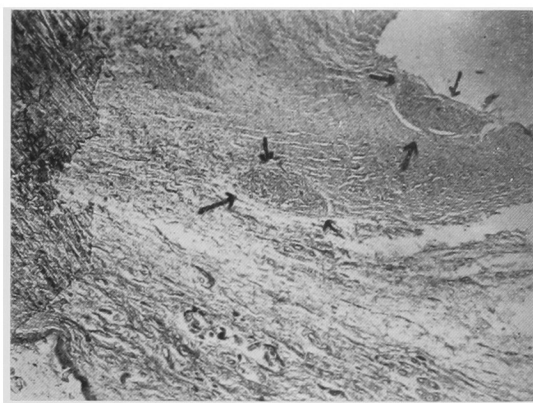


Fig. 5. Tubercles (shown by arrows) in connective tissue of the navel.

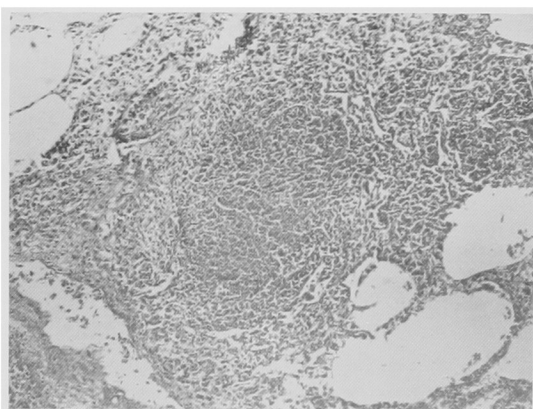


Fig. 6. A miliary tubercle in the lung.