

原 著

特異な組織球性組織反応を呈した BCG 全身感染と思われる 1 例

松 島 正 視

群馬大学医学部小児科

増 村 雄二郎・木 村 利 定

群馬県立東毛病院小児科

佐 藤 和 雄

群馬県立東毛病院病理

高 橋 宏

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 53 年 6 月 19 日

A CASE OF GENERALIZED INFECTION WITH LOW VIRULENT
TUBERCLE BACILLI INDISTINGUISHABLE FROM BCG
SHOWING PROLIFERATION OF HISTIOCYTES
LOADING NUMEROUS BACILLI WITHOUT
EPITHELIOID GRANULOMA

Masami MATUSIMA*, Yujiro MASUMURA, Toshisada KIMURA,
Kazuo SATO and Hiroshi TAKAHASHI

(Received for publication June 19, 1978)

A 3 3/12-year-old boy was admitted to Tomo Hospital with remittent fever on March 16, 1973. In June, 1972 he suffered from measles and a few weeks later an abscess with a discharging sinus developed at his left axillar groove, successively spreading to another regions such as parotid and submandibular areas. The chest roentgenogram taken four months later exhibited lung infiltrations and the biopsy of left axillar lymphnode aroused the suspicion of reticulohistiocytosis histologically (Fig. 9). In his past history, he tolerated to variola and polio vaccines and showed negative to Montoux reaction when he was one year old, but it is uncertain whether he received BCG inoculation or not.

On admission, the boy had several abscesses with discharging sinuses at axillar, preauricular, parotid, submandibular and tibial regions and was in ill condition. X-ray revealed several lytic lesions of the skull and extremity bones (Fig. 1 & 2) and pulmonary infiltrations (Fig. 3 & 4). The acid-fast bacilli isolated from pus, sputum and gastric juice, were indistinguishable from BCG by bacteriological investigations (Table 1). The biopsy specimens from cervical and tibial sinuses and a lymphnode revealed an inflammatory granulomatous tissue infiltrated chiefly by histiocytes and lacked epithelioid tubercle, giant cell and caseation (Fig. 10). By Ziel-Neelsen's

* From the Department of Pediatrics, School of Medicine, Gunma University, 39, 3-chome Showamachi, Maebashi, Gunma 371 Japan.

stain, numerous acid-fast bacilli were detected in the cytoplasm of histiocytes (Fig. 11) and the greenish staining by Murohashi's differential staining with marachite-green and fuchsin suggested that they were living organisms.

While he was treated with kanamycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol, the remittent fever subsided gradually but his deteriorated condition persisted till 3 months later when he received the transfusion of 200 ml of blood. Thereafter his condition became better gradually. The acid-fast bacilli were not detected on culture in May, 1973, but positive on smear until December, 1973 (Fig. 5). At his discharge on September 15, 1974, X-ray film revealed a marked regression of bony and pulmonary lesions (Fig. 6, 7 & 8).

In immunological examination, serum immunoglobulins were within the normal range. The delayed skin reaction against DNCB and PPD or SK-SD which were negative on admission converted to positive nine months and 1 5/12 years later, respectively. The decreased percentage of E-rosette forming cells (T-cells) examined in May, 1973 restored to normal range in August, 1973 and September, 1974. ³H-thymidine incorporation into lymphocytes in April, 1974 when his condition had ameliorated, revealed normal with PHA and SK-SD, but slightly decreased with PPD (Table 2).

Until now, 20 cases of generalized BCG infection were seen in literature (Table 3). In 12 cases who showed negative tuberculin reaction, a congenital deficiency of cellular immunity with or without immunoglobulin deficiency was confirmed or suspected. In 5 cases of positive tuberculin reaction, other types of immune deficiency was assumed. On the basis of negative skin test, decreased T-cell population, a transient deficiency of cellular immunity was suspected in our case at active stage of the disease. The temporary immune deficiency might be partially attributed to the preceding measles infection. The inflammatory granuloma infiltrated by histiocytes loading numerous acid-fast bacilli, as found in biopsy specimens of our patient, has been assumed to be characteristic of the generalized infection by group III anonymous mycobacterium. These histological findings, however, were also found in generalized infection of other groups of anonymous mycobacteria and BCG. Mackaness has confirmed that the ability of macrophage to kill the ingested organisms is activated by immunologically committed lymphocytes. Using congenitally athymic nude mice, Ueda has revealed that T-cells are essential not only for the restriction of bacillary growth in macrophage but also for the formation of epithelioid granuloma. The proliferation of histiocytes gorged with numerous acid-fast bacilli found in generalized infection of low virulent mycobacteria seems due to the disability of T-cells of the host to activate the bactericidal activity of macrophage.

緒 言

Mycobacterium intracellulare 全身感染の際に胞体内に菌の充満した組織球の増殖を主とした特異な組織反応がみられることはよく知られている。3歳9カ月の一幼児のBCGと性状を同じくする弱毒牛型結核菌の全身感染例で同様の組織反応を認めたので、以下に報告し、主として免疫の面から考察を加えた。

症 例

■。3歳9カ月，男児。昭和44年6月12日生。48年3月9日初診。

家族歴 両親健。同胞3名中第3子，他は健。患児発病後の家族検診でも異常なかつた。

既往歴 分娩正常。出生時体重2,650g。1人歩きは1歳3カ月に正常だつたが，その後の発達は遅れ，入院時まだおむつがとれなかつた。感冒の他著患を知らず，予防接種（ポリオ，種痘，ジフテリア・百日咳・破傷風）も異常なく経過した。45年ツ反応陰性，しかしBCG接種は受けなかつたという。

現症歴 47年5月（2歳11カ月）麻疹に罹患。2，3週後左腋窩部にくるみ大の腫瘤を生じ，切開したが創がなおらず，再び同部が腫脹して自潰した。以後，両側の頸下部，耳下部に次々に腫瘤を生じ，自潰して膿を分泌

した。10月秩父市立病院で胸部X線撮影，左中肺野に肺門部から胸壁近く及び帯状の陰影がみられ，また右気管側リンパ節の腫脹が疑われた。11月左腋窩部の自潰創を生検，群馬大病理で reticulohistiocytosis の疑いとされた。48年3月9日群馬大小児科受診，左耳下部の創の膿からガフキー10号の抗酸菌が認められ，16日群馬県立東毛病院に入院した(3歳9カ月)。

入院時所見

1) 臨床所見。体格小，やせ著明(体重10.5kg)。左腋窩部の創はなお治癒せず，不良肉芽が認められた。両側の頸下部，耳下部にも同様の創があり，うすい，淡黄色の膿が出ていた。耳前部，頤下部にも膿瘍があり，左鎖骨下の胸壁にも小腫瘤があつた。左前頭部の側頭寄りが腫脹し，波動があり，その部に楕円形の骨欠損をふれた。四肢では右下腿の上部に膿瘍があつた。上腕伸側にBCG接種の癬痕をさがしたが認められなかつた。

全乳歯齲蝕高度。扁桃小。心音清。左上胸部打診音やや短，呼吸音少しく弱。肝3½横指。脾ふれず。右下腹部にリンパ節と思われる腫瘤をふれた。

2) X線所見。骨(図1, 2): 頭蓋骨，長管状骨に多数の打抜き形の陰影欠損がみられた。頭蓋では左前頭部の腫脹に一致して前頭骨に大きな楕円形の陰影欠損があり，左右の頭頂骨と後頭骨にも透亮影が認められた。四肢では右上腕骨，橈骨，左上腕骨，右脛骨に透亮影が認

められ，一部皮質の肥厚を伴っていた。これらの陰影欠損の周囲には骨の硬化がみられた。なお手根骨の化骨核は2個で，骨年齢は6カ月相当であつた。

胸部(図3, 4): 左上，中肺野はびまん性陰影に被われていた。右肺にも肺門付近と心横隔膜角に陰影がみられた。左右とも胸腔に少量の液体貯留が認められた。断層撮影では，左中肺野の陰影は後方では腫瘤様で透亮が疑われ(下葉上区)，前方では帯状に胸壁に達し上葉前区の浸潤または無気肺が考えられた。右気管側リンパ節の腫脹が認められた。

3) 検査所見。ツ反応: PPD 0.5µg 0×0。非定型抗酸菌(*M. kansasii*, *M. scrofaeum*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*) π 0.15µg いずれも 0×0。血沈: 1時間14 mm。血液: 軽度の貧血(血色素 10.5 g/dl)と高度の白血球増多(33,700/mm³)，好中球増多(85%)。リンパ数は正常(4,000/mm³)。尿: 蛋白軽度陽性，沈渣に円柱少数。血清生化学: 総蛋白減少(3.3 g/dl)，γグロブリンは正常範囲内(11.5%)。電解質，肝機能正常。

細菌: 頸部の創と左前頭部，右下腿の膿瘍とから得られた膿および胃液から抗酸菌が塗抹(ガフキー7~10号)，培養(100コロニー)で検出された。尿，髄液からは検出されなかつた。得られた菌は SM, INH, KM, TH, EB, RFP に感受性であつた。PAS には一部の検体で軽度の耐性がみられた。

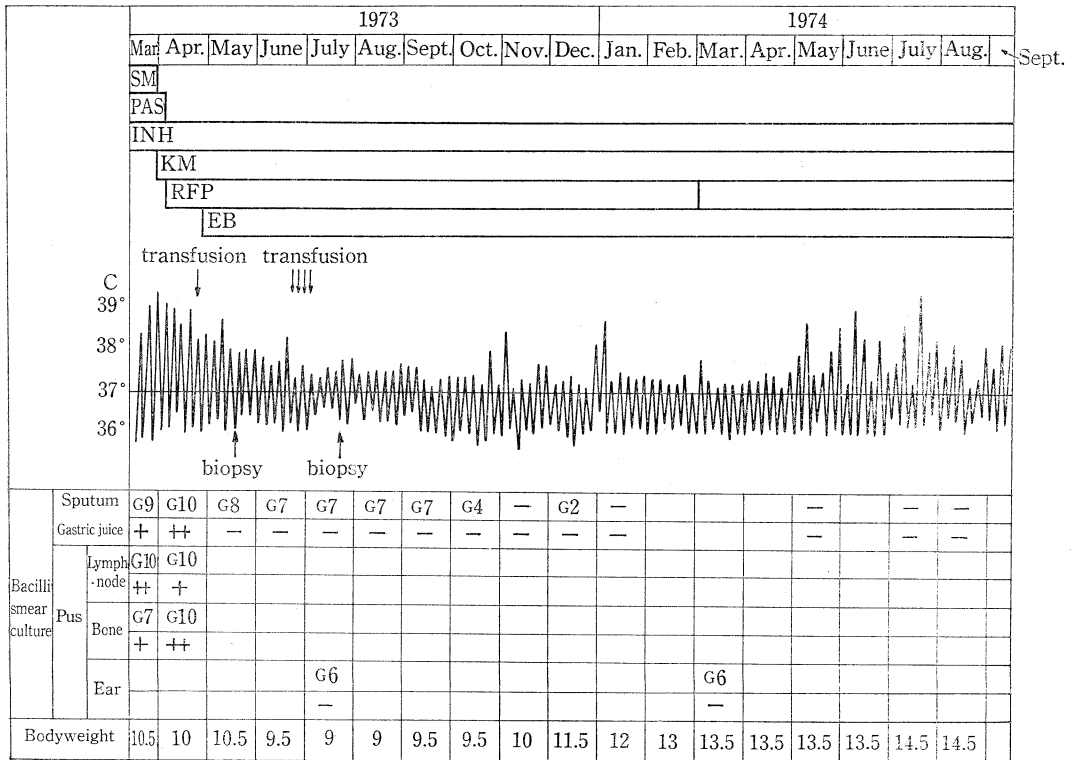


Fig. 5. Treatment and clinical course.

入院後の経過(図5)。入院当日(3月16日)から SM・INH・PAS 3剤併用療法を開始した。しかし 38~39°C の弛張熱が続き、改善がみられないので、29日 SM を KM に変え、4月10日から RFP を加え、26日以降は KM(0.3g), INH(0.06g), RFP(0.1g), EB(0.2g) の4剤併用療法を続けた(KM は6月まで毎日、49年8月まで1日おき、以後週2回)。熱は RFP 投与後少しずつ下り始め、4剤併用2週後頃から 38°C を越えなくなり、6月以後はほぼ 37°C 台にとどまった。また痰中の菌も4月24日以降培養陰性となった(塗抹ではガフキ-7~8号陽性)。

しかし、このような経過表上での改善にもかかわらず、臨床的にはむしろ悪化し続けた。頸部、下腿では新たに膿瘍の切開を必要とし、6月には左胸壁の腫瘤も膿瘍化して切開した。一般状態も改善せず、やせが進み、3月末から浮腫が現れ、喘鳴、咳が強く、5月には多量の痰の咯出のためにしばしばチアノーゼを来した。X線写真でも両側肺の陰影の拡大と新陰影の出現がみられた。

しかし6月に入ってから状態はやや改善し、食事でも多少とれるようになった。6月20日から7月11日まで、1週おきに4回、50ml ずつ、総量 200ml 輸血した(給

血者のツ反応は $H_{37}Rv \pi 0.15 \mu g \frac{29 \times 26}{41 \times 33}$)。

7月には一般状態好転し、浮腫や喘鳴も軽くなり、痰の咯出困難も少なくなった。新たな膿瘍の形成なく、X線写真でも骨(7月)、肺(8月)ともに著明な改善を認めた。7月12日右耳漏あり、外耳道の底部に発赤、腫脹があり、膿からガフキ-6号の抗酸菌が検出された。同日から KM の点耳を始めた。

9月から体重も増加に転じた。痰も減つて10月半ばからほとんど出なくなつた。痰中の菌は12月まで塗抹陽性だったが、49年1月以降陰性となった。腋窩、頸部、下腿の創も次第に治癒し、11月末には分泌物をみなくなつた。右耳漏のみは49年5月まで続いた。

49年1月から GOT, GPT が上昇し、2月末には 175 単位、98 単位となつたので、RFP の副作用を疑い、3月4日から投与を中止した。5月17日 HB 抗原陽性、輸血による B 型肝炎が考えられた。

49年9月15日(5歳3カ月)入院1年6カ月で軽快退院した。

退院時の X 線所見。1) 骨: 頭蓋は前頭骨に不規則形のうすい透亮影を残すのみとなり、四肢骨の透亮影もほとんど消失していた(図6, 7)。2) 胸部: 49年2月以降

Table 1. Characteristics of Strain Machida and Reference Strains of *M. tuberculosis* and *M. bovis*

	Strain Machida	<i>M. tuber.</i> H ₃₇ Rv	<i>M. bovis</i>	
			Sado-37	BCG-J
Growth on nutrient agar	-	-	-	-
Growth on egg medium	Eug.	Eug.	Dys.	Eug.
Growth speed	Slow	Slow	Slow	Slow
Pigmentation	-	-	-	-
Colonial morphology	R	R	S	R
Lebek : growth	Surface	Surface	Deep	Surface
Growth temperature 22 (°C)	-	-	-	-
30	+	+	+	+
37	卅	卅	卅	卅
42	-	-	-	-
Catalase 68°C	-	-	-	-
Nitrate reduction	+	卅	-	+
Niacin production	+	卅	-	+
Tween 80 hydrolysis	-	+	-	-
Growth inhibited by:				
Glycerol	-	-	+	-
FCH	+	-	+	+
INH	+	+	+	+
SM	+	+	+	+
PAS	±	+	±	±
Pathogenicity ₄ for G. P. (Inocul. size: 21 × 10 ⁵)				
Intracerebral	Survive	Die	Die	Survive
Intravenous	No lesion	卅	卅	No lesion

左側の葉間および縦隔膜肝脈の陰影を残すのみとなつた(図8)。

細菌学的所見(表1)

小川培地に分離された抗酸菌町田株は灰白色のroughな単一形態の集落で、その性状は表1に示す通りである。すなわち小川培地に継代後30~37°Cの培養温度で遅速だが旺盛な発育をするが、22°C, 42°Cでは全く増殖が認められない。普通寒天培地に発育せず、光発色性陰性、耐熱カタラーゼ陰性、SM, INHの抗結核剤に感受性であることから哺乳動物結核菌である。また硝酸塩還元、Tween 80 水解陰性、FCH 感受性、PASには人型菌に比べ感受性が低い点など牛型菌に特異的な性状を示す。またグリセリンによる発育抑制がなく旺盛な発育を示し、Lebeck培地上での発育形態、ナイアシン弱陽性を示す点などは対照のBCG-日本株と同一パターンを示している。

また、この菌株の菌力をモルモットの脳内および静脈内にそれぞれ0.1mg (v. u. : 21×10^5) を接種してしらべた。両群とも体重の減少、麻痺および死亡例はなく、3ヵ月後に解剖した。肉眼的に結核病変は認められず、脳、肺、脾の各臓器の還元培養を行なつた。脳内接種動物の脳から10コロニー以下の少数菌が分離されたが、静脈内接種動物からは全く分離されなかつた。

以上の結果、分離菌は菌力の弱い牛型結核菌であり、BCG-日本株と同一パターンを示す菌株であつた。

病理組織学的所見

1) 入院4ヵ月前の47年11月10日、秩父市立病院にて左腋窩リンパ節を生検した(群大第1病理石田助教授)(図9)。

明瞭な核仁を含む淡明な円形の核を有する細網型の単核細胞がびまん性に増生し、リンパ節の固有構造はかなり失われている。単核細胞は小結節を形成する傾向を示しているが、壊死巣はない。不規則に好酸球浸潤が認められる。好銀線維、膠原線維の増生もある。非特異的肉芽性リンパ節炎の所見である(入院後、保存された標本に抗酸菌染色を行ない、単核細胞の胞体内に少数の抗酸性桿菌を認めた)。

2) 抗結核剤投与2ヵ月後の48年5月15日、左頸部皮下および右胫骨骨髓内の肉芽組織を搔爬、生検。7月16日、右耳前部の皮膚腫瘍と耳後部のリンパ節とを生検した。前後2回の所見に差はなかつた(図10, 11)。

肉芽組織：組織球浸潤を主体とした炎症性肉芽組織で、好中球を含み、細血管の増生が著しい。病変はびまん性で、結節形成傾向に乏しい。凝固壊死巣なく、類上皮細胞、ラ氏型巨細胞も認められない。病変の主体をなす組織球の細胞質は明るく広く、泡沫状、細顆粒状、あるいは細網状である。抗酸性桿菌がこの胞体内に無数に認められる。細胞間には極めて少ない。

皮膚腫瘍：主病変は真皮にあり、水腫性細織内に同様の組織球を主とした肉芽性炎があり、多数の抗酸性桿菌が証明された。

リンパ節：リンパ節の正常構造は比較的よく保たれているが、洞の拡張とその中の細網細胞と組織球性細胞の増生が著しく、洞カタルの像を呈する。結節性肉芽の形成は軽度で、病変はびまん性である。凝固壊死巣なく、類上皮細胞、ラ氏型巨細胞はみられない。組織球性細胞内の抗酸性桿菌は上記肉芽組織、皮膚腫瘍に比べれば少ない。

なお、5月に生検した肉芽組織の組織標本に室橋¹²⁾のmalachite green fuchsin 分別染色を行なつたところ、組織球の胞体内の菌は大多数が緑に、少数が赤に染まつた。

免疫学的所見(表2)

血清抗体。免疫グロブリン：48年3月入院時、血清γグロブリン0.6g/dlで正常。5月(入院2ヵ月後)、9月、49年4月に血清IgG, IgM, IgAを測定、いずれも正常範囲内であつたが、入院2ヵ月後はIgGが1,750mg/dlで年齢相当より少し高かつた。

同種赤血球凝集素：血液型はO型。48年6月、抗A凝集素4倍、抗B凝集素2倍で正常であつた。

遅延型皮膚反応。ツ反反応(PPD 0.5μg), SK・SD皮内反応(SK・SD 0.2μg)：48年3月入院時ともに陰性。49年4月にはツ反反応なお陰性だつたが、8月(入院1年5ヵ月後)にはツ反反応 $\frac{0 \times 0}{13 \times 12}$, SK・SD反応 $\frac{6 \times 9}{12 \times 9}$ でともに陽性になつた。ツ反反応は50年3月(退院6ヵ月後) $\frac{10 \times 8}{17 \times 14}$, しかしPPD 0.05μgでは $\frac{0 \times 0}{6 \times 5}$, 10月0.5μgで $\frac{15 \times 15}{34 \times 36}$, 0.05μgでも $\frac{7 \times 7}{17 \times 17}$ と増強した。

DNCB反応：48年7月0.2%液で感作、0.2%液で惹起、±。49年4月(入院1年1ヵ月後)2%液で惹起、卅(水疱を伴う)。9月0.2%液で惹起、卅。

リンパ球数およびT細胞百分率。リンパ球数：48年3月、5月4,000、6月3,600、以後も5,600~11,000でリンパ球減少はなかつた。

T細胞百分率：矢田の方法によつた。48年6月(入院3ヵ月後)には26%で低下していた。8月は43%、49年9月は54%で正常になつていた。

培養末梢リンパ球³H-サイミジン取込み。Valentineの方法により、自家血漿を用いた。49年4月(入院1年1ヵ月後)S.I.はPHA 979(25μg, 72時間培養), PPD 4.3(1.0μg, 96時間培養)。7月PHA 373, PPD 3.4, SK・SD 29.3(10μg, 144時間培養)で、PHA, SK・SDに対しては正常であつたが、PPDに対しては少しく低下しているようであつた。

患児の成長、発達 患児は体格小(身長M-3SD以下)、骨年齢も著しく遅れ(6ヵ月相当)、精神発達も遅れ

Table 2. Immunological

			1 9 7 3						
			Mar.	Apr.	May	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.
Immunoglobulin	IgG	mg/dl	1,750						860
	IgM		190						135
	IgA		120						102
Delayed type skin reaction	PPD	0.5 μ g	0 \times 0						
	SK-SD	0.2 μ g	1 \times 1						
	DNCB	0.2%	±						
Lymphocyte	Lymphocyte/mm ³		4,000		4,000	3,600	11,000	5,600	7,900
	T-cell	%				26		43	
³ H-thymidine incorporation (S. I.)	PHA	25 μ g							
	PPD	1 μ g							
	SK-SD	10 μ g							

Table 3. Immunological Aspects of

Author	Sex	Age at			Tuberculin reaction	Other delayed reaction	
		Vaccination	Onset of disease	Death			
1. Holström	1953	f	2 d	6m	15m	-	
2. Meyer	1954	m	7y5m	7y6m	9y9m	+ → -	
3. Thrap-Meyer	1954	m	19 y	20 y	24 ¹ / ₂ y	+	
4. Falkmer	1955	m	4 d	6m	8m	-	
5. Araya Gantes et al.	1956						
6. Dzieniszwaka et al.	1958	m			5 ¹ / ₂ m	-	
7. Ramon-Guerra et al.	1958	m	Newborn	2m	5m	-	
8. Chiari et al.	1959	f	4 d		6m		
9. Ariztia et al.	1960		2 d	3m	4 ¹ / ₂ m	-	
10. Gardborg et al.	1963	f	6w	5m	7m	-	
11. Bouton et al.	1963	m	4 d	6m	9m	-	
12. Carlgren et al.	1966	m	Newborn	6m	9m	-	Graft rejection -
13. Veslot et al.	1966	m	48 d	4 ¹ / ₂ m	5 ¹ / ₂ m	-	
14. Matsuda et al.	1969	m	3 y		13y1m	+ → -	Graft rejection +
15. Rotter et al.	1970	f	6 d	2m	7m	-	
16. Esterly et al.	1971	m	Newborn	3w	4 ¹ / ₂ m	+	
17. Esterly et al.	1971	m	Newborn	3w	9m	+	
18. Šićević	1972	f	4 d	4m	3y11m	-	Blastformation -
19. Šićević	1972	f	No		2y10m	-	Blast. -, DNCB +
20. Rdaszkiewicz et al.	1975	m	Newborn	10w	20w	-	MI -

↗ Increased, → Normal, ↘ Decreased or hypoplastic

* Severe combined immune deficiency

** Chronic granulomatous disease

Examinations

			1 9 7 4								
Oct.	Nov.	Dec.	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.
						1,040					
						146					
						114					
						$\frac{0 \times 0}{3 \times 3}$			$\frac{0 \times 0}{13 \times 12}$		
								$\frac{6 \times 7}{12 \times 9}$			
						‡ (2%)				‡	
10,100		7,400			7,400	101,000			5,700		7,700
										54	
						979			373		
						4			3		
										29	

Cases of Generalized BCG Infection so far Reported

Serum gamma-globulin	Plasma cell	Thymus	Lymphoid tissue	Other infection	Family history
↗ ↘				Pn. carini	One brother S. C. I. D. *
↘				Fungus	Two siblings died at early infancy One sibling: hypo-gamma-globulinemia
→	↘			Cadida	
↘ or →				Candida	Two siblings died at early infancy
↘			↘	Pn. carini	
Ig ↘	↘	↘			Five of his mother's siblings and cousins died at early infancy
↘	-	↘	↘		
→		↘			Sister of patient 20
Ig →					} Twin. One nephew C. G. D. **
Ig →					
→ or ↗	+				} Sister
→ or ↗	+				
Ig ↘		↘	↘	Candida	Brother of patient 15

ていた(6歳4カ月のとき遠城寺式乳幼児分析的発達検査で3~5歳相当)。

内分泌学的には、甲状腺機能は正常だったが、脳下垂体の成長ホルモン分泌能の低下が認められた。

考 察

本例の分離菌は菌力の弱い牛型結核菌で BCG-日本株と同一のパターンを示しているため、本例は BCG 全身感染例とみなすことができよう。

Gormsen ら³⁾によれば、接種された BCG は血行性に散布されて種々の臓器に小結節を生じることがある。比較的多いのは骨炎⁴⁾⁵⁾で、本邦にも3例の報告^{6)~8)}がある。いずれも化学療法や外科療法で治癒しているが、病変が骨に限局するだけ免疫異常の程度が軽いのであろう。病変に限局せず多くの臓器、組織に及ぶ全身感染ではより重篤な免疫異常が考えられ、現在までの報告例はすべて死亡している(本邦例は1例²⁴⁾)。本報告例は骨以外にリンパ節、皮膚、肺等に病変を認め BCG 全身感染例と考えられるが、死亡せず軽快した点が特異である。おそらく基底にある免疫異常が他の例と異なるためであろうが、以下に考察する。

1. 免疫学的検討(表3)

BCG による全身感染は Holström⁹⁾(1953)以来20例余りが報告されている。私が文献から得たのは表3の20例^{9)~29)}である(Romon-Guerra ら¹⁷⁾の第2例は菌が検出されてなく、BCG 感染の確証を欠くので除いた)。すべて死亡例で、大多数が生後早期に発病し、幼児期に死亡している。その基底には先天性免疫不全の存在が考えられている。報告中免疫について立入った検討をしているのは1966年の Carlgren ら²²⁾、Veslot ら²³⁾以後であるが、それ以前の報告についても Matsaniotis ら³⁰⁾、Carlgren ら、Veslot ら、Šičević²⁸⁾が記載内容から病型を推定している。

Araya Gantes ら¹⁵⁾、Chiari ら¹⁸⁾の報告例は剖検所見の記載しかないため免疫について考察しえない。その他の18例は全例ツ反応を検査しており、陰性13例、陽性5例であった。

ツ反応陰性13例は細胞性免疫の障害が疑われる。そのうち Holström の報告例はツ反応以外の検査の記載がない。残る12例中10例は生後1年以内に死亡しており、細胞性免疫と体液性免疫がともに障害された重症複合免疫不全症 severe combined immunodeficiency disease が最も疑われる。Falkmer¹⁴⁾、Bouton ら²¹⁾、Carlgren ら、Velot ら、Rdaszkiewicz ら²⁹⁾の例は臨床経過、検査所見、遺伝関係²⁹⁾等からこれに属すると考えられる。Dzieniażwaka ら¹⁶⁾の例は原著を見得ないが検査所見か

ら、また Ramon-Guerra ら¹⁷⁾の例(第1例)も遺伝関係からやはりこれに入るであろう。Aritzia ら¹⁹⁾、Gardborg ら²⁰⁾、Rotter ら²⁴⁾の例もこの形に近いが、γグロブリンの正常範囲内の値が報告されている。ただし Gardborg らの例ではγグロブリンを3回測定して2回は低値であった。また Rotter らの例は弟が重症複合免疫不全症であった(Rdaszkiewicz らの例)。

ツ反応陰性の残りの2例は Šičević の姉妹例で、姉から妹へ感染した例であるが、免疫学的検索の結果も、臨床経過も上記10例と異なる。ツ反応その他の遅延型皮膚反応陰性(DNCB 反応のみ陽性)、PHA、ツベルクリンによるリンパ球芽球化陰性または低下と細胞性免疫不全が明らかであるが、血清中の免疫グロブリンは正常または増加しており、ウイルス、細菌に対する抗体産生も正常で、体液性免疫には異常がなかった。immunodeficiency with normal or hyperimmunoglobulin(Nezelof)に属するかと考えられる。死亡年齢も3歳11カ月、2歳10カ月で上記の症例より年長である。

ツ反応陽性は5例である。そのうち、Esterly ら²⁷⁾の双子児例は乳児期に死亡している。免疫グロブリンは正常であった。患児らの母と姉(父を異にする)が NBT 反応陰性であり、その姉の子が chronic granulomatous disease であったので、著者は患児らにも同様の感染防御不全状態を推定している。しかし好中球の化膿菌に対する殺菌能と大食細胞の結核菌に対する殺菌能とを同じに考えることには異論があろう。

Meyer¹⁰⁾、Thrap-Meyer¹¹⁾、松田ら²⁴⁾²⁵⁾の3例は特異である。上記の例はすべて新生児期あるいは幼若乳児期に BCG 接種を受けているが、これらの例はより年長で接種を受け(7歳、19歳、3歳)、数年の経過をとって死亡している(松田ら例は13年)。ツ反応は3例とも陽性であったが、Thrap-Meyer 例では弱く、Meyer、松田ら例では後に陰性になった。ただし松田ら例ではその時点でも移植組織に対する拒絶反応は陽性であった。γグロブリンは Thrap-Meyer 例では高値を示し、松田ら例ではやや低かった。これらの3例では細胞性免疫の何か特異的な、おそらく部分的な異常があつたのではないかと考えられる。

本報告例は治癒している点が上記のどの症例とも異なる。入院時に検した遅延型皮膚反応は PPD, SK・SD とともに陰性であり、4カ月後一般状態がやや改善してから行なつた DNCB 反応も陰性で、細胞性免疫の低下を考えさせた。しかし、これらの皮膚反応は状態改善後陽性になつており、その点が上記の例と異なる。末梢血のリンパ球数は常に正常範囲内にあつた。赤血球ロゼット形成によるT細胞百分率は入院初期に低下しており、5カ月後に正常になつた。³H サイミジン取込みからみたリンパ球芽球化は、入院1年以後の状態改善後の検査で、

PHA, SK・SD に対しては正常であつたが, PPD に対しては少しく低下しているように思われた。一方, 血清免疫グロブリンは正常であつた。

すなわち, 本例では入院初期に細胞性免疫の低下を考えさせる所見があつたが, 後に正常化しており, 上記例の大多数にみられた severe combined immunodeficiency disease, immunodeficiency with normal or hyperimmunoglobulin 等の既知の先天性免疫不全症候群には入らない。

この初期の細胞性免疫の低下に関連して問題になるのは本例の発症に麻疹が先行していることである。麻疹の際にツ反応が減弱することは早くから知られているが, 近年細胞性免疫全体の低下が明らかにされ, リンパ球芽球化の減弱^{32)~34)}やT細胞百分率の低下³⁵⁾も証明されている。本例においても, 基底にあつた何らかの免疫異常が麻疹によつて増強されて発症のきっかけとなつた可能性が考えられる。

本例では RFP を含む感性剤による強力な化学療法によつて早期に菌培養陰性(ただし塗抹では陽性)になつたが, それにもかかわらず病変の悪化がみられた。これにはこの時期の免疫不全状態が関係していたと考えられる。入院3ヵ月後にツ反応強陽性の給血者から 200ml の輸血を行ない, これを契機に病変が好転した印象を得た。Whitcomb ら³⁶⁾は一過性の細胞性免疫不全を伴つた進行性の初感染結核に transfer factor 療法を行なつて好結果を得たと報告している。崎山ら³⁷⁾も麻疹後の結核に同じ治療を行なつている。本例の輸血はその中の白血球数から考えるとより少量であるが, この transfer factor の移入に似た何らかの免疫学的な働きをしたことも考えられるであろう。

なお, 本例では菌の感染経路が明らかでない。患児は1歳のときにツ反応陰性であつたが, 母および保健婦の記憶によれば発育が悪いために BCG を接種しなかつたという。接種以外の感染経路による BCG 全身感染としては Šićević の先天性細胞性免疫不全姉妹例がある。姉が BCG 接種を受けて全身感染を起こし, 次いで接種を受けなかつた妹も全身感染を起こした。この例では妹の気管支に病変が初発しているので姉からの経気道感染が考えられている。本例ではそのような感染源もなく, 病変の初発部位も経気道感染を考えさせない。左腋窩リンパ節に初発している点からは, 母や保健婦の記憶とは違うが, むしろ1歳時に左上腕に接種を受けた疑いが濃い。その場合にも, 発症まで2年前後の間 BCG が感染可能な状態で体内に止まつていたことになり, やはり何らかの免疫異常の存在を考えさせる。

2. 病理組織学的検討

本例の病変は組織球を主とする肉芽組織で, 類上皮細胞, ラ氏型巨細胞, 乾酪壊死等結核を考えさせる所見を

欠き, 最初の生検では reticulo-histiocytosis が疑われた。組織球中には多数の菌が認められた。

BCG 全身感染20例中病理組織学的所見の記載が得られたのは17例であるが, 典型的な結核性病変を示すものはむしろ少ない。巨細胞や乾酪化を伴つた結核結節の記載があるのは Falkmer, Gardborg ら, Calgren ら, Esterly ら(第1例)の4例で, その他リンパ節の広範な乾酪化が Meyer, Chiari ら, Veslot ら, Rdaszkiewicz らの4例に記載されている。また Esterly らの第2例にはラ氏型巨細胞の記載のみがある。

一方, Araya Gantes らの例ではリンパ節, 骨の病変は reticuloendotheliosis の形で, 大単核細胞内に多数の菌が貪食されていた。また Aritzia らの例ではリンパ節が細網細胞と組織球からなる肉芽腫に置換され, これらの細胞内に多数の菌が認められた。いずれも本報告例と同じ所見である。この他結節を形成せず巨細胞や乾酪化を伴わない類上皮細胞肉芽腫と記載された例が5例あるが(Holström, Thrap-Meyer, 松田ら, Rotter ら, Šićević 第1例), そのうち Holström, 松田ら, Rotter らの例では細胞内に多数の菌が認められており, 本例に近い病変が考えられる。また Bouton らの例で接種局所は大貪食細胞のみ, 所属リンパ節は類上皮細胞で置換, と記載されているのも同様の病変と考えられる。

他方, 本報告例のような組織球を主とする組織像は非定型抗酸菌, 特に Runyon III 群菌の全身感染にしばしばみられる。初鹿野³⁸⁾³⁹⁾は小児の非定型抗酸菌全身感染11例^{40)~50)}(I群菌2例, II群菌1例, III群菌8例)を集め, その組織像について詳説している。11例中8例では本例のような組織球性肉芽腫が主病変で, 組織球中に多数の菌が認められた(Cuttino ら⁴⁰⁾, Yakovac ら⁴²⁾, Volini⁴³⁾, Snijder⁴⁴⁾, Joos ら⁴⁵⁾, Cashman ら⁴⁷⁾, 石原ら⁴⁹⁾, 星野ら⁴⁸⁾)。小児の全身感染はその他川崎ら⁴⁹⁾, Vinh ら⁵²⁾, 砂川ら⁵³⁾の例があるが, 砂川らの *M. intracellulare* 感染例も同様の組織所見を呈していた。初鹿野はなお同じ所見の成人例として Koenig ら⁵⁴⁾の62歳のIII群菌全身感染例を挙げている。

従来, このような組織反応はIII群非定型抗酸菌に特異とされてきた。しかしIII群菌に限らないことは上記の8例中にI群菌⁴⁷⁾, II群菌⁴⁵⁾各1例が含まれていることから明らかである。本報告例も BCG とみなしうる弱毒結核菌に対して同様の組織反応を示した。以上から, この組織反応はむしろ広く弱毒抗酸菌に対する生体の反応形式の一つと考えるべきであろう。

一方, 同じIII群菌感染でも病変が局所性的の場合, 例えば小児に多い頸部リンパ節炎では結核と同じ組織像がみられる。Snijder は菌側の因子を重視して, 同じIII群菌でも局所性的の病変を起こす菌と全身感染を来す菌とは違

うのではないか、将来非定型抗酸菌の分類が進歩すれば、菌の違いから組織反応の違いが説明できるのではないかと書いている。現在非定型抗酸菌はほとんど種名で呼ばれるようになったが、彼の期待は外れたようである。例えば、星野ら、砂川らの全身感染例は *M. intracellulare* によるが、同じ *M. intracellulare* は局所性の頸部リンパ節炎も起こし、著者の経験した2歳例は結核と同じ組織像を呈した。

問題はむしろ宿主側にあろう。大胆な推測が許されるなら、弱毒抗酸菌の感染に対して、このような組織反応でしか対応できない場合に全身感染を来し、結核と同じ形の組織反応が可能な場合には局所性の病変にとどまると考えられないであろうか。この組織反応の特徴は増殖した組織球中に多数の抗酸菌を認めることであるが、これは組織球が貪食した菌を殺すことができず、菌がその中で増殖したことを意味する。本報告例の組織球中の菌は室橋の malachitegreen-fuchsin 分別染色で緑に染まり、細胞内で生きていたと考えられる。

Mackness⁵⁵⁾⁵⁶⁾に始まる一連の研究は結核菌のような細胞内で増殖しうる菌に対する生体の防衛機構について次のことを明らかにした。すなわち、生体では大貪食細胞がこれらの菌を貪食して殺すが、この大貪食細胞の殺菌力は免疫リンパ球によつて大貪食細胞が活性化されて初めて発揮されることが明らかにされた。

上田^{57)~59)}はT細胞を欠くヌードマウスに結核菌を感染させて次のような観察をした。ヌードマウスでは大貪食細胞内の菌の増殖が抑えられず、細胞は壊死に陥り、滲出・壊死型の病変を来し、動物は早期に死亡する。これにあらかじめ胸腺を移植し、あるいは胸腺細胞を移入すると、生存期間が延長し、類上皮細胞結節が形成される。上田はこの成績から、T細胞はマウスの実験結核における抵抗性に重要であるとともに、類上皮細胞肉芽腫の成立にも重要な役割を果たしているとした。

上田は更にヌードマウスにBCGを感染させ、末期に網内系組織に菌を充満した大貪食細胞の集簇が目立つたと報告している。この所見は、ヌードマウスではBCGも殺されずに大貪食細胞内で増殖するが、弱毒菌であるので細胞を壊死せしめることなくこのような組織像を示した、と理解できよう。

本報告例や、今までに報告されたⅢ群非定型抗酸菌その他による全身感染例にみられた組織反応はこの上田のヌードマウスBCG感染の組織像と共通したものが認められる。これらの症例では、T細胞に量的、質的な異常があつて、大貪食細胞の殺菌力が活性化されず、その結果このような組織反応を呈し、かつ全身感染を来した、と考えられないであろうか。本例では病初期の細胞免疫学的検索が不十分でその点を明らかにしえないが、今後の課題と考える。

3. 乳幼児 BCG 接種の検討

本例は感染経路が明らかでないが、もし接種によるとすればBCG接種全身感染例に1例を加えたことになる。本邦におけるBCG接種副反応は少なく、重い形は本例を加え骨炎3例、全身感染治癒1例、死亡1例で、約2億と推定される接種数に比べれば極めてまれである。本邦に特に少ない理由としては、接種時期が新生児でなく3カ月以後で重篤な先天性免疫不全が除外されていること⁶⁰⁾⁶¹⁾、本邦のBCGがCalmette-Guerinの培養法を遵守しているため毒力が低く保たれていること⁶²⁾が挙げられている。一方、乳幼児の結核は近年著しく減少したとはいえなお認められる。最近の調査⁶³⁾⁶⁴⁾でも年間50名を越える結核性髄膜炎の発生があり、その1/4が死亡し、1/2が脳の障害を残している。しかも患児は大多数がBCG未接種である。両者を考え合わせると、本例の存在も現状での乳幼児BCG接種の必要性を変えるものではない。

結 語

1. 3歳9カ月男児の弱毒抗酸菌全身感染例を報告した。病変はリンパ節、皮膚、骨、肺に認められた。
2. 膿および痰(胃液)から分離された菌は弱毒牛型結核菌でBCG-日本株と同一パターンを示した。
3. リンパ節、皮膚、骨の病変は組織球を主とした炎症性肉芽組織で、組織球中に多数の菌が認められた。
4. 化学療法および輸血によつて病状好転し軽快退院した。
5. 病初期にツ反応その他遅延型皮膚反応陰性、末梢血T細胞百分率低下等細胞性免疫の低下が考えられた。病状軽快後ツ反応等は陽性となつた。一過性の免疫不全状態が発病に関係したと考えられる。
6. BCG、非定型抗酸菌等弱毒抗酸菌の全身感染について主として免疫と組織反応の面から考察した。

本例は第50回日本結核病学会総会に報告した。

本例の免疫学的検索にご協力下さつた群馬大学小児科富沢滋氏、星野弘氏、森川昭広氏に深謝する。

文 献

- 1) 室橋豊穂・吉田幸之助: 結核研究の進歩, 17, 160, 1957.
- 2) Murohashi, T. and Yoshida, K.: Acta Tuberc. Scand., 34 : 208, 1957.
- 3) Gormsen, H.: Acta Pathol. Microbiol. Scand., Suppl. 111 : 117, 1956.
- 4) Dahlström, G. and Sjögren, I.: Bull. IUAT, 51 : 247, 1976.
- 5) Wasz-Höckert, O., Backman, A., Brander, E., Pasila, M. and Rapola, J.: Bull. IUAT, 51 : 251, 1976.

- 6) 森岡達治: 結核, 35: 331, 1960.
- 7) 藤原誠: 神戸大学医学部紀要, 32: 170, 1970.
- 8) 水谷宣美・鈴木清允・岩倉盈・青木正人・前田博司・小西陽一: 結核, 53: 104, 1978.
- 9) Hollström, V.E. and Hard, S.: Acta Dermatol. Venerol., 33: 159, 1953.
- 10) Meyer, J.: Am. Rev. Tuberc., 70: 402, 1954.
- 11) Thrap-Meyer, H.: Acta Tuberc. Scand., 29: 173, 1954.
- 12) Oeding, P. and Hesselberg, I.: Acta Tuberc. Scand., 29: 180, 1954.
- 13) Waaler, E. and Oeding, P.: Acta Tuberc. Scand., 29: 188, 1954.
- 14) Falkmer, S., Lind, A. and Polman, L.: Acta Paediat. Scand., 44: 219, 1955.
- 15) Araya Gantes and Gúzmán: 19) から引用.
- 16) Dzieniszewska Klepack, A. L. and Lewicki, Z.: Gruzlica, 26: 43, 1958. 23) から引用.
- 17) Ramon-Guerra, A.U., Queirolo, C.A. and Temesio, N.: Arch. Pediat. Uruguay, 29: 618, 1958.
- 18) Chiari, H. and Zischka, W.: Zbl. Allg. Pathol., 100: 105, 1959.
- 19) Ariztia, A., Moreno, L., Carces, C. and Montero, R.: Rev. Chile Pediat., 31: 70, 1960.
- 20) Gardborg, O., Iversen, O.H., Torheim, B.J. and Hesselberg, I.: Acta Paediat. Scand., 52: 293, 1963.
- 21) Bouton, J., Mainwaring, D. and Smithells, R. W.: Brit. Med. J., 1: 1512, 1963.
- 22) Carlgren, L.E., Hansson, C.G., Henricson, L. and Wahlen, P.: Acta Paediat. Scand., 55: 636, 1966.
- 23) Veslot, J., Nezelof, C. and Villemin, P.: Arch. Franc. Pédiat., 23: 1, 1966.
- 24) 松田健一郎・田中一・萩原義郎・渡辺照男・岩本吉雄: 小臨, 22: 318, 1969.
- 25) Watanabe, T., Tanaka, K. and Hagiwara, Y.: Acta Pathol. Jap., 19: 395, 1969.
- 26) Rotter, M., Ryvarden, G., Stur, D., Zandanell, E. and Kusebauch, E.: Pädiat. Praxis, 9: 517, 1970.
- 27) Esterly, J.R., Sturner, W.Q., Esterly, N.B. and Windhorst, D.B.: Pediatrics, 48: 141, 1971.
- 28) Šičević, S.: Acta Paediat. Scand., 61: 178, 1972.
- 29) Radaszkiewics, T., Eibl, M., Jarisch, R. and Lachmann, D.: Virchows Arch., 366: 341, 1975.
- 30) Matsaniotis, N. and Economou-Mavrou, C.: Ann. Pediat., 206: 363, 1966.
- 31) Bonnevier, J.O., Killander, J., Olding, L. and Vahlquist, B.: Acta Paediat. Scand., 53: 54, 1964.
- 32) 門脇純一・仁平誠・中尾亨: 医学のあゆみ, 71: 737, 1969.
- 33) Whittle, H. C., Bradley-Moore, A., Fleming, A. and Greenwood, B.M.: Arch. Dis. Child., 48: 753, 1973.
- 34) Finkel, A. and Dent, P.B.: Cell. Immunol., 6: 41, 1973.
- 35) 中川俊郎: 日小会誌, 78: 335, 1974.
- 36) Whitcomb, M.E. and Rocklin, R.E.: Ann. Intern. Med., 79: 161, 1973.
- 37) 崎山幸雄・上原秀樹・富樫武弘・松本脩三: 臨床免疫, 8: 407, 1976.
- 38) 初鹿野浩: 感染症, 2: 221, 1972.
- 39) 初鹿野浩: 小児外科・内科, 5: 1045, 1973.
- 40) Cuttino, J.T. and McCabe, A.M.: Am. J. Pathol., 25: 1, 1949.
- 41) Van d. Hoeven, L.H., Rutten, F.J. and Van d. Sar, A.: Am. J. Clin. Pathol., 29: 433, 1958.
- 42) Yakovac, W.C., Baker, R., Sweigert, C. and Hope, J.W.: J. Pediat., 59: 909, 1961.
- 43) Volini, F., Colton, R. and Lester, W.: Am. J. Clin. Pathol., 43: 39, 1965.
- 44) Snijder, J.: Sel. Pap. R. Neth. Tuberc. Ass., 10: 99, 1967.
- 45) Joos, H.A., Hitly, L.B., Courington, D., Schaefer, W.B. and Block, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96: 795, 1967.
- 46) Schonell, M.E., Crofton, J.W., Stuart, A.E. and Wallace, A.: Tubercle, 49: 12, 1968.
- 47) Cashman, T.M., Navin, J.J. and Chandor, S. B.: J. Pediat., 76: 722, 1970.
- 48) McCracken, G.H. and Ravnolds, R.C.: Amer. J. Dis. Child., 120: 143, 1970.
- 49) 石原恒夫・吉松博・長峰郁夫・柳内登・山崎史朗・池田高明・畠山忠信・村上勝・三方淳男・橋本一男: 日胸, 30: 416, 1971.
- 50) 星野皓・初鹿野浩: 日胸, 31: 1002, 1972.
- 51) 川崎富作・石丸芳江・山本正: 小診療, 20: 776, 1957.
- 52) Vinh, L.T., Duc, T.V., Nevot, P., Arthuis, M. and Thieffry, S.: Arch. Franc. Pediat., 43: 1155, 1965.
- 53) 砂川慶介・松橋有子・由井いく子・村瀬雄二・南里清一郎・雉本忠市・市橋保雄: 小臨, 30: 129, 1977.
- 54) Koenig, M.G., Collins, R.D. and Heyssel, R. M.: Ann. Intern. Med., 64: 145, 1966.
- 55) Mackaness, G.B.: J. Exp. Med., 129: 973, 1969.
- 56) Mackaness, G.B.: J. Infect. Dis., 123: 439, 1971.
- 57) 上田幹雄: 結核, 52: 533, 1977.
- 58) Ueda, K., Yamazaki, S., Saegusa, J. and Someya, S.: Jap. J. Exp. Med., 47: 467, 1977.
- 59) Ueda, K., Yamazaki, S. and Someya, S.: Jap. J. Tuberc. Chest Dis., 21: 15, 1978.
- 60) 島尾忠男: 第18回日本医学会総会誌, 1146, 1971.
- 61) 島尾忠男: 結核, 50: 338, 1975.
- 62) 室橋豊穂: 最新医学, 32: 1704, 1977.
- 63) 松島正視: 小児保健研究, 56: 149, 1977.
- 64) 松島正視: 結核, 53: 203, 1978.

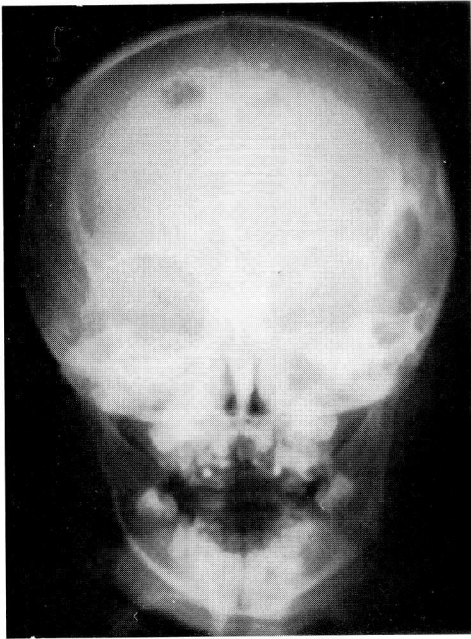


Fig. 1. Lytic lesions of the skull on admission.

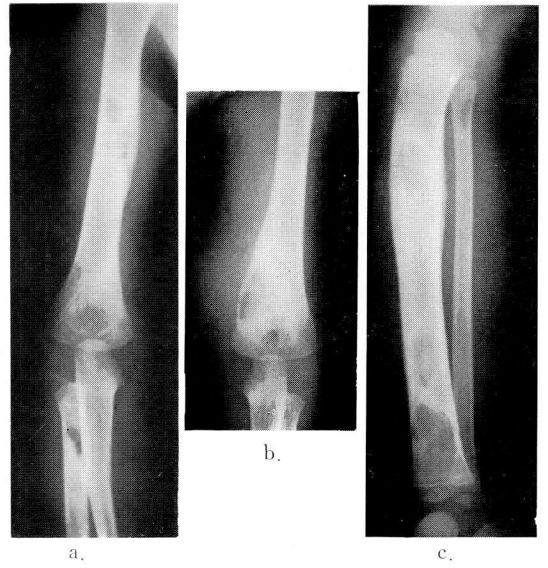


Fig. 2. Lytic lesions of the right humerus and radius (a), the left humerus (b) and the right tibia (c).

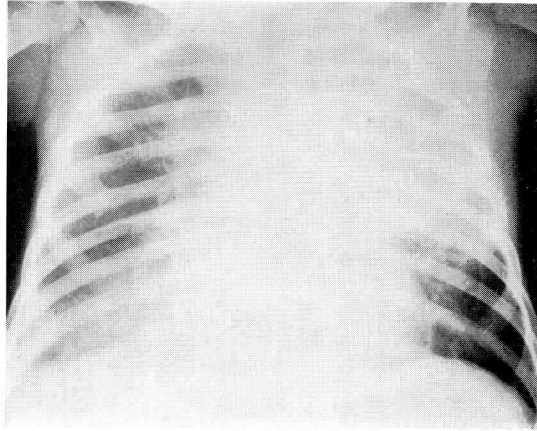
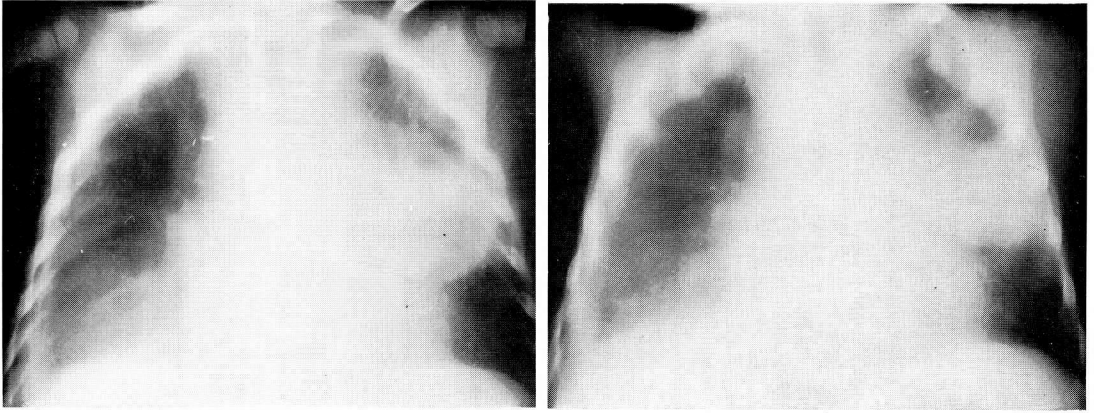


Fig. 3. Pulmonary infiltrations found at the time of admission.



a. b.
Fig. 4. Linear tomographs, 5.5 cm (a) and 8 cm (b) from behind.

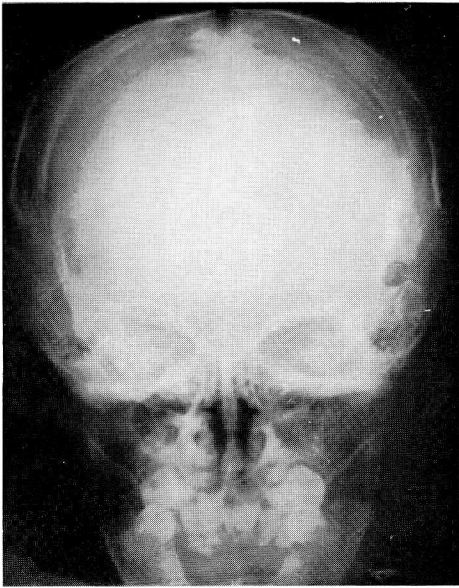
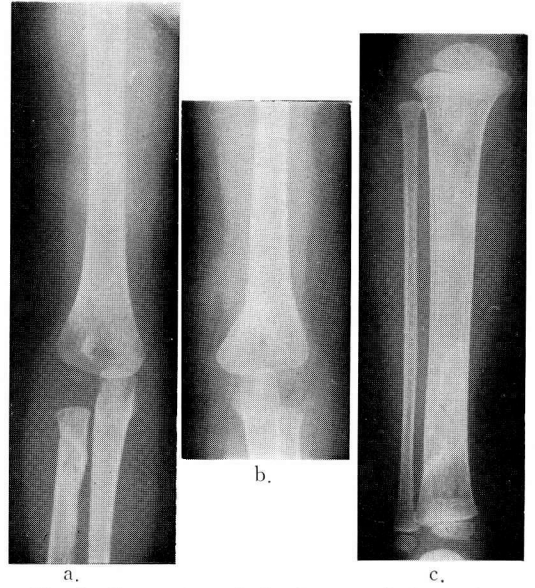


Fig. 6. Regression of the lytic lesions of the skull, 1y4m after admission.



a. b. c.
Fig. 7. Regression of the lesions of the right humerus and radius (a), the left humerus (b) and the right tibia (c).

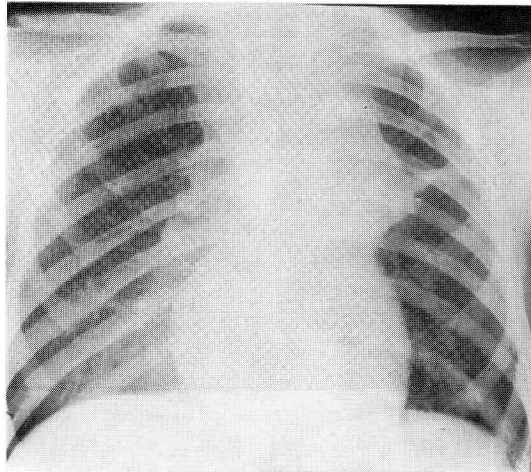


Fig. 8. Pulmonary radiography, 1y4m after admission.

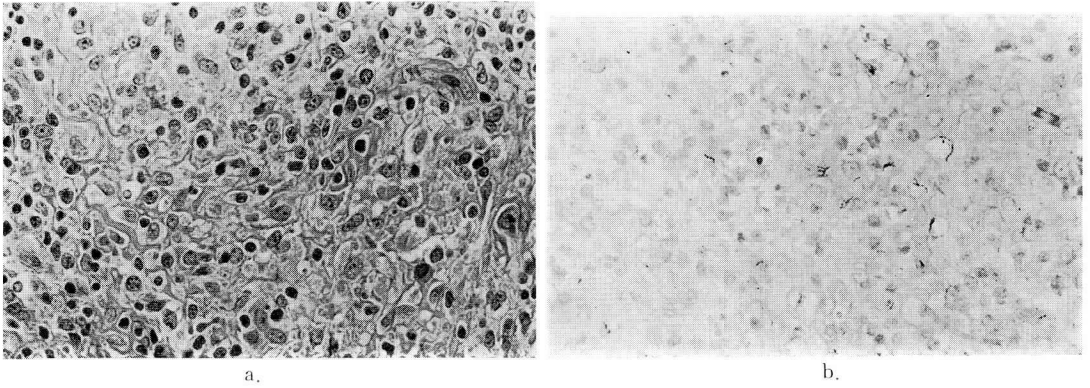


Fig.9 a. Biopsy specimen from axillary lymph node. Proliferation of histiocytic mononuclear cells without necrosis. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 400$.
 b. Acid-fast stain of the same specimen. Some acid-fast bacilli in cytoplasm of the histiocytes. Ziehl-Neelsen stain, $\times 400$.

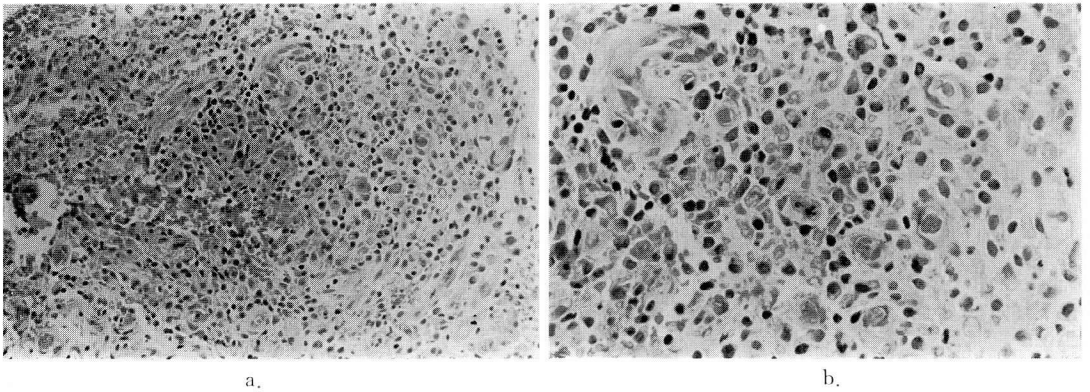


Fig.10 a. Biopsy specimen from subcutaneous lesion. Granuloma characterized by proliferation of histiocytes, lymphocytes and small blood vessels. No central necrosis, no epithelioid cell or multinucleated giant cell. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 200$.
 b. Histiocytes with large granular cytoplasm. High magnification of the same section, $\times 400$.

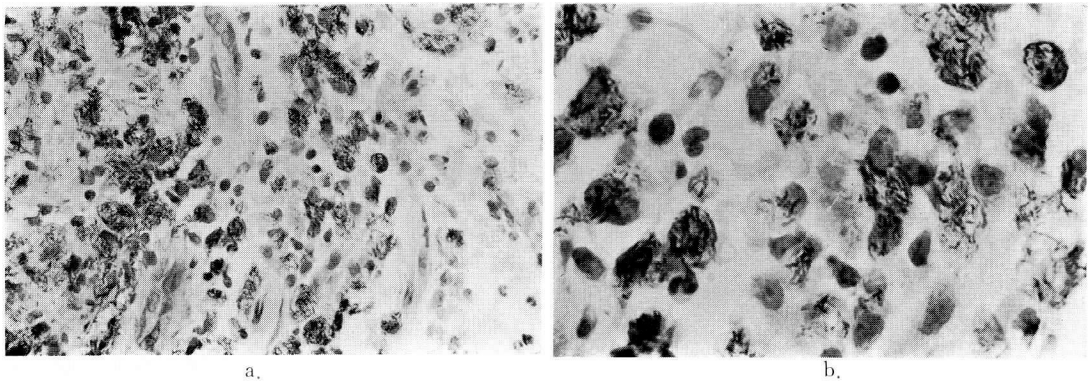


Fig.11 a. Numerous acid-fast bacilli in cytoplasm of histiocytes. Ziehl-Neelsen stain, $\times 400$.
 b. High magnification of the same section, $\times 1,000$.