

原 著

老人結核の臨床病理学的並びに
臨床免疫学的検討

宮崎信義・大串 修・樋口和行
中西洋一・小橋 修・重松信昭

九州大学医学部胸部疾患研究施設

受付 昭和 58 年 2 月 16 日

CLINICOPATHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES OF
PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE AGED

Nobuyoshi MIYAZAKI*, Osamu OGUSHI, Kazuyuki HIGUCHI, Yoichi NAKANISHI,
Osamu KOHASHI, and Nobuaki SHIGEMATSU

(Received for publication February 16, 1983)

Two cases of aged patients with pulmonary tuberculosis were presented. Their clinical, roentgenological and pathological findings were far different from those of typical pulmonary tuberculosis in adult. To clarify the causes of this atypical manifestation in the aged patients, clinical and immunological characteristics of newly diagnosed tuberculosis in 33 cases of elderly patients, were compared with those in 23 cases of teens and 30 cases of twentieth, and the results were summarized as follows:

- 1) An extensive distribution of tram lines and acinar patterns was observed radiographically in the presented two cases. These radiographical findings were indistinguishable from chronic airway infections. In addition, there were little or no cavitary changes in these lesions.
- 2) In autopsy of the first case, the lung presented many scattering foci with small caseous necrosis, around which macrophages (not epithelioid cells) and relatively few lymphocytes were seen. In drainage bronchioles of small caseous lesions a good many polymorphonuclear leukocytes were infiltrated and a few tubercle bacilli were detected. (This was different from the lesions in patients treated with corticosteroid, where numerous tubercle bacilli were proved.) Carnification was also seen around these scattered caseous foci.
- 3) Reactivity to Mantoux test was reduced in patients over 60 years and it was not associated with numbers of peripheral blood lymphocytes.
- 4) Lymphocyte blastformation by PHA was, however, significantly reduced in old patients over 70 years. The number of T lymphocytes of tuberculous patients tended to decrease with age, but it was statistically insignificant.

These results described above suggested that diagnostic difficulties in elderly tuberculous patients related to their atypical roentgenologic manifestations and their increased negative Mantoux tests and negative sputum, which were mainly due to decreased immunologic responsiveness increasing with age.

Keywords: Aged patient, Pulmonary tuberculosis, Unusual radiographs, Reduced skin test, Negative sputum examination

キーワードズ: 老人, 肺結核, 非定型 X 線像, ツ反減弱, 喀痰内菌陰性

* Research Institute for Disease of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812 Japan.

I. はじめに

高齢者の結核症における問題は、加齢が結核病像をいかに modify するかという点である¹⁾。加齢によって気腫性変化や気道の萎縮性変化を伴ってくると、従来より典型的、定型的とされた結核病巣の形態学的特徴が複雑な修飾をうけることになり、老人結核症の診断および治療効果判定を困難にしている。このことについては岩井²⁾による詳細な報告がなされ、実験的にも加齢により結核病巣は限局化の傾向が乏しく広範になる傾向があると指摘されている。

また、高齢者においては全般的老化現象として免疫生物学的反応の低下^{3,4)}があり、また基礎疾患の存在によって病像が更に修飾されている可能性がある。今回、我々は非定型的病像を示した老人結核2症例を呈示し、その臨床的特徴の検討を行なった。更に20歳代と60歳代の初発例におけるX線像の差異、PPD皮膚反応性および細胞性免疫能の年齢別検討を行ない、老人結核における非定型像発現の要因解析を行なった。

II. 対象および方法

1) 非定型像を示した2症例：64歳女性と76歳男性で、第1例は死亡・剖検が行なわれた。

2) 若・高年齢者の胸部X線像、ツベルクリン反応(ツ反)とリンパ球数の対比：初回発症活動性肺結核例について、10歳代23例、20歳代30例、60歳以上33例を無作為に選び、学研分類別に比較した。

20歳代25例、60歳以上22例の活動性肺結核例について、一般診断用 PPD 液(日本ビーシー社製、0.05 $\mu\text{g}/0.1\text{ml}$)を前膊部に接種し、48時間後にその紅斑径と硬結径を測定した。更に、これらの例におけるリンパ球実数とツ反との相関を検討した。

3) リンパ球の subpopulation と mitogen 反応：活動性肺結核患者についてT細胞、B細胞の比率およびPHAによる mitogen 反応を検討した。年齢構成は39歳以下2例、40歳代1例、50歳代5例、60歳代4例、70歳以上5例の計17症例である。T細胞百分率は羊赤血球に対するEロゼット形成細胞により、B細胞百分率は表面免疫グロブリンによる蛍光抗体法で測定した。

末梢血リンパ球のPHAによる mitogen 反応は³H-チミジンの1分間の取り込みで表示した。

III. 非定型像症例とその要因検討成績

1. 非定型像を示した老人結核症例

症例1：基礎疾患を有しない64歳の家婦。咳嗽、体動時呼吸困難の訴えで発症し、3ヵ月後に近医で気管支炎として抗生剤の投与をうけて一時軽快したが、以後約4年間このような経過を反復した。昭和51年1月6日当科入院時の胸部X線像(図1)は、両側中下肺野に tram line と細葉ないし小葉大の acinar shadow

があり、その後緩徐な進行がみられた。断層像(図2)でみると、陰影が両側広範にもかかわらず結核症の特徴となる空洞とその周辺の acino-nodose 像という形が明らかでなく、頻回の喀痰検査でも結核菌を検出しえなかった。更に、ツ反疑陽性、カオリン凝集反応8倍等、肺結核診断上の要素が明らかでなかった。Po₂50 mm Hg のため、その当時として transbronchial lung biopsy (TBLB) は実施せず、軽度の発熱の継続と呼吸不全(CO₂ナルコーシス)を来して死亡した。

剖検所見では散布性の亜小葉大の病巣があり、光顕的には多数の病巣に乾酪化はみられたが、その乾酪部周辺部には定型的類上皮細胞まで分化していないマクロファージが多く、リンパ球浸潤は少ない傾向であった。空洞形成は明らかでなかった(図3)。乾酪巣に接する

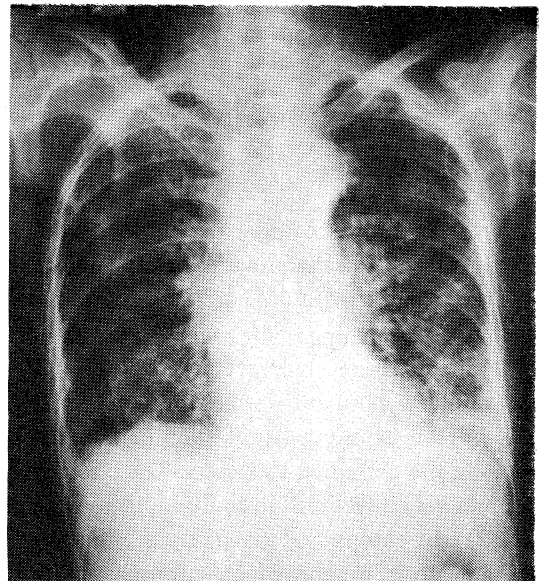


図1 症例1の入院時胸部X線。両側主として中下肺野に線状影(tram line)と粗な網状影があり、また下肺野には細葉ないし小葉大の acinar shadow の散在がある。

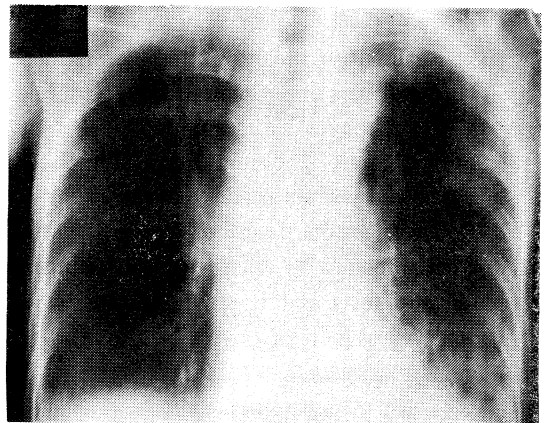


図2 症例1の入院時断層像。下肺野には tram line を含む線網状影がみられ、中下肺野に小斑状影の存在があるが、空洞形成は明らかではない。

細気管支にはマクロファージのほか、かなり多数の好中球の浸潤が認められ(図4)、近傍には細菌性肺炎の肉変に類似した肉変が認められた(図6)。小乾酪巣に接する細気管支部には少数の抗酸菌が散見された(図5)。また肺門リンパ節には硝子化巣のほか、新しい小肉芽腫像が認められた。

症例2:76歳の会社員で、誘因なく、39°Cの発熱および血痰を主訴として来院し、約1ヵ月間の抗生剤投与にて自觉症状は改善した。胸写上びまん性線状網状影の増強を来したため、昭和53年7月26日に入院した。入院時胸部X線(図7)では、びまん性の線状網状影があり、特に左肺のほぼ全肺野にわたり著明なtram lineが認められた。また、散在するacinar shadowおよび多数の、のう胞状影もみられた。ツ反は陰性で、喀痰の塗抹培養ともに結核菌を検出しえず、喀痰中に好中球優位の細胞像が認められたため、CPZ、CEZ等を投与し

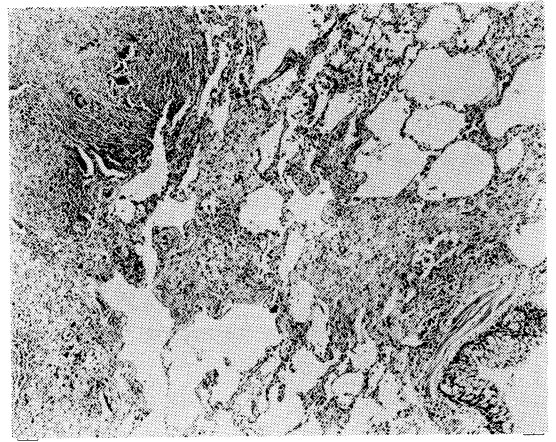


図3 散在する小乾酪壊死巣(左上)に接する細気管支にはマクロファージのほか好中球がかなり認められ、また乾酪巣辺縁には巨細胞とマクロファージはみられるが類上皮細胞の定型像になっていない。(左上葉,×46)

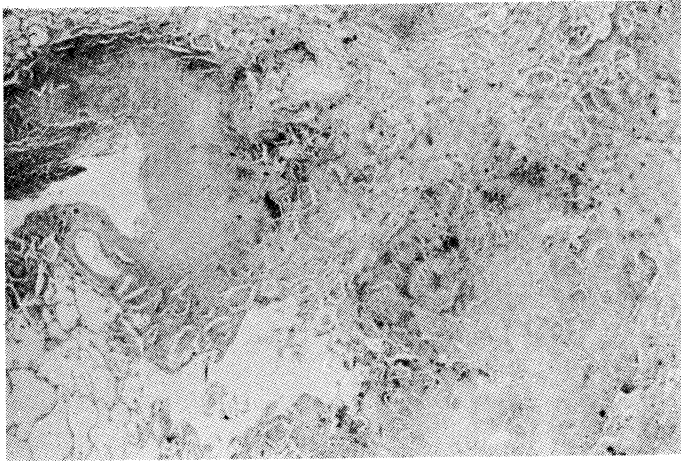


図4 細葉大ないし垂小葉大の乾酪巣は被包化に乏しく、また周囲のリンパ球浸潤も乏しい傾向がみられる。乾酪巣と細気管支との接合部には、光顕レベルの小空洞形成がみられる。(×40)

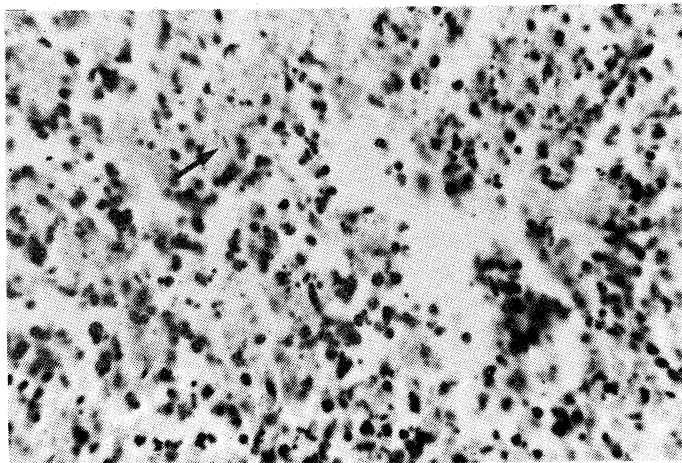


図5 図4の乾酪巣と細気管支との接合部には、マクロファージのほかかなりの好中球浸潤もみられ、抗酸菌染色にて少数の菌(矢印)が散見された。(×400)

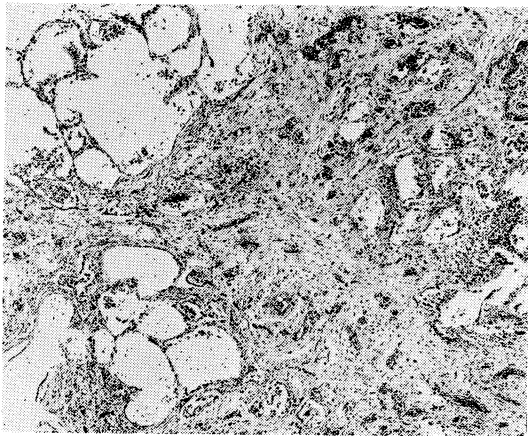


図 6 細気管支の好中球およびマクロファージの浸潤をとり囲むようにして肉変像が認められる。
(左上葉, ×46)

たが改善しなかった。この症例のTBLBでは、結核症としての有意な所見が得られなかった。入院後3ヵ月目の喀痰にて結核菌を検出し、以後RFP・INH・EB投与によって改善した。

2) 若年層と高齢者におけるX線像の差異

初回治療例における学研分類B型については、60歳以上の高齢者群では有空洞例31.8%と少なく、20歳代以下の半数程度にすぎない。また、有空洞例でも洞化傾向に乏しく、若年層では尋以上がKabcであるのに比較し、Kdの比率が多くなり、小空洞例が目立った。なお、高齢者群には、肺門リンパ節腫大を認めていない(表1)。

以上のほか、最近では中葉あるいは舌状部の気管支結核の像のみ、あるいはその領域の無気肺像のみによる発症が経験されている。

3) PPD皮膚反応陰性率

60歳以上ではツ反陰性率が胸膜炎・粟粒結核例のよ

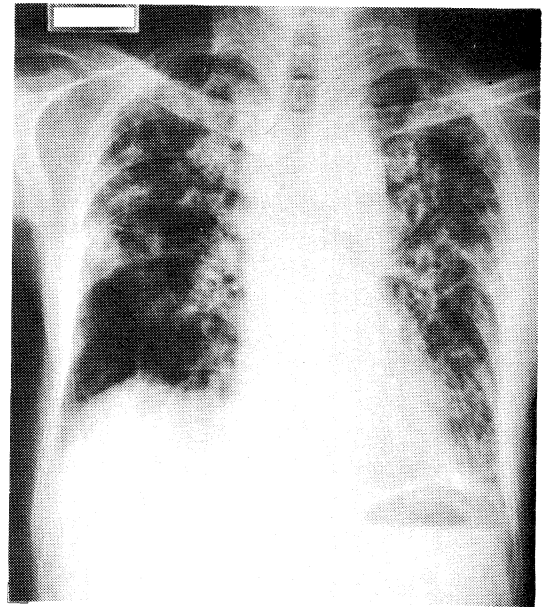


図 7 症例2の入院時胸部レ線。びまん性の線網状影、特に左側全野のtram lineがみられ、また散在するacinar shadowとこのう胞状陰影多数が認められる。

うに若年者でもツ反陰性率の高くなるものを除いて27%に及び、若年者層における同様の考慮に基づく8%に比して、高齢者層でツ反の減弱化傾向があると考えられた(表2)。

4) PPD皮膚反応性とリンパ球数との関連

20歳代の若年例ではツ反と末梢血リンパ球実数との間に相関がみられたが、60歳以上の高齢者群では両者の間に相関は認められなかった(図8)。○印は両者の指標に影響を与える背景を有する症例を示した。

5) 年齢別にみたりんぱ球subpopulationとmitogen反応

活動性結核患者においては、加齢とともにT細胞百

Table 1. Chest X-ray Findings of Patients with Tuberculosis in Relation to Age

Chest radiograph*	Age		
	Teens	Twenties	More than sixty
A	1		1
Kabc	6	8	3
B (BC) Kd	1 (53.3%)	2 (66.7%)	3 (31.8%)
Kxyz	1	2	1
O	7 (46.7%)	6 (33.3%)	15 (68.2%)
Kabc			
C (CB) Kd			1
Kxyz	1	1	2
O		1	5
E		4	1
H	3	2	
Ple	3	4	1

* Based on "Gakken" classification of pulmonary tuberculosis.

Table 2. Tuberculin Anergy among Tuberculous Patients in Relation to Age

Patients with tuberculous lesions	Age	
	Twenties (n=25)	More than sixty (n=22)
Pleurisy	2	1
Miliary tuberculosis	2	1
Without pleurisy and miliary tuberculosis	2 (8%)	6 (27%)

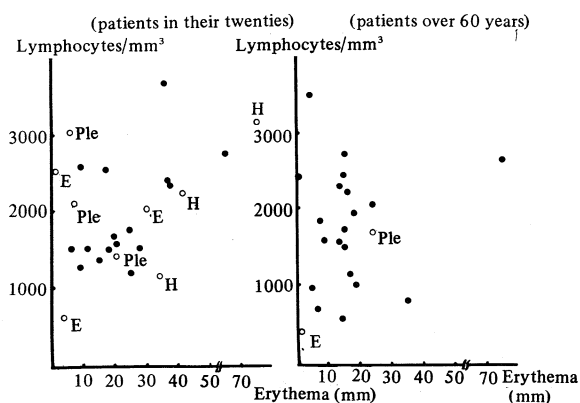


Fig. 8. Comparison of tuberculin reactivity in the aged with that in twenties. Ple: Exsudative pleurisy, H: Hilar lymphadenopathy, E: Hematogenous dissemination.

分率の減少がみられたが、有意ではなかった。PHAによる末梢血リンパ球のmitogen反応性は、高齢になるにつれて低下する傾向が認められた(図9)。ことに70歳以上においては、 41197 ± 1159 cpmと39歳以下の 93921 ± 3571 cpmに比べて有意の反応性低下がみられた ($p < 0.001$)。

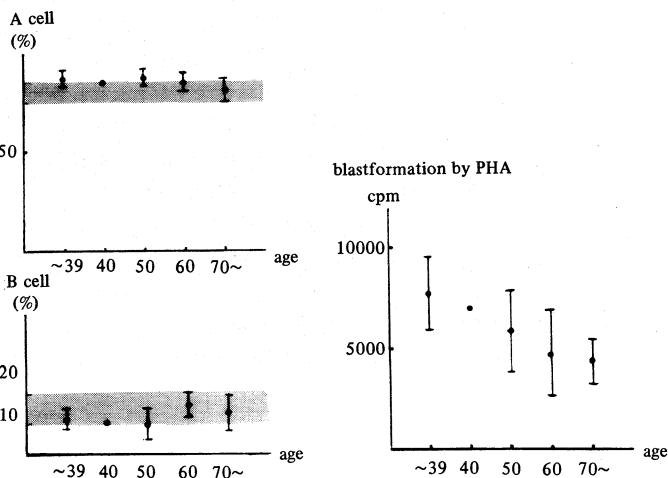


Fig. 9. Lymphocyte subpopulation in patients with pulmonary tuberculosis and PHA-induced blastformation in different age groups.

6) 他臓器疾患の合併

他疾患の合併として、60歳以上の例には、糖尿病5例、塵肺2例があったが、その合併例と非合併例との間において、上記高齢者にみられる免疫生物学的反応差が明らかではなかった。

IV. 考 察

1) 高齢者における成人型結核の非定型化傾向

呈示した2症例は、いずれも慢性気道感染症およびその急性増悪を疑われ、初期に抗生剤の投与を受けている。それは、胸部X線、ツ反、喀痰塗抹陰性等結核診断上のスクリーニングとしての要素が非定型であったことが第一と考えられる(当科入院後も喀痰および胃液検査で、第1例では塗抹培養とも陰性、第2例では塗抹陰性)。高齢者における同様のatypical manifestationについては、海外に報告がみられる⁵⁾。

その実態を症例1の病理組織像に求めると、結核特有の乾酪壊死巣は局限化傾向に乏しく、特異的および非特異細胞層の形成も脆弱であった。これらの変化が広範散在性に広がってみられ、また治癒傾向としては、一般細菌性肺炎の器質化巣に類似した像が広範に認められた。散在する小乾酪化巣には小洞化がみられるが、

肉眼的には認めがたい程度であった。これらの小洞化部、あるいはそれに接する細気管支には好中球の浸潤が認められ、これは老化によって機能低下しているマクロファージ免疫系を補充するものとしての好中球の浸潤が考えられる¹⁾。そのような部には結核菌が少数検出されるが、steroid使用例にみられるような無反応性で、マクロファージ内に多数の菌がみられるという状態ではない。

胸部X線上、成人型結核の定型像は acinar-nodular (または acino-nodose) 像であり、これは乾酪巣とそれを取りまく類上皮細胞層とその外層の非特異性被膜形成という結核の病理組織像を反映してX線上に表現されると考えられている。しかし、上述した老人結核では、結核病巣の非定型化があり、典型的なX線上の特徴がみられなかったものと考えられる。

石原ら⁶⁾の調査によると老人結核患者のX線像の特徴は、学会分類ではI型II型が多く、学研分類ではC、T型D型F型が多く、空洞の性質は硬化性のものが多いとしている。一方、著者らの初回治療例における年齢別X線像の比較によると、60歳以上の高齢者群で、石原らと同様、硬化壁空洞の比率が多かったが、非硬化壁空洞では若年者群と異なり、洞化傾向に乏しく、Kdの比率が多くなり、小空洞化例が目立つ成績であった。

以上のほか、本研究例でもその傾向がみられるが、病変発生部位として、老人結核では中下葉多発のことが述べられている⁷⁾。

2) 非定型化の要因

岩井²⁾は75歳以上における結核性変化の特徴を以下のようにまとめている。乾酪壊死層は気腫腔内に連続的に進展し、気腫腔がそのまま空洞に移行していく。その空洞壁は反応性に乏しく、類上皮細胞による肉芽腫の発達は弱々しいとしている。呈示例のように細気管支以下に結核病巣が広がり、細気管支と病巣接合部にはマクロファージよりは好中球の浸潤が強く、肉変像も肺炎の器質化像に類似していること、非定型的な小乾酪巣が多数ありながら空洞化の傾向に乏しく、広範化する傾向にあり、徐々ではあるが呼吸不全を来すという進展の過程の要因は一体何であろうか。

乾酪巣(凝固壊死)の空洞化(融解壊死)の機序については、既にいくつかの報告¹⁾⁸⁾⁹⁾があり、Tリンパ球の結核菌体成分による感作が直接関与することが考えられている。

老人においては、PPD皮膚反応やDNCB皮膚反応に代表される遅延型皮膚反応の低下が報告されているが^{10)~12)}、著者らの成績でも60歳以上の高齢者群でツ反応陰性者が36%に及んでいる。これらの症例はいずれも活動性結核を有し、発症以来一定の期間を有していることから、十分な抗原刺激をうけているにもかかわらず、Makinodanら¹³⁾が指摘するように加齢による免

疫担当細胞の減少や活性低下、suppressor cellの増加によりツ反減弱を来していると考えられる。このsuppressor cellについては現在解析が進められ、T細胞サブセットのうちTy細胞であることが確かめられ¹⁴⁾、加齢によりTy細胞が増加し、PPD皮膚反応やmitogenによる末梢血リンパ球の幼若化に対して抑制的に働くとされている¹⁵⁾。本報告でも70歳以上で有意(p<0.001)にPHAによる末梢血リンパ球の幼若化反応率の減少が認められた。

肺結核病巣においては、活性化マクロファージの産生物質がリンパ球を活性化し¹⁶⁾、その結果肉芽腫にリンパ球が集積停滞することにより、流血中のTリンパ球が減少することが知られている¹⁷⁾。また一方では、加齢によりTリンパ球やBリンパ球の減少が報告されており^{18)~20)}、著者らも活動性結核患者において高齢化するほどTリンパ球百分率の減少傾向がみられた(有意ではなかった)。

3) 非定型像を示す老人結核の診断

本症例を含めた老人結核の診断困難例に対する対応として、まず第一に、老人結核の病理像の特徴とその反映としてのX線上の特徴を考慮すること、第二に確実な診断をつけるため、適当な検索対象物を気道からあるいは肝や骨髄から採取することおよびその蛍光顕微鏡による検索があげられる²¹⁾。更に、結核菌の存在を検査する新しい方法の一つに、喀痰やその剖養5日目までの上清よりtuberculostearic acidを検出すること²²⁾があるが、今後この線に沿ったより簡易なより精度の高い方法の開発が望まれる。

V. ま と め

非定型像を示した老人肺結核2症例を呈示した。更に、それらの例を含めた老人肺結核初回発症例のX線像を検討して、成人型としての非定型化傾向を認め、その実態としての剖検肺病理組織像を検索し、診断の困難性に関連して以下のような所見を認めた。また、かかる老人肺結核の病態が成立する要因に関して、PPD皮膚反応性、末梢血リンパ球数およびsubpopulation、PHAによるmitogen反応を指標とする免疫生物学的反応の減弱化を検討した。

1) 胸部X線像では病変分布が広範化しやすく、かつ結核診断上の特徴となる洞化の傾向が乏しく、また病巣がill-definedに止まった。即ち典型的nodular patternになりがたい傾向であった。

2) 剖検例の病理組織像では、X線像に対応して小乾酪化巣の散在はみられるが、洞化傾向に乏しく、また乾酪部周辺にはマクロファージはみられるがリンパ球は少ない傾向であった。その接合部細気管支には少数の結核菌が存在した。また細菌性肺炎の肉変化と類似した変化が認められた。

3) 痰中結核菌の検出が塗抹陰性であり、培養も陰性

例がみられた。

4) PPD皮膚反応性は、60歳以上の高齢者群では、若年者と異なり、リンパ球数に比し、反応の減弱化が認められた。

5) リンパ球 subpopulation に関しては、T細胞、B細胞ともに加齢による減少傾向がみられた。PHAによるリンパ芽球化反応は加齢とともに低下し、70歳以上で有意の低下がみられた。

6) 以上のように、老人肺結核初回発症例の非定型化傾向は、高齢者におけるTリンパ球機能低下を来すagingそのものによる免疫生物学的反応の弱反応化が大きく関与しているものと考えられる。

文 献

- 1) 岩井和郎：結核の病理学的研究とその展望，結核，57：507，1982.
- 2) 岩井和郎：老人肺と結核の病理，結核，55：554，1980.
- 3) 岸本進：老化と免疫，結核，55：547，1980.
- 4) Girard, J. P. et al. : Cellmediated immunity in an aging population, Clin Exp Immunol, 27 : 85, 1977.
- 5) Iseman, M. D. : Tuberculosis in the elderly : Treating the "white plague", Geriatrics, 35 : 90, 1980.
- 6) 石原啓男^他：老人結核患者の臨床に関する研究，日胸臨，32：179，1973.
- 7) Bates, J. H. : Diagnosis of tuberculosis, Chest, 76 : 757, 1979.
- 8) Yamamura, Y. et al. : Prevention of tuberculosis cavity formation by desensitization with tuberculin-active peptide, Am Rev Resp Dis, 109 : 594, 1974.
- 9) Dannenberg, A. M., Jr. and Sugimoto, M. : Liquefaction of Caseous Foci in Tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 113 : 257, 1976.
- 10) Roberts-Thomson, I. C. et al. : Aging, immune response and mortality, Lancet, 2 : 368, 1974.
- 11) Mackay, I. R. : Aging and immunological function in man. Gerontologia, 18 : 285, 1972.
- 12) Haranghy, L. and Szemenyei, C. : Pathology of tuberculosis in old age, Kiado (Budapest) : pp. 21-22, 1974.
- 13) Makinodan, T. et al. : Reduced humoral immune activity in long-lived old mice, Immunol, 31 : 903, 1976.
- 14) 露口泉夫：ヒトの結核免疫に関する細胞生物学的研究，結核，55：423，1980.
- 15) Kishimoto, S. et al. : Age-related changes in the subsets and functions of human T lymphocytes, J Immunol, 121 : 1773, 1978.
- 16) 徳永 徹：マクロファージの活性化と分化，結核，55：503，1980.
- 17) 志摩 清^他：肺結核患者におけるT, B cell subpopulation, 結核，51：363，1976.
- 18) Carosella, E. D., Mochanko, K. and Braun, M. : Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages, Cell Immunol, 12 : 323, 1974.
- 19) Teasdale, C. et al. : Age dependence of T lymphocytes, Lancet, 1 : 1410, 1976.
- 20) Diaz-Jouanen, E., Strickland, R. G. and Williams, R. C. : Studies of human lymphocytes in the newborn and the aged, Am J Med, 58 : 620, 1975.
- 21) Williams, D. M., Kreck, J. A. and Remington, J. S. : Pulmonary infection in the compromised host Part II, Am Rev Resp Dis, 114 : 593, 1976.
- 22) Odham, G., Larsson, L. and Mårdh, P-A. : Demonstration of tuberculostearic acid in sputum from patients with pulmonary tuberculosis by selected ion monitoring, J Clin Inv, 63 : 813, 1979.