

症 例 報 告

巨大肝脾腫を呈し全身播種性非定型抗酸菌症を
合併した AIDS 症例萩 原 剛・天 野 景 裕・杉 村 大 作
磯 貝 直 史・新 井 盛 夫・福 武 勝 幸

東京医科大学臨床病理学教室

小 島 英 明・嶋 田 裕 之

同 病理学教室第一講座

受付 平成 7 年 1 月 20 日

受理 平成 7 年 3 月 28 日

MASSIVE AND PROGRESSIVE HEPATOSPLENOMEGALY CAUSED
BY DISSEMINATED NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS
IN A PATIENT WITH ACQUIRED IMMUNO-
DEFICIENCY SYNDROMETakeshi HAGIWARA*, Kagehiro AMANO, Daisaku SUGIMURA,
Naofumi ISOGAI, Morio ARAI, Katsuyuki FUKUTAKE,
Hideaki KOJIMA and Hiroyuki SHIMADA

(Received 20 January 1995/Accepted 28 March 1995)

A 28-year-old hemophilia A patient was admitted to our hospital in July, 1991 because of high fever, chronic diarrhea and anemia. The patient had been recognized as a asymptomatic carrier of human immunodeficiency virus (HIV) in 1985 and had developed *Pneumocystis carinii* pneumonia and had been diagnosed as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1990.

Hematologic laboratory examinations on admission revealed pancytopenia and a CD4⁺ cell count of 3/mm³. X-ray findings of chest and abdomen were normal and bacterial cultures of sputum, urine, blood, stool, cerebrospinal fluid and bone marrow yielded no pathogenic microorganisms. Microscopical examination of the stained specimens showed no acid-fast bacilli. On his fifth hospital day, his liver and spleen enlarged markedly and an abdominal CT scan obtained on the 13th day revealed high-grade hepatosplenomegaly. Administration of several kinds of antibiotics, antifungal agents, antiviral agents, anti-tuberculous agents and γ -globulin medicines did not relieve the symptoms. On the 28th day the patient had developed a subarachnoid hemorrhage and died five days later.

* From the Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College 6-7-1, Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

Retrospectively all cultures for acid-fast bacilli of the specimens on his admission yielded nontuberculous mycobacteria. The bacteria were identified as *Mycobacterium avium* by polymerase chain reaction and his disease was eventually diagnosed as disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection. The liver and spleen weighed 2,660g and 1,840g respectively at autopsy. Although hepatosplenomegaly is commonly recognized in AIDS patients with disseminated MAC infection, such massive and rapid enlargement has been rarely observed. This case study emphasize the importance of diagnosis and rapid treatment at the early stage of MAC infection.

Key words : Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Human immunodeficiency virus (HIV), Disseminated nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex (MAC), Hepatosplenomegaly, Hemophilia A

キーワード : 後天性免疫不全症候群 (AIDS), ヒト免疫不全ウイルス (HIV), 全身播種性非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex (MAC), 肝脾腫, 血友病A

緒 言

非定型抗酸菌症はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者の日和見感染症のひとつであるとともに、患者の予後に影響する重要な感染症である。近年、非定型抗酸菌症、特に *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症を合併する後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者は増加の傾向にある^{1)~3)}。AIDS に合併する非定型抗酸菌症は、単一臓器の感染よりも菌血症の形で発症し血液を介し全身播種性にひろがる例が多い。本症の診断は抗酸菌培養による菌の証明に頼ることが大きく、診断に時間を要することも少なくない。われわれは、現在までに数例の非定型抗酸菌症を発症した AIDS 患者を経験しているが、その中で、感染が急速に全身播種性にひろがり、巨大肝脾腫を呈して死亡した1症例について報告する。

症 例

〔患者〕 年齢 28 歳、男性。

〔主 訴〕 発熱。

〔既往歴〕 1 歳時に血友病 A と診断された。繰り返す関節内および筋肉内出血に対し血液凝固第Ⅷ因子製剤輸注にて治療を受けてきた。

〔家族歴〕 家系内に出血傾向は認めず。

〔現病歴〕 1985 年に抗 HIV 抗体陽性が確認された。1990 年に CD4 陽性 T リンパ球数が $100/\text{mm}^3$ 以下まで急激に減少し、同年 8 月にカリニ肺炎を発症し AIDS と診断された。入院にて Pentamidine 投与を受けカリニ肺炎は改善し同年 12 月退院した。この入院中より抗

HIV 剤である didanosine (ddI) を 1 日あたり 334mg 投与されたが、退院後は嘔気のため内服困難であった。その後も CD4 陽性 T リンパ球数の減少、さらに汎血球減少が認められた。1991 年 7 月上旬より 40°C 台の発熱が出現し、同時に下痢、貧血、血小板減少が高度のため 7 月 12 日当院入院となった。

〔入院時現症〕 身長 171.5 cm、体重 61 kg、体温 37.4°C 、血圧 122/54 mmHg、脈拍 126/min、呼吸数 30/min。意識清明。眼瞼結膜貧血様。呼吸音はラ音聴取せず。腹部は軟平坦、肝脾触知せず。頸部、鼠径部リンパ節腫脹なし。神経学的所見異常なし。

〔入院時検査〕 入院時検査所見を表に示したが、末梢血液検査では白血球数 $2,800/\text{mm}^3$ 、好中球 85%、リンパ球 8% であり、CD4 陽性 T リンパ球数 $3/\text{mm}^3$ 、CD4/8 比は 0.04 と低下していた。また、高度の貧血と血小板減少を呈していた。生化学および血清学検査では、コリンエステラーゼ、総コレステロールの低値、C 反応性蛋白 (CRP) の高値がみられた。骨髓穿刺所見は有核細胞数 $10.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、巨核球数 $38/\text{mm}^3$ で異形性の強い細胞は認めなかった。

〔入院後経過〕 経過を図 1 に示す。入院後、最高 40°C の弛張熱がつづき、乾性咳嗽、呼吸促迫、水様性下痢を伴っていた。原因検索を行うが胸部 X 線写真 (図 2) では肺炎像は認めず、喀痰、尿、便、血液、髄液の一般細菌培養検査、抗酸菌塗抹検査では発熱の原因は確定できなかった。入院第 5 病日頃より肝脾腫が認められ、また右胸水も出現した。第 13 病日には、肝脾腫は肋弓下 4~5 横指まで触知でき、腹部 CT では巨大化した肝脾腫が横隔膜を挙上させ消化管、腎臓などの他臓器を圧

表 入院時検査所見

peripheral blood		biochemistry		serology	
RBC	$215 \times 10^4 / \text{mm}^3$	GOT	36 IU/l	CRP	9.4 mg/dl
Hb	5.8 g/dl	GPT	13 IU/l	IgG	3,290 mg/dl
Ht	18.2 %	LDH	434 IU/l	IgM	174 mg/dl
PLT	$2.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ALP	145 IU/l	IgA	477 mg/dl
WBC	$2,800 / \text{mm}^3$	γ -GTP	145 IU/l	β_2 MG	6.43 mg/l
St	11 %	Ch-E	0.23 Δ pH	virus marker	
Seg	74 %	T-Cho	38 mg/dl		
Eo	1 %	T-P	8.2 g/dl	HBsAg	(-)
Ba	1 %	T-Bil	0.41 mg/dl	CMV IgG (EIA)	(+)
Ly	8 %	BUN	14.4 mg/dl	CMV (CF)	$\times 16$
Mo	5 %	Cre	0.48 mg/dl	EB VCA IgG	$\times 80$
subset of lymphocyte		Na	138 mEq/l	EB VCA IgM	$< \times 10$
		K	4.3 mEq/l	EB EBNA	$< \times 10$
CD4	1.1 %	Cl	108 mEq/l	HIV-1 24Ag	(-)
	3 / mm^3			HIV-1 envAb	(+)
CD8	29.5 %			HIV-1 coreAb	(+)
	66 / mm^3				
CD4/8 ratio	0.04				

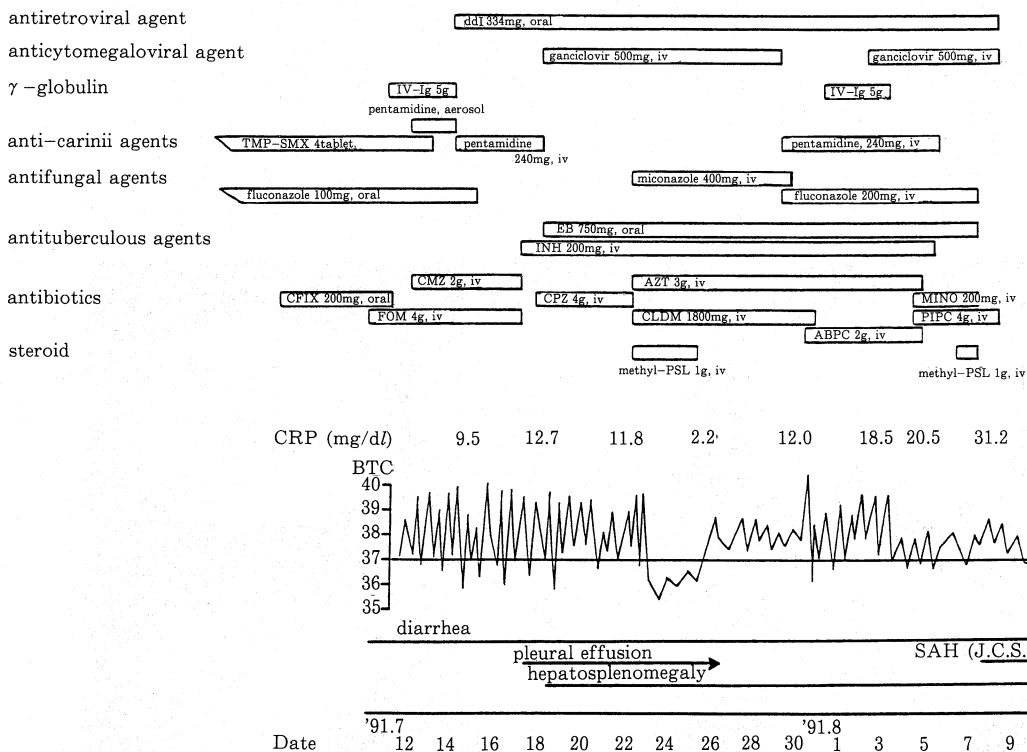


図1 臨床経過

ddI : didanosine, IV-Ig : intravenous immunoglobulin,
 TMP-SMX : sulfamethoxazole-trimethoprim (TMP 80 mg + SMX 400 mg/g), EB : ethambutol,
 INH : isoniazid, CMZ : cefmetazol sodium, AZT : aztreonam,
 CFIX : cefoperazone sodium, MINO : minocycline hydrochloride,
 FOM : fosfomycin calcium, CLDM : clindamycin, PIPC : piperacillin sodium,
 ABPC : ampicillin, PSL : prednisolone, SAH : subarachnoid hemorrhage,
 J.C.S. : Japan coma scale

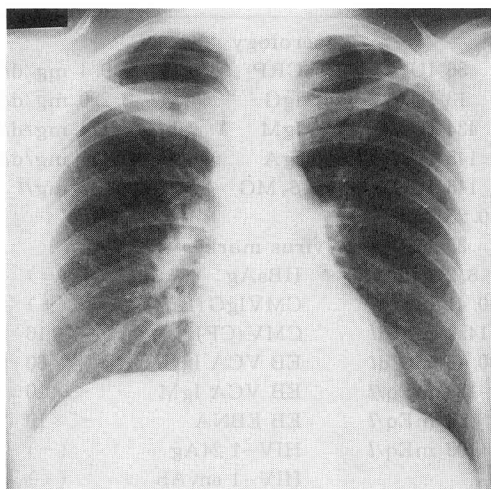


図2 入院時胸部X線像

排していた(図3)。

症例は重度の compromised host であるため、細菌、真菌、ウイルスなど、なんらかの日和見感染症と考え、各種抗生剤、抗真菌剤、抗結核剤、抗ウイルス剤、免疫グロブリン製剤などによる治療を行った。しかし諸症状の改善はみられず、またステロイドパルス療法も一時的な解熱しか得られなかった。その後も全身状態の悪化がつづき、第28病日にクモ膜下出血を併発し第33病

日に死亡した。

死亡後に得られた報告では、入院時に採取し提出していた喀痰、尿、便、血液、髄液、胸水、骨髄の各検体の6~8週抗酸菌培養より非定型抗酸菌が検出された。また、髄液検体の polymerase chain reaction (PCR) 法検査⁴⁾にて菌種は *M. avium* と同定され、本症例はAIDSに合併した全身播種性MAC感染症であったことが死亡後に診断された。

〔病理解剖学的所見〕 全身の深在リンパ節腫脹、特に腸間膜リンパ節の腫脹が著明であった。組織学的にはリンパ節構造は破壊され、HE染色では淡紅色に染まる桜の花びら様のマクロファージで占められ、その中にはZiehl-Neelsen染色で染まる抗酸菌の菌体が入り込められていた(図4)。

脾は1,840 g、長径22 cmに腫大し、割面の周囲部は壊死に陥り、中心部は暗赤色調を呈し、その組織は同様に桜の花びら様細胞で占められていた(図5)。肝は2,660 gに腫大し割面は茶褐色を呈し、粟粒大結節が播種性に認められ、同様に桜の花びら様細胞が集合していた。また肺にも同様の細胞からなる結節を散在性に認め、骨髄も同様の桜の花びら様細胞で大半は占められ、造血3系統は抑制されていた。これら桜の花びら様細胞はすべて抗酸菌の菌体を取り込んでいるマクロファージであることがZiehl-Neelsen染色で判明した。すなわち、抗酸菌感染がリンパ節、肝臓、脾臓、骨髄をはじめとす

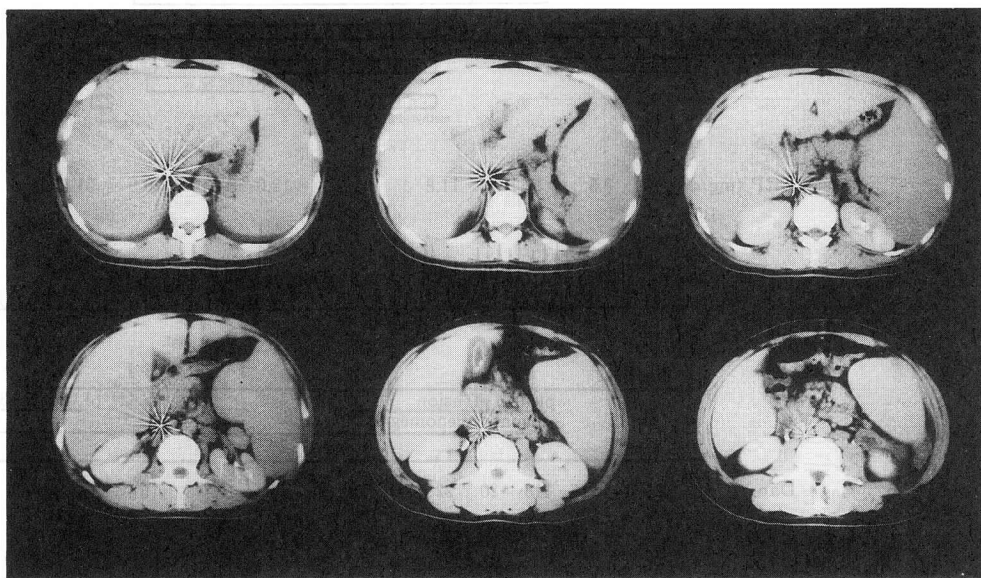


図3 腹部CT像(入院第13病日)

巨大化した肝脾腫が腹腔内を占め、他臓器を圧排している。

a : 第11胸椎下縁レベル, b : 第12椎下縁レベル, c : 第1腰椎下縁レベル,
d : 第2腰椎レベル, e : 第3腰椎レベル, f : 第4腰椎レベル

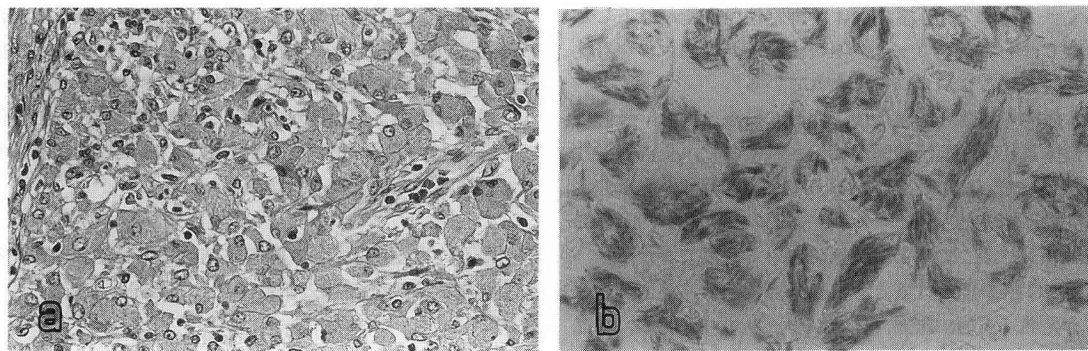


図4 腸間膜リンパ節病理組織像

- a : リンパ節構造は破壊され、花びら状のマクロファージで占められている。
(H-E 染色 200 倍)
- b : マクロファージ内に取り込まれた抗酸菌が認められる。
(Ziehl-Neelsen 染色 500倍)

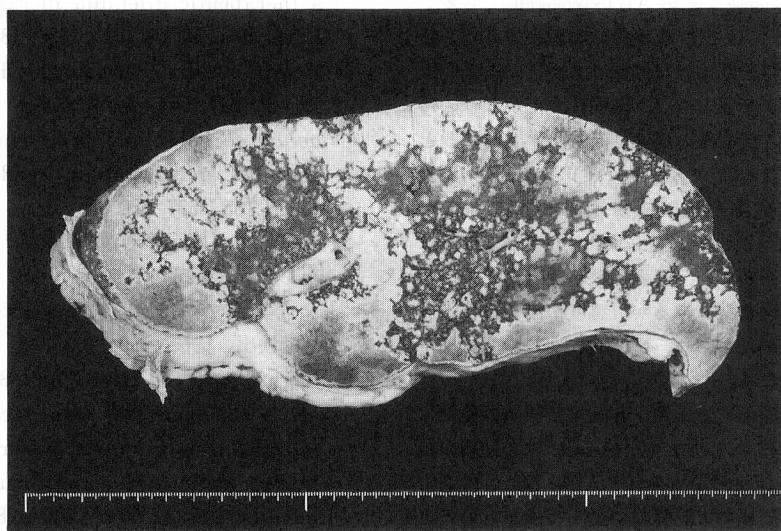


図5 脾 割 面 像

脾重量 1,840 g。剖面像で周囲部組織が壊死に陥っているのが認められる。

る多臓器に播種していたことが明らかとなった。

考 察

非定型抗酸菌は土壌、水などの自然界に分布し、免疫低下状態の宿主において呼吸器や消化管を介して感染する。*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* などの菌種があるが、分類学上極めて近縁な *M. avium* と *M. intracellulare* をあわせて MAC と呼び、感染症例の約 70 % を占める。この感染症は HIV 感染者においてカリニ肺炎、サイト

メガロウイルス感染症などと並び重要な日和見感染症であり、AIDS 患者の予後に影響を与えている。

本症は AIDS 患者の 15~40 % に合併し、特に CD4 陽性 T リンパ球数が $100/\text{mm}^3$ 以下の AIDS 病期が進行した状態で発症しやすい¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。肺の薄壁空洞病変や孤発性のリンパ節腫大病変などの単一臓器感染もまれにみられるが、多くは菌血症の形で発症し全身播種性にひろがる¹⁾⁶⁾。非定型抗酸菌は細胞内寄生菌に属し、宿主では細胞外と同様に細胞内でも増殖し得る。すなわち菌はマクロファージに取り込まれても死滅せず増殖して

いく。さらに HIV 感染により細胞性免疫能が低下した状態では、マクロファージ内の菌増殖が促進され全身性感染症を起こしやすいと言われている⁷⁾。

本症例も、喀痰、尿、便、血液、髄液、胸水、骨髄の各検体より非定型抗酸菌が検出されており、全身播種性に感染していたことがわかる。また病理解剖からも非定型抗酸菌を取り込んだマクロファージの浸潤像が肝、脾、肺、リンパ節、骨髄と多臓器において観察できた。

MAC 感染症を代表とする全身播種性の非定型抗酸菌症は発熱、下痢、腹痛、体重減少、リンパ節腫脹、貧血などが主症状であり、しばしば肝脾腫も伴う¹⁾⁶⁾。しかし、本症例のように肝脾腫が急速に腹腔内を占めるほどに増大し、剖検時には肝臓 2,660 g、脾臓 1,840 g にまで巨大化した報告例は少ない⁸⁾⁹⁾。

AIDS において脾腫は、結核や非定型抗酸菌症以外に、Epstein-Barr ウイルス (EBV) やサイトメガロウイルス (CMV) などのウイルス感染症、また非ホジキンリンパ腫やカボジ肉腫などの AIDS 関連腫瘍でも多くみられ^{10)~13)}、しばしばその確定診断に難渋する¹⁴⁾。特に非定型抗酸菌症の診断には塗抹標本で検出できない限り抗酸菌培養検査が必要となり、菌検出までかなりの時間を要する。近年、抗酸菌の迅速診断法が重要な課題となっており、DNA ハイブリダイゼーション法や PCR 法などによる抗酸菌の診断法が検討されてきている^{15)~17)}。しかし前者はある程度菌量が必要となりやはり検査には時間を必要とし、後者は短時間で結果が得られる点では有効な検査法であるが、感度が高いため陽性結果の意義づけに問題があり、臨床的に使いやすい検査法の開発が期待される。

一方、本症の治療薬であるが、非定型抗酸菌は菌種により薬剤感受性が異なり、*M. kansasii* は数種類の抗結核剤に比較的良好な感受性を有するが、MAC は通常の抗結核剤に対して極めて感受性が低く多少とも有効と思われる薬剤の多剤併用療法が必要となる。本症例に対しては、非定型抗酸菌症が診断される以前より本症を疑い isoniazid (INH)、ethambutol (EB) の併用投与を行っているが、臨床症状の改善は見られなかった。

近年、MAC に対して抗菌力を有する薬剤として rifabutin (本邦での使用は未認可) や clarithromycin (CAM) が注目され、抗結核剤との併用で有効性が認められている⁶⁾¹⁸⁾。CD4 陽性 T リンパ球数が低下している AIDS 患者において、発熱、下痢、体重減少、汎血球減少、肝脾腫などの諸症状がみられる場合には、可能な限りの診断法を駆使して早期診断に努めるとともに、また確定診断を待たずに本症を疑い CAM の投与を早期に開始するべきであろう。米国では HIV 感染者の MAC の発症予防として rifabutin の投与が行われて効

果を得ている⁶⁾¹⁹⁾。本邦においても非定型抗酸菌症を合併する AIDS 患者の症例数が増加してきており、本症に対する予防を含めた治療法の検討が今後重要である。

早期診断および治療ができずに短期間で死亡した症例を経験し、改めて全身播種性 MAC 感染症の迅速診断と早期治療の重要性を再認識した。

なお、本症例は第 68 回日本結核病学会総会における特別展示「HIV 感染と抗酸菌症」で発表した。

文 献

- 1) Horsburgh CR Jr : *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med. 1991 ; 324 : 1332-1338.
- 2) Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM : *Mycobacterium avium* infection and AIDS : a therapeutic dilemma in rapid evolution. J Infect Dis. 1991 ; 163 : 1326-1355.
- 3) Havlik JA Jr., Horsburgh CR Jr., Metchock B, et al. : Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection : clinical identification and epidemiologic trends. J Infect Dis. 1992 ; 165 : 577-580.
- 4) 青木正和, 片山 透, 山岸文雄, 他 : PCR 法を利用した抗酸菌 DNA 検出キット (アンプリコアTM マイコバクテリウム) による臨床検体からの抗酸菌迅速検出. 結核. 1994 ; 69 : 593-605.
- 5) Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. : Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus positive patients. J Infec Dis. 1992 ; 165 : 1082-1085.
- 6) Masur H, and the Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex : Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 1993 ; 329 : 898-904.
- 7) Källenius G, Kovula T, Rydgård KJ, et al. : Human immunodeficiency virus type 1 enhances intracellular growth of *Mycobacterium avium* in macrophages. Infect Immun. 1992 ; 60 : 2453-2458.
- 8) Levin M : Acute hypersplenism and throm-

- bocytopenia : a new presentation of disseminated mycobacterial infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Haematol.* 1994 ; 91 : 28-31.
- 9) Wada H, Ohiwa M, Mori Y, et al. : Disseminated mycobacterial infection in a hemophilia B patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Jpn J Med.* 1990 ; 29 : 442-447.
- 10) Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. : Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA.* 1984 ; 252 : 1152-1159.
- 11) Mathew A, Raviglione MC, Niranjana U, et al. : Splenectomy in patients with AIDS. *Am J Hematol.* 1989 ; 32 : 184-189.
- 12) Beissner RS, Rappaport ES, Diaz JA, et al. : Fatal case of Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative disorder associated with a human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1987 ; 111 : 250-253.
- 13) Klatt EC, Meyer PR : Pathology of the spleen in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1987 ; 111 : 1050-1053.
- 14) 松田光伸, 増田剛太, 寺田秀夫, 他 : 特異な血液学的所見を呈した AIDS の 1 例. *臨床血液.* 1988 ; 29 : 748-755.
- 15) 新井俊彦, 首藤栄治, 青柳昭雄, 他 : PCR 法 (抗酸菌感染症の迅速診断法). *結核.* 1992 ; 67 : 787-794.
- 16) 古賀宏延, 宮崎義継, 河野 茂, 他 : 抗酸菌症に対する DNA probe 法と PCR 法 (抗酸菌感染症の迅速診断法), *結核.* 1992 ; 67 : 795-802.
- 17) 江崎孝行 : DNA を使った抗酸菌の迅速同定 (抗酸菌感染症の迅速診断法). *結核.* 1992 ; 67 : 803-808.
- 18) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome : a controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 564-569.
- 19) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. : Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med.* 1993 ; 329 : 828-833.