

症例報告

非典型的な肺結核を合併した AIDS の 1 症例

新井康通・佐藤麗子・桂隆志
小松弘一・河田兼光・藤野忠彦

国立療養所南横浜病院内科

大内基史

同 外科

薬丸一洋

東京通信病院第一臨床検査科

受付 平成 7 年 3 月 15 日

受理 平成 7 年 4 月 12 日

A CASE REPORT OF THE ATYPICAL TUBERCULOSIS
ASSOCIATED WITH AIDS

Yasumichi ARAI*, Reiko SATO, Takashi KATSURA,
Hirokazu KOMATSU, Kanemitsu KAWATA,
Tadahiko FUJINO, Motofumi OUCHI
and Kazuhiro YAKUMARU

(Received 15 March 1995/Accepted 12 April 1995)

A 49-year-old Japanese male who had been imprisoned for five years then lived with other men complained of fever, constitutional symptoms and a 12 kg weight loss over four-month period. He was referred to us as his gastric washings were positive for acid-fast bacilli (AFB). Chest X-ray showed patchy, infiltrative small shadows primarily in the right upper lung field without hilar adenopathy.

Before transfer to our hospital, tuberculosis chemotherapy composed of SM, INH, RFP and PZA was initiated. Over the next three weeks, fever dropped, and the above described abnormal shadows on the chest X-ray improved, leaving small cystic lesions. Although a sputum smear was negative for AFB, *M. tuberculosis* was isolated from cultured samples and sensitive to all standard anti-tuberculous drugs. AFB were also demonstrated on a touch imprint of biopsied cervical lymph nodes.

Sputum samples turned negative one month later both on smear and culture. Moreover,

*From the Division of Respiratory Diseases, National Sanatorium Minami-Yokohama Hospital, 2-6-1 Serigaya, Konan-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 233 Japan.

high fever developed and another abnormal shadow indicative of *Pneumocystis carinii* (PCP) appeared in the left lung field one month after the admission. White plaque was noted in the oral cavity. Dark red nodules were observed on the upper extremities and chest wall, and diagnosed histologically as Kaposi's sarcoma. Serologic testing for HIV was positive both by PA and Western blot methods, thus AIDS was diagnosed according to the CDC surveillance case definition for AIDS with the diagnosis of tuberculosis.

The patient died of wasting syndrome on the 90th hospital day. On autopsy, small thin-walled cavities were observed in the right upper lung, correlating with earlier X-ray and CT findings. These lesions showed poor granuloma formation with lesser degree of caseation necrosis and fibrosis than the cavitation typically seen in HIV negative patients. Densely packed AFB were demonstrated by Ziehl-Neelsen staining in the foamy macrophages within the granuloma. These cystic lesions were connected with small terminal bronchioles which may play a role in bronchial drainage. In other lung fields, Grocott staining demonstrated PCP as well as the inclusion bodies of cytomegalovirus (CMV). This CMV was also present in the adrenal glands, in which it caused partial destruction of both the cortex and medulla.

Key words : AIDS, Pulmonary tuberculosis, Kaposi's sarcoma, *Pneumocystis carinii*, Cytomegalovirus

キーワード : エイズ, 肺結核, カポジ肉腫, カリニ肺炎, サイトメガロウイルス

はじめに

最近先進諸国の間で結核の微増傾向が見られ、その原因のひとつにエイズ(AIDS)患者の増加があげられている。エイズ患者は抗酸菌感染症とりわけ結核を高率に合併することが多い。このような患者には通常見られる結核に較べると肺外結核や多剤耐性菌による結核が多いこと、胸部レ線上非典型的な陰影を示し空洞像の少ないこと、肺生検の組織所見では乾酪性肉芽腫の少ないことなどが報告されている¹⁾²⁾。

われわれは非典型的な胸部レ線陰影を示し結核症と診断された後にエイズに合併していることが判明し、さらに剖検によりその非典型的な病像を病理組織学的に確認できた症例を経験したので報告する。

症 例

〔症 例〕 49歳, 男性, 土木作業員。

〔主 訴〕 全身倦怠感, 体重減少。

〔現病歴〕 平成5年7月頃から食欲低下があり, 体重が4カ月間で12kg減少した。11月初旬から全身倦怠感が強くなり, 初めて近医を受診し精査目的で入院した。咳嗽, 喀痰などの呼吸器症状はなかったが, 胸部レ線に異常陰影があり, 胃液より抗酸菌が塗抹検査で検出されたため, 当院に転院した。

〔生活歴〕 幼少時より精神発育遅滞, 難聴を認めた(原因不明)。中学卒業後, 日雇いの土木作業などの仕事をした。5年前から2年間服役し, 出所後男性2人と同居生活しながら再び土木作業に従事していた。結婚歴はない。海外渡航歴は十数年前にハワイに旅行したことがある。

喫煙: 10本/日×20年。

〔既往歴〕 特記すべきことなし。ツベルクリン反応, BCG歴は不詳。

〔家族歴〕 兄弟3人に先天性の難聴を認める。

〔入院時現症〕 身長168cm, 体重48.2kg, 血圧104/64mmHg, 脈拍数110/分 整, 体温39.6°C, 栄養状態不良, 眼瞼結膜に貧血あり, 眼球結膜に黄疸なし, 左鎖骨上窩に10mm×5mmのリンパ節を触知する。胸部打聴診上異常なし。腹部は平坦, 軟。肝, 脾, 腎並びに腫瘍を触知しない。両足背部に浮腫あり。顔面, 上肢, 前胸部, 陰茎に暗紫色の数mm大の色素斑から隆起し浸潤性の小豆大の腫瘍となるものまで数個認める。肛門に痔核, およびその周囲に潰瘍あり。発語が不明瞭で意志の疎通がとりにくい。また大小便の失禁がある。神経学的反射は正常。

〔入院時検査成績〕 (表)

末梢血では高度の正球性貧血がある。白血球分画ではリンパ球分画が低下(14%)し, さらにCD4/CD8比

表 検査所見

末梢血: RBC $241 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 7.3 g/dl, Ht 21.6 %, WBC $7400 / \text{mm}^3$ (Seg 61 %, Stab 25 %, Lym 14 %), Plt $10.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$, リンパ球サブセット CD4/CD8 = 0.07.

生化学: TP 6.1 g/dl, Alb 2.1 g/dl, T-Bil 0.55 mg/dl, GOT 28 IU/l, GPT 26 IU/l, LDH 393 IU/l, ALP 353 IU/l, LAP 75 IU/l, γ -GTP 55 IU/l, TTT 2.4 単位, ZTT 13.1 クンケル単位, T-Cho 80 mg/dl, BUN 7.5 mg/dl, Cre 0.5 mg/dl, UA 1.3 mg/dl, CPK 19 IU/l, AMY 105 IU/l, Na 123 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 91 mEq/l, Ca 7.8 mg/dl, P 2.0 mg/dl, CRP 9.6 mg/dl, RA (-), ASO 480, CEA 1.0 ng/ml, CA19-9 11 U/ml

血清免疫検査: IgG 2222 mg/dl, IgA 530 mg/dl, IgM 103 mg/dl, IgE 15.1 IU/ml, HBsAg (RPHA) (-), HCV-Ab (-), CMV (CF) 40倍, HSV1型 IgG (FA) 40倍, ワッセルマン反応 ガラス板 (+), TPHA 640倍

検尿: 比重 1.020, pH 8.0, 蛋白 (-), 糖 (-), ウロビリノーゲン (±), 潜血 (-), ビリルビン (-)

血液ガス分析 (室内気): pH 7.452, PO_2 84 torr, PCO_2 29.6 torr, SaO_2 97.5 %, HCO_3^- 24.7 mM/l

ツベルクリン反 (一般診断用): 0×0 ,

細菌学的検査 喀痰: 抗酸菌 塗抹 Gaffky 0号, 培養 (+), 鎖骨上高リンパ節: 抗酸菌 塗抹 Gaffky 4号, 培養 (+) DNA Probe 法にて *M. tuberculosis* と同定。薬剤感受性はすべての薬剤に感性。

も著しい低下がみられる。生化学検査では総蛋白並びに総コレステロール値が低下し, 低栄養状態を示している。転院時に喀痰検査は3回行ったが塗抹検査ではすべて陰性であった。培養検査は陽性で *M. tuberculosis* と同定され, 薬剤耐性検査ではすべての薬剤に感性であった。入院後に行った生検リンパ節 (左鎖骨上窩) からの塗抹

検査で抗酸菌が陽性であった。ツベルクリン反応は陰性であった。

腹部超音波並びに CT 検査で脾臓の腫大と大動脈周囲の腹部リンパ節の腫大が認められた。

〔入院後経過〕 転院時胸部レ線では (図1-a) 主として右上肺野に散布する淡い結節性の浸潤影が認められた。前医で胃液から抗酸菌が証明されていることから肺結核と診断し SM, INH, RFP, PZA の4剤による化学療法を開始した。抗結核剤投与約2週間後には先に述べた右上葉を中心とする浸潤影は中の抜けた小さな円形陰影を残して著しい改善を示した (図1-b)。これはCT像をみると一層明らかで主として右上葉に壁の薄い円形の小嚢胞状陰影が多数認められた。臨床経過表 (図2)のごとく一時解熱したが再び $38 \sim 39^\circ\text{C}$ 台の発熱が持続した。これより約1週間後には胸部レ線上 (図1-c) 左下肺野に新たに瀰漫性間質性の陰影が出現した。

この頃に口腔内に白苔がみられ, 細菌検査よりカンジダ症と同定された。また胸部レ線上異常陰影 (図1-c) はカリニ肺炎を疑わせるものであること, 上半身の皮疹さらに歯肉に出来た腫瘍はカポジ肉腫が疑われたことから HIV 抗体検査を患者の了解を得て検索した。その結果抗 HIV 抗体は陽性 (ゼラチン粒子凝集法並びに Western blot 法ともに) であった。一方, 前胸部の皮疹を生検し, 組織学的にカポジ肉腫の診断を得た。これにより入院1カ月後にはじめて CDC (Center for Disease Control) の診断基準によりエイズと診断した³⁾。

抗 HIV 療法として Azidothymidine (AZT) 投与を行った。カリニ肺炎に対し Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) 合剤の投与を開始し左下肺野の胸部異常陰影は改善を示した。また口腔内カンジダ症に対し Fluconazole (FCZ), 肛門ヘルペスに対し Aciclovir の投与を始めた。経過中に骨髓抑制が出現したため, AZT をはじめ抗生物質投与を中止し Granulocyte

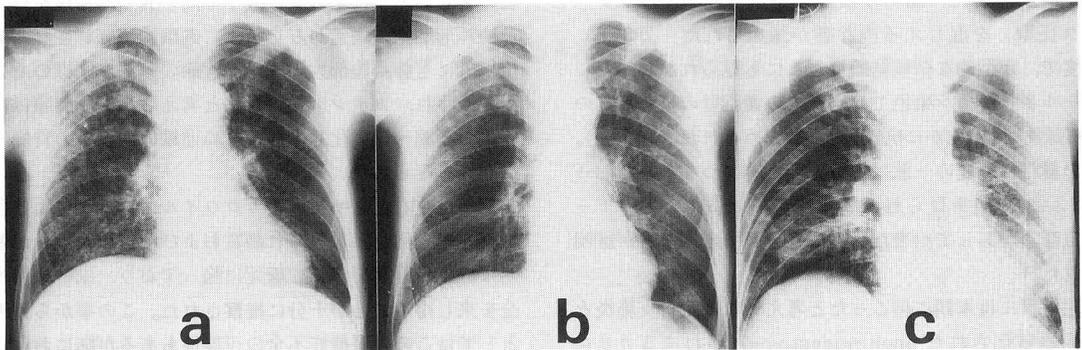


図1

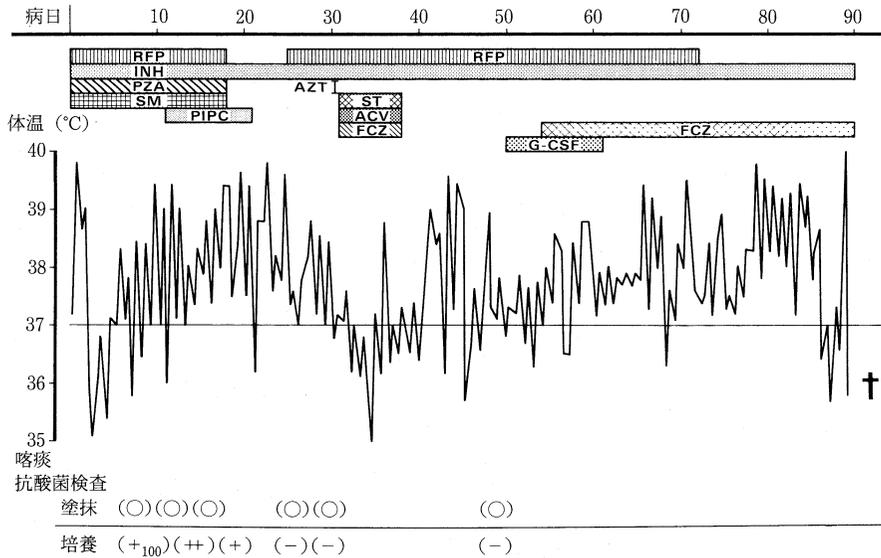


図2 臨床経過表 49♂

Colony Stimulating Factor (G-CSF) の投与を行った。血液像の改善をみながら AZT 以外の抗生物質投与を再開した。胸部レ線像上は新たな陰影の出現は認められなかったが、一方では全身の衰弱が進み、第90病日目に死亡した。

〔病理解剖学的並びに組織学的所見〕 肺の断面の肉眼所見では胸部レ線像でみられたように5~10mm大の薄い壁を有する円形の小嚢胞性病変が右上葉を中心に認められた。この病変の10個ほどを光顕標本にした。それらの壁はいずれも程度のややまちまちな線維化を伴う炎症性肉芽組織から成っているが、リンパ球浸潤は極めて軽微で組織球性細胞の浸潤増生が目立っていた。しかし一見全体的には肉芽腫の印象は余り受けず、部分的に、類上皮肉芽腫的な印象を受けるところが多少見られ(図3-a)、また一部に多核巨細胞(異物型やラングハンス氏型)を混じえる肉芽腫が認められた(図3-b)程度で、定型的な結核結節はどこにも見られなかった。チールネルセン染色ではすべての嚢胞壁のほとんどの組織球性細胞のなかに抗酸菌が多数認められた(図3-c)。この嚢胞性病変の一部は細気管支末端につながっており(図3-d)、通常見られる結核の空洞と同じくドレナージ気管支があって出来た微小薄壁空洞であることが証明された。

左下葉には末期に起こったと考えられる気管支肺炎と多少器質化された pneumocystosis (いわゆるカリニ肺炎) とが混在して見られ、右下葉にはかなり器質化の

進んだ pneumocystosis が認められた(図4-a)。pneumocystis carinii は肺胞内の好酸性微細胞沫状物のなかにグロコット染色により証明された(図4-b)。さらにサイトメガロウイルスの感染があり炎症の有無にかかわらず巨細胞性封入体が肺の至る所に認められた。

標本にした数個の腹部大動脈周囲のリンパ節は既存構造が破壊されリンパ球自体が著しく減少し組織球、線維芽細胞などが増生して線維化もかなり進んでいた。抗酸菌が直接証明された左鎖骨上窩リンパ節もほぼ同様だが、組織球性細胞の増生が著明で所々に明調な胞体を有する組織球の結節性増生がみられ、チールネルセン染色でそれらの中に多数の抗酸菌を認めた。しかし典型的な結核結節は認められなかった。

皮膚のカポジ肉腫においては真皮内に毛細管的小血管の著しい増生とその間に大小不同の異型的な核を有する紡錘形細胞の増殖がみられた。肉眼的に確認された部位以外にも肺、腹部大動脈リンパ節の一部に同様の所見が認められ、カポジ肉腫の転移と考えられた。脾臓は白脾臓が萎縮~繊維化し少なからぬ血鉄症、多少の骨髓外造血等もみられた。

副腎は左右ともサイトメガロウイルスの感染による巨細胞性封入体が多数見られ髄質および皮質の大部分が著明な好中球浸潤を伴って壊死に陥っており、副腎機能不全を来し得ることが十分に推察された。この事から死因としてはこの副腎機能不全の可能性もあるが肺における広範な肺炎像から全身的衰弱を来したものと考えた。

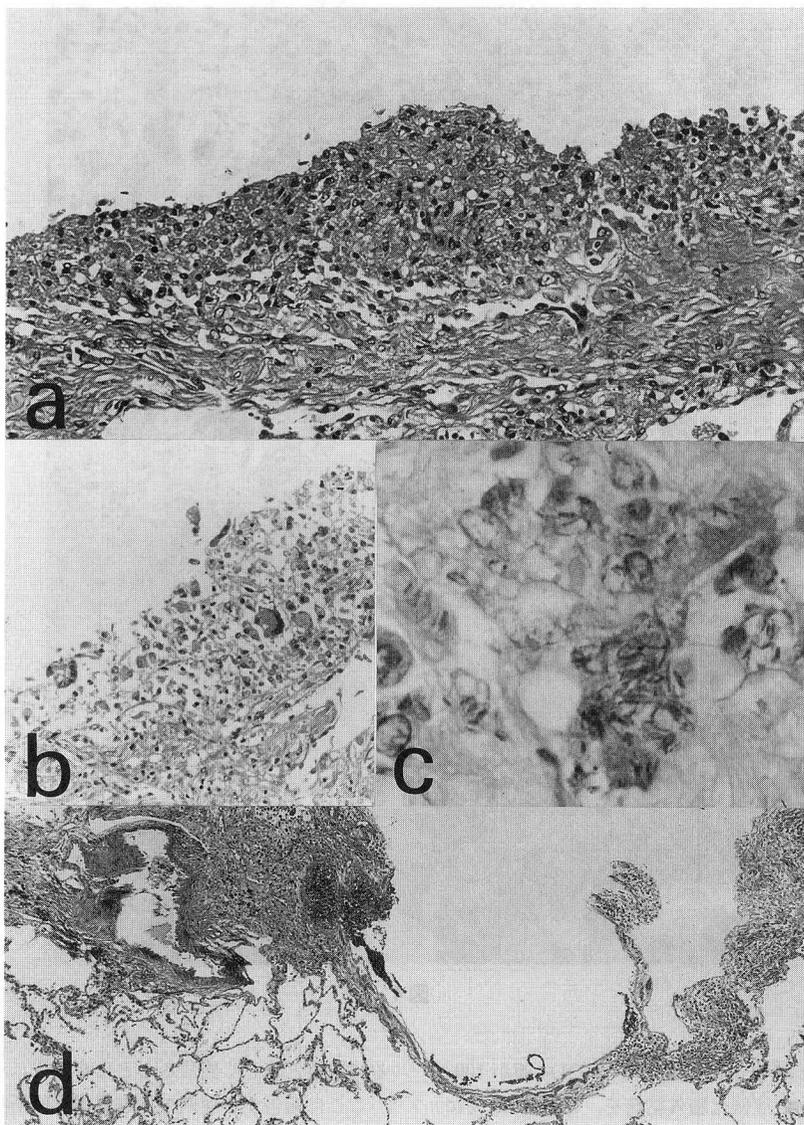


図3

考 案

エイズが初めて報告された当初は結核を合併した症例はあったが、結核はエイズの診断基準から除かれていた⁴⁾⁵⁾。新しいCDCによる診断基準には結核の項目が加えられるようになり³⁾、わが国における診断基準も改訂された。エイズはHIV感染症が進行し免疫機構が荒廃し特に細胞性免疫が低下するものであるため、結核菌はもとより非定型抗酸菌などの抗酸菌感染症の合併頻度は高い。一方結核の免疫機構として本来結核の防御に対

しては有益な働きをもつサイトカインが、HIV感染症では悪化増悪に作用しエイズへの進行を早めるという報告もある⁶⁾。宍戸らはわが国で最初の肺結核が先行しエイズの発見された症例を報告している⁷⁾。エイズにおける二次感染症のなかでも結核はカリニ肺炎やサイトメガロウイルスに先行して発病することが多く、それは結核菌が病原性のうえで強いことによる。このようなことから、結核患者を見つけた時には逆にHIV感染の有無を検索することを奨めるものもある⁸⁾。

細胞性免疫の低下と結核の合併についてはCD4値が

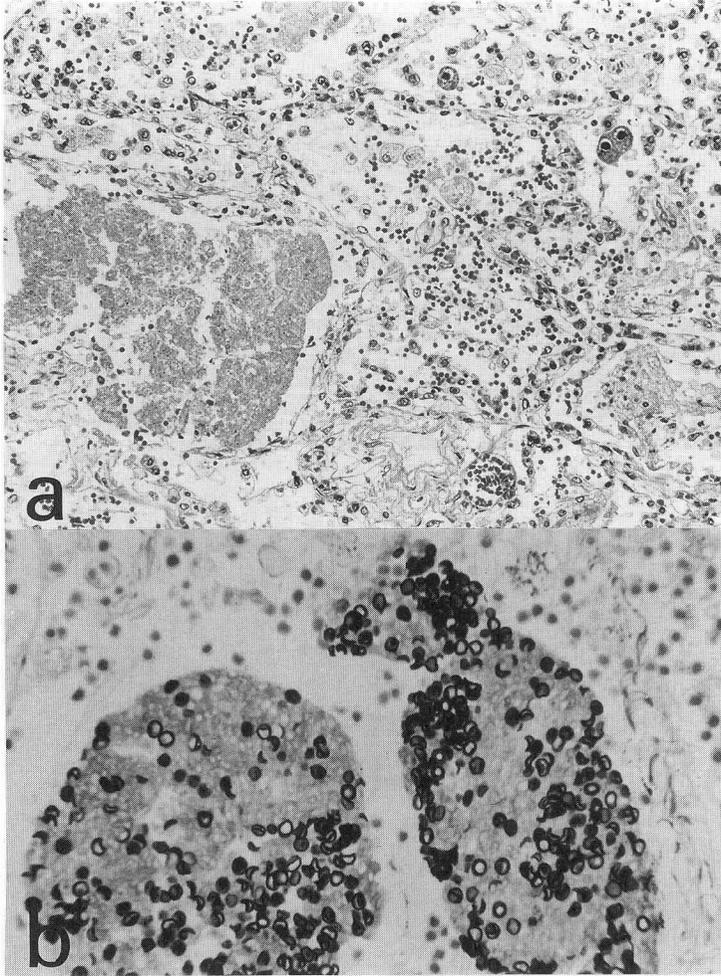


図4

良く相関することが報告されている⁹⁾。CD4値が100/ μ L以下では70%の症例は肺外結核を、また約40%に結核菌の菌血症が認められる。一方CD4値が300/ μ L以上では肺外結核は約50%で菌血症は認められない。胸部レ線像やツベルクリン反応もCD4値が低下しているものでは非典型的となりまた陰性を示し、肺外結核や口腔内カンジダ症の合併が多くなる。

高齢者結核や糖尿病あるいは白血病などの血液疾患に合併する結核では非典型的で組織学的には無反応性の結核が多いことは知られているが^{10)~12)}、エイズにおける免疫低下ははるかにこれらを凌ぐものである。リンパ節においては組織学的にはリンパ節の形態を欠くほどであるために結核菌に対する防御組織反応が生じていない。肺においても結核菌に対する特有な組織反応が起きないためにほぼ播種性に病巣ができ、このことが通常見られ

る肺結核と著しく異なることになる¹³⁾。

ここに報告する症例の病理組織学的所見では、通常の肺結核に見られる空洞とは異なる多発性の嚢胞性病巣があり、その一部では細気管支末端が連続しており、ドレナージが出来て中空となり個々の小さな病巣がそれぞれ空洞化している。周囲に組織球の動員や線維化の出来方が乏しいために画像診断のうえからも通常の結核性空洞とはみえない。病巣内では播種した病巣があり肺胞を中心とした病巣部では菌量が多いが¹⁴⁾、通常見られるような太い気管支へのドレナージを作るような空洞の形成ではないので一般的には排菌量は少ない。

今まで報告されている成績によれば、エイズに合併した結核症では多剤耐性例を別にすれば薬剤によく反応すると言われている¹⁵⁾。エイズにおける結核病巣は比較的結核結節を作らずに病巣が存在するために、薬剤が結核

菌に触れることが容易であるものと病理像から推察する事ができる。一方、エイズの特徴として薬剤過敏性を示しやすいことが報告されている¹⁶⁾。経過中に結核以外のカリニ原虫やサイトメガロウイルスあるいは真菌感染症などの合併症も多く、結核と同様に治療していかねばならない。したがって投与する薬剤の数も多くなり、有効な薬剤投与方法と量が検討されなければならない。エイズに合併した結核症は今まで経験した結核症と異なった臨床像であり、今後症例を重ねてさらに治療法の確立が必要である。

謝 辞

病理解剖並びに放射線診断のご指導を頂いた岩井 博博士、標本写真撮影をした古矢 豊氏ならびに同僚に深く深謝します。

文 献

- 1) Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, et al. : Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome : An update. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 135 : 504-509.
- 2) Louie E, Rice LB, Holzman RS. : Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1986 ; 90 : 542-545.
- 3) Center for Disease Control : Estimates of future tuberculosis mortality and morbidity. *MMWR.* 1993 ; 42 : 961-964.
- 4) Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T. et al. : Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA.* 1986 ; 256 : 362-366.
- 5) Chaisson RE, Slutkin G. : Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1989 ; 159 : 96-100.
- 6) Wallis RS, Vjecha M, Amir-Tahmassebi M, et al. : Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1) : Enhanced cytokine expression and elevated β_2 -microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis. *J Infect Dis.* 1993 ; 167 : 43-48.
- 7) 穴戸春美, 蛇沢 晶, 永井英明, 他 : 肺結核の発症を契機に診断されたエイズの剖検例. *日本医事新報.* 1993 ; 3612 : 37-40.
- 8) Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection : recommendations of the advisory committee for the elimination of tuberculosis (ACET). *MMWR.* 1989 ; 38 : 236-238, 243-250.
- 9) Jones BE, Young SM, Antoniskis D. et al. : Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 148 : 1292-1297.
- 10) 岩井和郎 : 老人と結核の病理. *結核.* 1980 ; 55 : 554-557.
- 11) Arends A : Blood disease and the so called generalized non-reactive tuberculosis. *Acta Med Scand.* 1950 ; 136 : 417-429.
- 12) Hill AR, Premkumar S, Brustein S, et al. : Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 1164-1170.
- 13) Long R, Maycher B, Scalcini M, et al. : The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Chest.* 1991 ; 99 : 123-127.
- 14) Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. : Tuberculosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 570-571.
- 15) Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al. : Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 570-574.
- 16) Small PM : Treatment of tuberculosis in patients with acquired human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991 ; 324 : 289-294.