

粟粒結核を合併した胸腺腫の1例

木曾原 朗 高橋 典明 古屋 佳昭 堀江 孝至

要旨：われわれは粟粒結核を合併した胸腺腫を経験したので報告する。69歳の女性が体重減少，全身倦怠感と呼吸困難を主訴として近医に入院した。胸部レントゲン写真上，両側にびまん性粒状影が認められた。骨髓生検，左咽頭生検の結果，乾酪壊死を伴った巨細胞を含む肉芽腫が証明された。粟粒結核と診断され，当院に転院となった。胸部レントゲン写真とCT上，胸腺腫と思われる縦隔腫瘍が認められ，両側肺野にはびまん性粒状影が認められた。抗結核療法の後，拡大胸腺摘出術が行われた。病理学的に胸腺腫と診断した。手術前後で末梢血リンパ球の免疫学的検討を施行した。ツベルクリン反応は術後陰性化した。CD4陽性T細胞が減少し，B細胞とNK細胞に関連した表面マーカーをもつ細胞が増加していた。細胞質内インターフェロン γ を有するTh1細胞が減少していた。ツベルクリン反応は術後陰性化したものの，これらの免疫学的異常は手術後3カ月の時点でも続いていた。

キーワード：胸腺腫，粟粒結核，免疫，Th1

はじめに

胸腺腫は縦隔腫瘍の中で最も頻度が高い腫瘍の1つである¹⁾²⁾。免疫能の低下などから肺結核との合併は報告されているが^{3)~5)}，粟粒結核と合併した報告は過去10年間われわれの検索したかぎりでは見当たらない。

われわれは，胸腺腫と粟粒結核の合併例を経験し，胸腺腫の手術(拡大胸腺摘出術)前後の免疫能を検討したので報告する。

症 例

患者：69歳，女性。

主 訴：全身倦怠感，体重減少，呼吸困難。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：平成11年7月に，全身倦怠感，体重減少および右頸部リンパ節腫脹が出現した。8月に近医受診し胸部レントゲン写真上，全肺野の粒状影，左肺野の浸潤影と縦隔の右方拡大を指摘され入院となった。発熱と胸部レントゲン写真所見から粟粒結核を疑われて骨髓生検，左咽頭生検を行ったところ，ともに乾酪壊死を伴う肉芽

腫を認めたため，粟粒結核，咽頭結核の診断にて平成11年9月2日当院に転院となった。

入院時現症：身長155cm，体重49kg。血圧138/82mmHg，脈拍72/分，整。体温36.3℃。眼瞼結膜に貧血を認めた。右頸部に5cm×5cm，左頸部に1cm×1cm，と5mm×5mmのリンパ節を触知した。胸，腹部理学的所見に異常を認めなかった。四肢に浮腫なし。

入院時検査(Table 1)：白血球数が11100/ μ lと増加しており，核の左方移動が認められた。Hb 10.0g/dlと貧血を認めた。肝機能，腎機能ともに正常であったが，低蛋白血症を認めた。

CRP高値，赤沈の亢進を認めた。4l/分の鼻カテーテルでの酸素吸入下で，動脈血酸素分圧52.5mmHgと低酸素血症を認めた。入院時胸部レントゲン写真(Fig. 1)では，全肺野にびまん性粒状影が認められ，左肺野に浸潤影が，縦隔の右方拡大が認められた。胸部CT(Fig. 2)では，粟粒大の粒状影が全肺野に認められ，前縦隔に辺縁整の腫瘤を認めた。

臨床経過：入院後，喀痰よりガフキー2号の抗酸菌が認められ胸部レントゲン写真所見，骨髓生検および左咽頭生検の結果と考え合わせ肺結核，咽頭結核，粟粒結核

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	11100 / μ l	GOT	23 IU/L	CRP	18.75 mg/dl
band	40.5 %	GPT	14 IU/L	ESR	93 mm/h
seg	52.5 %	LDH	331 IU/L	BGA	(41 nasal)
mono	0.5 %	ALP	424 IU/L	pH	7.525
lymph	6.5 %	TP	4.8 g/dl	PaCO ₂	26.8 mmHg
RBC	346 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	1.97 g/dl	PaO ₂	52.5 mmHg
Hb	10.0 g/dl	BUN	13.9 mg/dl	HCO ₃ ⁻	22.3 mmol/L
Ht	29.7 %	Cr	0.67 mg/dl		
Platelet	37.2 \times 10 ⁴ /l	Na	133 mEq/L		
		K	4.3 mEq/L		
		CL	97 mEq/L		

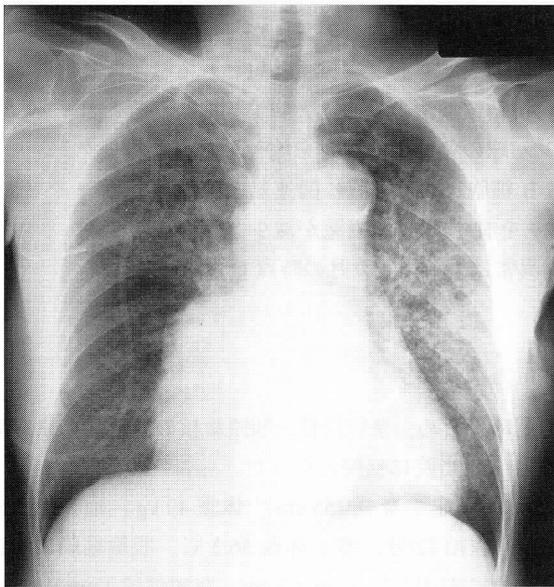


Fig. 1 Chest X-ray films on admission. Miliary shadow was seen in all lung field, and the infiltration was seen in left lung field. The mediastinal space was expanded.

と診断した。イソニアジド (INH), リファンピシン (RFP), ストレプトマイシン (SM), ピラジナミド (PZA) による化学療法を開始した。投与3週目には排菌は認められず、胸部レントゲン写真所見も改善した。経過中、経皮的針生検にて胸腺腫の診断を得たが、患者の希望もあり手術せずに11月24日一時退院となった。

平成12年3月8日、再度入院し拡大胸腺摘出術を施行した。肺、周囲脂肪組織中への腫瘍の浸潤はなく、正岡の分類でI期であった。手術検体の病理所見では、上皮細胞性成分およびリンパ球成分と考えられる細胞が分葉状構造を示しながら増生していた。上皮細胞成分はmixed、リンパ球成分の分布はmoderateであった。胸腺腫と診断された (Fig.3)。

手術時 (3月15日) には、胸部レントゲン写真の粒状影は、消失していたが、抗結核薬 (INH, RFP) は内服

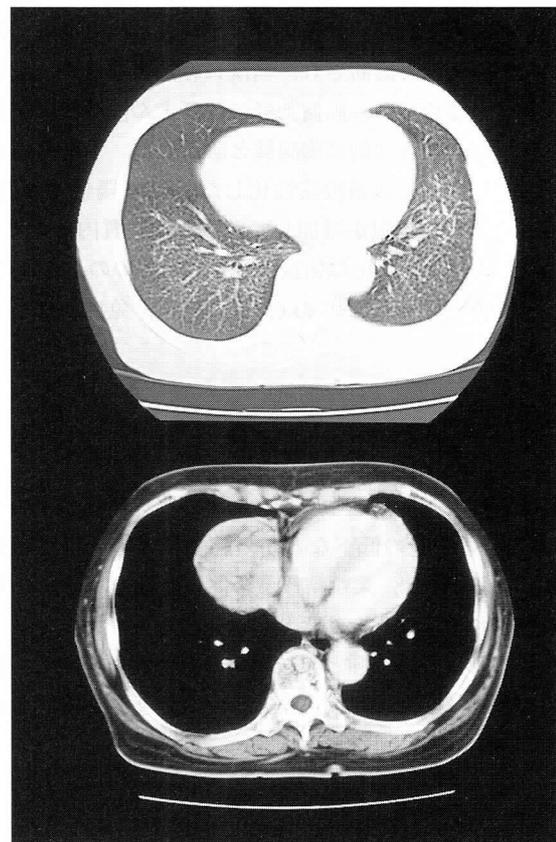


Fig. 2 Chest CT on admission. Miliary tubercle was seen in all lung slices, and the mass was seen at anterior mediastinum.

継続していた。

胸腺腫摘出術前と術後3カ月の末梢血リンパ球表面マーカーについての結果をTable 2に示した。手術前後を通じてCD4陽性Tリンパ球の低下、CD19 (B細胞) の低下、CD16, CD56, CD57などNK関連マーカー陽性細胞の増加が認められた。CD2, CD3は比率の上では正常、CD8も全T細胞中に占める割合は正常であった。結果として全T細胞 (CD3陽性細胞) 中に占めるCD4 (-) CD8 (-) 陽性T細胞は手術前には21%であったものが、

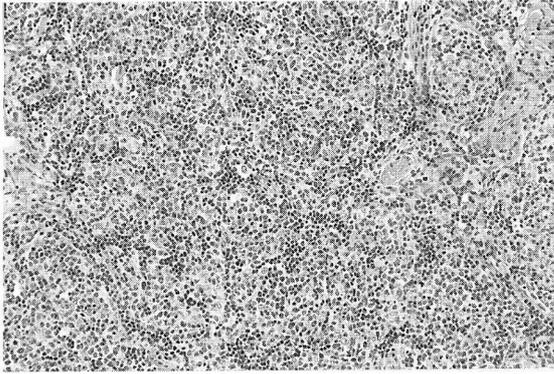


Fig. 3 Microscopic findings of surgical specimen. The tumor completely encapsulated and shows distinct lobulation due to fibrous bands. Neoplastic epithelial cells are medium-sized and show polygonal nuclei with moderately non-atypical lymphocytic infiltration. Histological subtype of this case is compatible mixed lymphoepithelial thymoma with polygonal epithelial cells.

Table 2 Analysis of cell surface markers before and after operation

	Before operation (%)	After operation (%)	Standard limit (%)
CD2	88.4	86.3	78~87
CD3	80.0	78.8	62~79
CD4	29.0	33.2	35~53
CD8	30.1	34.9	19~32
CD19	1.3	3.4	8~14
CD16	23.6	30.1	7~22
CD56	32.1	28.3	11~21
CD57	36.1	36.6	12~30

手術後には約10%まで減少した。

胸腺腫摘出術前後の T 細胞の機能について検討した (Table 3, Table 4)。ツベルクリン反応は術後減弱し, PHA 反応および ConA 反応はともに, 術前の低下に対し術後は正常化した。細胞質内 IFN- γ , IL-4 を測定することによって T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2) 細胞を定量的に評価した⁶⁾⁷⁾。

胸腺腫摘出術前の Th1 は 18.71% (正常値 32.6 \pm 11.6), Th2 は 1.88% (正常値 2.61 \pm 0.92), Th1/Th2 は 9.95 であった。術後の Th1 は 17.08%, Th2 は 2.82%, Th1/Th2 は 6.06 であった。胸腺腫摘出前後でともに Th1 細胞のわずかな減少が認められた。

全体として手術後には末梢血 T リンパ球の機能上の改善が認められたが, その改善は完全なものではなく, 表面マーカー, NK 関連抗原陽性細胞の増加などは手術前の異常が存続した。

Table 3 Analysis of T cell function before and after operation

	Before operation	After operation
Tuberculin reaction (redness)	13 mm \times 11 mm	3 mm \times 3 mm
PHA response	18369 (109)* CPM	46631 (339)* CPM
ConA response	13148 (109)* CPM	35647 (339)* CPM

*stimulation Index (70~700)

Table 4 Analysis of Th1 and Th2 in CD4 T cells before and after operation

	Before operation	After operation	normal range
Th1 (%)	18.71	17.08	32.6 \pm 11.6
Th2 (%)	1.88	2.82	2.61 \pm 0.92
Th1/Th2	9.95	6.06	

考 察

今回われわれは粟粒結核と胸腺腫の合併例を経験し, 手術前, 手術後3カ月の末梢血リンパ球表面マーカー, T 細胞系の免疫能を検査した。

胸腺腫摘出術前後の表面マーカーの検討では, 手術前の CD4 陽性 T リンパ球の低下, T リンパ球の機能低下が認められた。一般に結核症において末梢血 CD4 陽性細胞は増加すると言われている⁸⁾。結核における CD4 陽性 T 細胞の減少は, 重症化など好ましくない臨床経過を反映するという指摘もある⁹⁾。粟粒結核では CD8 陽性 T 細胞の相対的増加により 4/8 比が低下するとされる¹⁰⁾。本例では CD4 陽性細胞の量的, 機能的低下があり, 粟粒結核の典型例というよりは重症結核症としてのリンパ球マーカーの変動を示している。手術後, 末血リンパ球の CD4 陽性細胞の数は変化していないが, PHA, ConA 反応を見るかぎり, その機能は回復していると考えられた。その結果として, B 細胞の軽度の増加もみられたと思われる。

一方, 末血中の NK 関連マーカーを持つ細胞の増加は手術前後で持続していた。これは胸腺腫に対する生体の免疫反応の持続を意味しているものと考えられた。

粟粒結核症におけるツベルクリン反応は, 陰性例が多いという報告がある¹¹⁾。一方で, 陽性例が多いとする報告もあり¹²⁾必ずしも統一した見解は得られていない。

文献的には粟粒結核症において末梢血リンパ球数は低値例が多い。その中でツベルクリン反応陰性粟粒結核の

末梢血リンパ球数はツベルクリン反応陽性例のそれよりも低値を示す傾向にあるが¹³⁾, 必ずしもリンパ球数のみがツベルクリン反応性を決定する因子ではない。実際, 本症例のリンパ球は $722/\mu l$ と減少していたが, ツベルクリン反応は陽性であった。藤村ら¹⁴⁾は浸潤型胸腺腫でツベルクリン反応がやや減弱すると報告している。森下ら⁴⁾は肺結核を合併した浸潤型胸腺腫ではツベルクリン反応の減弱があると報告している。本例ではツベルクリン反応は術後むしろ減弱した。胸腺腫の摘出により, ツベルクリン反応の増強が予想されたが, 逆の結果でありその解釈は難しい。しかし PHA, ConA 反応からみて, 末梢血 T 細胞が手術後機能的に回復していることは明らかであり, ツベルクリン反応の回復(陽性化)は遅れて起こってくるのかもしれない。全体として本症例の胸腺腫に伴う CD4 陽性 T 細胞の量的減少と機能的障害 (CD4 陰性 CD8 陰性 T 細胞の増加, NK 細胞関連抗原陽性細胞の増加などをともなう) が, 結核菌に対する生体の治癒機転を阻害し, これを重症化させ, その結果重症結核自体による CD4 陽性 T 細胞の量的減少をさらに引き起こしたものと考えた。

CD4 陽性 T 細胞は従来 B 細胞による抗体の産生を補助, 増強する機能的には単一な細胞と考えられてきた。Mossman らはマウス CD4 陽性 T 細胞 clone のサイトカイン産生パターンから, 主に IL-2 や IFN- γ を産生する Th1 細胞と, 主に IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 などを産生する Th2 細胞が存在することを明らかにした¹⁵⁾。このサイトカイン産生パターンを基準にした CD4 細胞の亜分類はヒトについても当てはまるものと考えられている。2つのサブセットは機能的に異なっており, Th1 細胞は遅延型アレルギー反応などの細胞性免疫に関与する。一方, Th2 細胞は IgE などの抗体産生を誘導し液性免疫反応に関与する¹⁶⁾。本症例では Th1, Th2 細胞もまた, その数の上では手術前後で大きな変化はなく, いずれも Th1 細胞の軽度の減少であった。結核において病初期から中期までは Th1 細胞が優位であるとする報告¹⁷⁾, さらに治療によって Th1 細胞が誘導されるという報告¹⁸⁾, 多剤耐性結核症では Th1 反応の障害がある¹⁹⁾ことなどから, 結核の治癒機転に Th1 細胞が重要な役割を担っているようである。しかし, 粟粒結核における Th1, Th2 細胞の変動ならびに, 胸腺腫自体に伴う Th1, Th2 細胞の変化については十分に知られておらず, 今後の課題である。

本症例で認められている防御反応としての NK 関連抗原陽性細胞の増加が, 今後いつまで持続するのか興味深いところである。

謝 辞

本症例報告に際し貴重な御意見を賜りました日本大学第一内科講師西成田進先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 寺松 孝, 山本博昭, 伊藤元彦: 縦隔腫瘍に関する全国集計. 第一編, 縦隔腫瘍全国集計. 日胸外会誌. 1976; 24: 264-269.
- 2) 和田洋己, 寺松 孝: 縦隔腫瘍全国統計 (1975.7~1979.5). 日胸外会誌. 1982; 30: 374-378.
- 3) Williams DJ, MacSween RNM: Peliosis thymomias: association with tuberculosis. J Clin Pathol 1989; 42: 331.
- 4) 森下英理子, 小澤眞二, 北尾 武: 肺結核を合併した浸潤型胸腺腫の1例. 結核. 1990; 65: 421-427.
- 5) 村上 統, 佐藤浩昭, 大塚盛男, 他: 胸腺腫に合併した肺結核の1例. 結核. 1998; 73: 525-529.
- 6) 高坂 勉, 宮崎年恭, 野間芳弘, 他: フローサイトメトリー法を用いた細胞内サイトカイン測定の基礎的検討. 医学と薬学. 1997; 38: 875.
- 7) 渋谷和子: 細胞内サイトカインの検出. 細胞工学. 1998; 17: 807.
- 8) 四十坊典晴, 中西文雄, 平澤路生, 他: 活動性肺結核症での末梢血リンパ球表面抗原の解析. 結核. 1992; 67: 581-585.
- 9) 山本節子, 和田雅子: 結核症の発病における CD4⁺T リンパ球数の意義. 結核. 1993; 68: 13-21.
- 10) Ainslie GM, Solomon JA, Bateman ED: Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. Thorax. 1992; 47: 513-518.
- 11) 乗松克政: 第48回結核病学会総会シンポジウムⅢ. 最近の粟粒結核症. 5. 診断および予後を中心として. 結核. 1973; 48: 377-380.
- 12) Aarniala BS, Tukiainen P: Miliary tuberculosis. Acta Med Scand. 1979; 206: 417-422.
- 13) 毛利昌史, 四元秀毅, 倉島篤行: 「結核 Up to Date」, 南江堂, 東京, 1999, 130-135.
- 14) 藤村重文, 近藤 丘, 山内 篤, 他: 胸腺腫の病態ならびに治療成績. 日胸外会誌. 1981; 29: 1707-1713.
- 15) Mossman TR, Cherwinski H, Bond MW, et al.: Two types of murine helper T-cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986; 136: 2348.
- 16) 西成田進, 早川 智, 田代栄治: 細胞質内サイトカイン. 血液・腫瘍科. 2000; 40(2): 166-170.
- 17) Dlugovitzky D, Torres-Morales A, Rateni L, et al.: Circulating profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997; 18: 203-207.
- 18) Dieli F, Singh M, Spallek R, et al.: Change of Th0 to Th1 cell-cytokine profile following tuberculosis chemotherapy.

Scand J Immunol. 2000 ; 52 : 96-102.

19) John FM, Mini NH, Thomas EW, et al.: Patients with multidrug-resistant tuberculosis with low CD4⁺T cell counts

have impaired Th 1 responses. J Immunol. 1997; 158 : 492-500.

————— **Case Report** —————

THYMOMA COMPLICATED WITH MILIARY TUBERCULOSIS

Akira KISOHARA, Noriaki TAKAHASHI, Yoshiaki KOYA, and Takashi HORIE

Abstract We report a case of thymoma complicated with miliary tuberculosis. A 69-year-old woman was admitted to a hospital because of body weight loss, general fatigue, and dyspnea. Chest X-ray showed a small, diffuse granular shadows in both lungs. Biopsied-specimens from bone marrow and left pharynx revealed granuloma with both giant cells and caseous necrosis. The diagnosis of miliary tuberculosis was made. The patient was then transferred to our hospital. Both chest X-ray and computed tomography conducted on admission revealed a mass in the mediastinum as well as diffuse granular shadows in both lungs. We suspected a presence of thymoma. Anti-tuberculosis therapy was started, and extended thymectomy was performed. The diagnosis of thymoma was confirmed pathologically. Immunological analysis of peripheral blood lymphocytes was done before and after the operation. Negative conversion of PPD reaction was observed after thymectomy. Although the response of peripheral lympho-

cytes to phytohaemoagglutinin (PHA) and concanavalin A recovered after thymectomy, a marked decrease of the number of CD4 T cells, a decrease of T helper 1 cells, a slight increase in the number of B cells and cells expressing natural killer cell-related surface markers were observed throughout the course of illness.

Key words: Thymoma, Miliary tuberculosis, Immunology, Th 1

First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

Correspondence to : Akira Kisohara, First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-0032 Japan. (E-mail: kisohara@med.nihon-u.ac.jp)