

臨床病理検討会報告

診断困難であった結核症の1例

臨床担当：大野真由美 (研修医)・小川 浩司 (消化器病センター消化器内科)
 病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of tuberculosis which was difficult to diagnose.

Mayumi OHNO, Kouji OGAWA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : multiple lymph node swelling – chronic renal failure – tuberculosis

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70歳代 男性

【主 訴】 便秘, 腹痛

【既往歴】

糖尿病 Bowen 病 (皮膚移植) 狭心症 (CABG)

慢性腎不全 (血液透析中)

右胸水にて呼吸器科に入院 (半年前)

【現病歴】

20日ほど前より便秘が持続し, 腹痛, 嘔吐も伴ってきたため当科を紹介受診した。炎症反応の著明な上昇を認め精査目的に入院となった。

【現 症】

身長154cm 体重55kg 体温37.1℃

血圧116/70mmHg 脈拍70/分

眼結膜貧血軽度 右頸部に硬いリンパ節を触知

【入院時検査所見】

L/D)WBC22000/ μ l CRP11.3mg/dl

ESR120mm/h RBC348 $\times 10^4$ / μ l Hb10.8g/dl

Ht33.9% Plt28.8 $\times 10^4$ / μ l PT12.7s

TBil0.4mg/d TP8.1g/dl Alb3.1g/dl

AST12U/L ALT8U/L LDH129U/L

ALP342U/L γ GTP29U/L AMY56IU/l

BUN26mg/dl Cre4.1g/dl Na139mg/dl

K3.3mg/dl Cl103mg/dl CPK24U/L

Glu126mg/dl HbA1c6.3% CEA1.7ng/ml

CA19-9 10ng/ml NSE5.9ng/dl AFP2.3ng/dl

SCC0.8ng/dl SLX35ng/ml フェリチン564ng/ml

sIL-2R1560U/ml 喀痰抗酸菌染色 (-)

TB-PCR (-) ツ反11 \times 10mm

【半年前の呼吸器科入院時の画像所見】

Xp, CT 上右胸水貯留を認める

胸水穿刺所見) 比重 1.038 蛋白 5.5g/dl 糖 204mg/dl

結核菌 DNA (-) MACDNA (-) ADA 26.2 μ g/dl

SCC 2.6ng/ml CK19フラグメント 4.0ng/ml

CEA 1.7ng/ml ヒアルロン酸 27300ng/ml

細胞診 class II (リンパ球優位)

【今回入院時画像所見】

胸部 Xp : CTR 約44.6% 右 CPAdull

胸部 CT : 少量の右胸水貯留あり 縦隔内に10数 mm のリンパ節を複数認める。

その他肺野に明らかな異常影なし。

腹部 CT : 肝門部, 傍大動脈領域, 上腸間膜動静脈周囲に20mm以下のリンパ節腫大を多数認める。肝 S5/6境界付近に径10mm 大低吸収域を認める。

頸部 CT : 右内深頸~右鎖骨上窩にかけて30mm以下のリンパ節腫大を認める (図1)。

Ga シンチ : 右鎖骨上, 縦隔, 腹部リンパ節, 横行結腸への異常集積あり。

【入院後経過】

頸部, 胸腹部造影 CT を施行したところ腹腔内, 縦隔, 右鎖骨上リンパ節の腫大を認め, 多発リンパ節転移が疑われたが, CT 上は原発巣を認めなかった。上下部消化管, 肺, 耳鼻科領域, 泌尿器科領域に原発巣を認めず, 腫瘍マーカーも大きな上昇を認めなかった。感染症によるものも考え, 各種ウイルス, 細菌, 真菌などの検索を行ったがいずれも陰性, 喀痰抗酸菌染色, TB-PCR も陰



図1 頸部 CT : リンパ節腫大



図2 腹部CT (第23病日): 膵体部に2 cm 大の腫瘍陰影

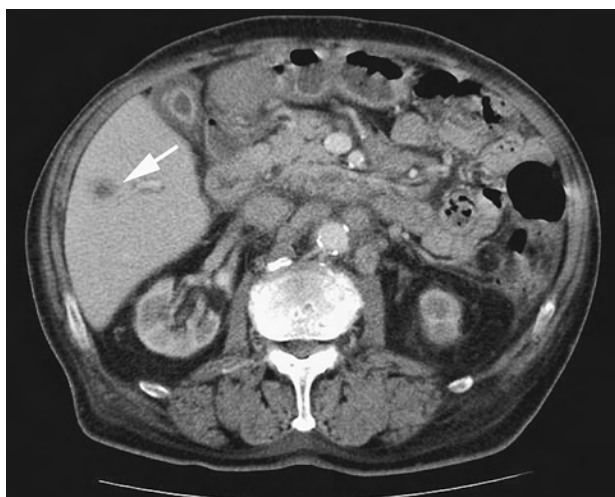


図3 腹部CT (第23病日): 肝臓に18mm の腫瘍陰影



図4 腹部CT (化学療法2コース終了後): 肝病変 (矢印), リンパ節 (矢頭) の縮小

性であった。

確定診断目的に、第15病日右鎖骨上リンパ節生検を施行したが、悪性の所見は認めず、炎症性偽腫瘍との診断であった。

第23病日腹部造影CTを再検したところ、膵体部に径15mm大の低吸収域を認め(図2)、肝病変も18mm程度と増大を認めた(図3)。MRCP検査では膵管の途絶、拡張などを認めなかったが、CT所見より膵癌の多発転移を第一に考えた。ERCP、腹腔鏡によるリンパ節生検を検討したが、患者への侵襲、病勢の進行および時期的な問題から膵癌に準じた全身化学療法を先行することとした。

第30病日より塩酸ゲムシタビン800mg/body週1回隔週投与を2コース施行した。1コース終了後のCTでは、膵病変には著変なく、両肺に転移と思われる病変が見られたが、腹部リンパ節腫大、肝病変は縮小傾向であった

ため、治療を継続することとした(図4)。2コース終了後のCTでは腹部リンパ節、肝病変は縮小傾向であったが腹水の増加が見られた。

第84病日に腹水穿刺を施行したところ異型リンパ球を認め、悪性リンパ腫を否定できない所見であった。この頃sIL-2Rも3010と増加しており悪性リンパ腫の存在を考え、第87病日よりプレドニン30mg/dayを開始した。その後腹部リンパ節、肺野病変は縮小傾向であったが、感染源不明の発熱、敗血症を繰り返し全身状態は徐々に悪化した。

第132病日のCTにて多発性の空洞を伴う結節影を認め、喀痰よりGaffky3号を検出、結核菌PCRが陽性であった。第136病日より3剤併用療法(INH, REP, EB)で抗結核療法を開始したが、徐々に全身状態悪化し、第154病日永眠された。

II. 病理解剖で明らかにしたい点

1. 多発リンパ節腫脹の原因
2. 膵癌の有無
3. 肺結核の状態

臨床的には悪性疾患を第一に考え、膵癌、リンパ腫の治療を行ったが、肺結核の出現により画像所見からも結核性のリンパ節腫大も考えられた。原因疾患の同定目的に病理解剖を依頼した。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長157cm, 体重54kg。胸部正中に24cm, 左下腿内側に24cm, 右下腿内側に33cmの手術瘢痕あり(CABG術

後)。右側胸部に、Bowen 病術後の径 7 cm の円形の癍痕あり。右頸部にはブラッドアクセスが挿入されている。前胸部から腹部の皮膚に点状出血様皮疹が多数認められる。瞳孔散大左右同大。体表リンパ節触知せず。死斑背部に軽度。臀部に褥創が認められる。死後硬直軽度。下腿浮腫あり。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部なし、腹部 1 cm。腹部臓器は高度に癒着していた。小型結節が多数認められ、粟粒結核が疑われる所見 (図 5-7)。横隔膜の高さは癒着のため測定できず。胸水左 1.0l, 右癒着のため測定できず。CABG 術後のため心嚢は認められない。

心臓 570g, 11×9.5×5.5cm。左室壁厚 1.8cm。右室壁厚 0.5cm。僧帽弁幅 11cm。三尖弁幅 13cm。明らかな心筋梗塞の所見は認められない。

左肺 295g, 21.5×8×4 cm。下葉に無気肺とうっ血が認められた。右肺は胸壁と強固に癒着していた。右肺 490g, 20×11.5×5 cm。剖面では径 3 mm 大の黄色結節が多数認められた。空洞を持つ病変は肉眼上明らかではなかった。左右とも肺動脈には血栓は認められなかった。

肝臓 910g, 21.5×13×5.5cm。剖面では軽度のうっ血が認められた。脾臓 185g, 11×8.5×3 cm。剖面正常。生前 S6 に腫瘤陰影を指摘されていたが、確認できなかった。膵臓 135g, 14.5×頭部 6, 体部 2, 尾部 2×2.5cm。実質には明らかな腫瘍性病変は認められない (図 8)。後腹膜血管周囲に線維化が認められた。胆汁流出は良好。

左腎臓 60g, 9×3.5×2.5cm。皮質厚 0.3cm。右腎臓 65g, 8×4×2.5cm。皮質厚 0.3cm。左右とも萎縮。終末腎と考えられる。膀胱粘膜正常。左副腎 5g。右副腎 4.5g。左睾丸 24g。右睾丸 32.5g。甲状腺 18g。

食道粘膜, 気管粘膜正常。胃粘膜にはびらんが認められる。小腸, 大腸の粘膜では明らかな炎症所見は認められなかった。直腸には止血後のクリップが認められた。大動脈では中等度の粥状動脈硬化症が認められた。胸部大動脈では 5 mm 大のリンパ節が 3 個認められたが黒色調であり炭粉症を考えた所見。腹部大動脈では著明な腫大を示すリンパ節は明らかでなかった。治療により縮小したと考えられた。脊椎, 骨髄は著変なし。

以上, 肺結核, 腹腔の粟粒結核が疑われ, 結核症による全身状態の悪化が死因と考えられた。腹膜の粟粒結核は大動脈周囲リンパ節の結核病変から播種した可能性がある。腫瘍性病変は明らかでなかった。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 結核症疑い 肺結核, 腹膜粟粒結核
2. 左胸水貯留 (1000ml)
3. 冠動脈バイパス術後

4. 終末腎
5. 粥状動脈硬化症
6. 胃びらん

【培養検査結果】

右肺：抗酸菌染色陽性。抗酸菌培養 (+)。グラム染色でグラム陽性球菌少数, 白血球 (+)。

培養同定で一般細菌陽性。MRSA (+), MSSA (+)。

左肺：抗酸菌染色陽性。グラム染色でグラム陽性球菌少数, 白血球 (+)。

培養同定で一般細菌陽性。MRSA (+), Enterococcus faecalis 少数。

腹膜：抗酸菌染色陽性。

胸水：抗酸菌染色陰性。グラム染色で細菌陰性, 白血球 (+)。

培養同定で一般細菌陽性。MRSA 少数。

【PCR】

右肺, 左肺, 腹膜で結核菌 DNA (+)。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

結核症 (肺, 腹膜 (腹膜粟粒結核), 膵周囲軟部組織, 腹部大動脈周囲リンパ節, 脾臓)

副病変

1. 冠動脈バイパス術後+陳旧性心筋梗塞+微小急性心筋梗塞
2. 細菌性心内膜炎
3. 腔水症 左胸水1000ml
4. 粥状動脈硬化症
5. 終末腎+高血圧性糸球体障害+ [慢性腎不全]
6. 副甲状腺過形成
7. 腺腫様甲状腺腫
8. 胃潰瘍 U1-II

【総括】

肺, 腹膜, 膵周囲軟部組織 (膵前面のリンパ節, 膵鉤部前面, 膵背面), 腹部大動脈周囲リンパ節に, 乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が広範に認められる (図 9)。Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌 (図 10), 培養検査で抗酸菌, PCR で結核菌 DNA が検出され, 結核症が死因と考えられた。心臓は冠動脈バイパス術後で, 陳旧性心筋梗塞が認められた。また, 微少な急性心筋梗塞の所見も認められた。僧帽弁では Gram 陽性球菌の菌塊が付着した疣贅が形成されており, 細菌性心内膜炎と考えられた。粥状動脈硬化が全身で認められた。腎臓は終末腎の状態で, 残存する糸球体では高血圧性糸球体障害が考えられる所見が認められた。明らかな膵癌, 悪性リンパ腫の所見は認められなかった。

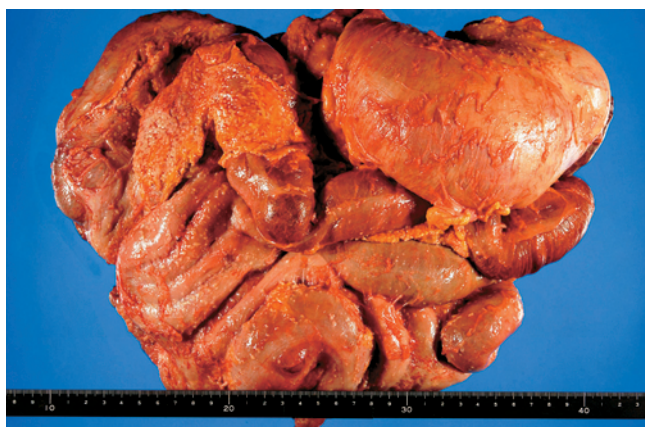


図5 腹部臓器肉眼像：臓器の癒着。腹膜表面に小結節が多発



図6 腹部臓器肉眼像：図5の拡大



図7 大網：小結節が多発



図8 脾臓肉眼像：脾実質に腫瘍は見られず

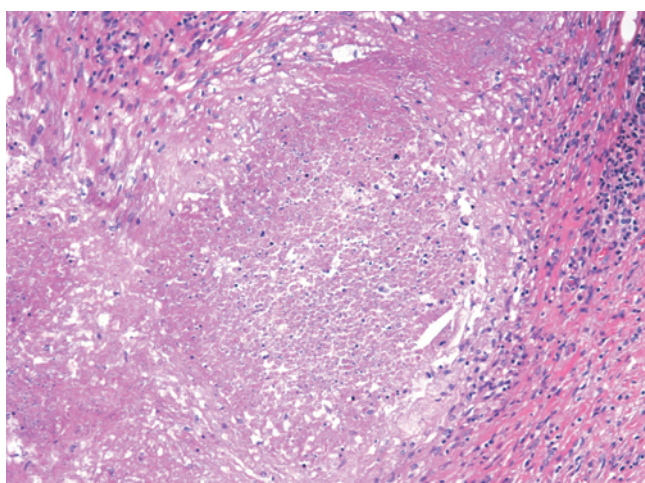


図9 病変の組織像：乾酪壊死著明な類上皮肉芽腫 (HE 対物20倍)

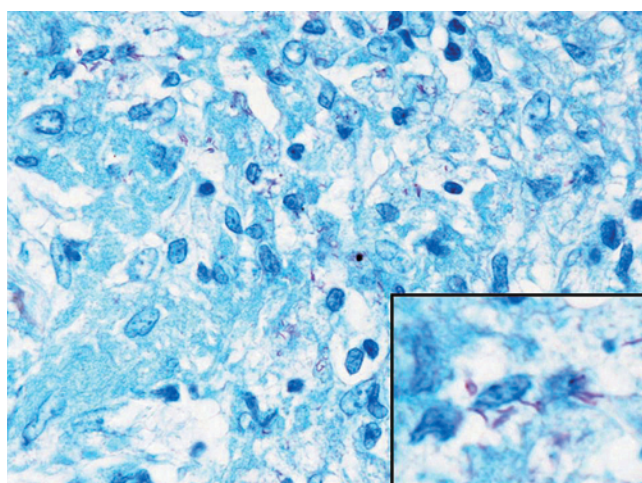


図10 Ziehl-Neelsen 染色：好酸菌を認める (対物100倍)

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- GEM, PSL でなぜ病変は縮小したのか。
→ GEM, PSL ともにリンパ球を抑える作用があるため、リンパ節が縮小し、治療が効いたように見えたのではないか。
- 頸部リンパ節生検の際には抗酸菌染色などはしなかったのか。
→ 組織的に結核を疑うようなものではなかったためしていない。
- 後で見ると、Ga シンチでの腸管に沿った集積は不自然であり、腹部リンパ節生検、腹水の抗酸菌染色などすれば、結核を検出できたかもしれないが、頸部リンパ節生検で確定診断できなかったものが、腹部リンパ節を生検したところで診断がつくのかという考えがあり行わなかった。
- 脾臓に見られた LDA は病理上何だったのか。
→ リンパ節がそのようにうつっていた。
- 肝臓は病理上何もなかったのか。
→ 特に何も出ていない。
- QuantiFERON TB-2G の測定が結核の検出に有効であったかもしれないが、採血から5時間以内に測定しなければならず、北海道では札幌でしか測定できないなどの問題があり、測定できなかった。

V. 症例のまとめと考察

今回の症例では、当初は臨床的に脾腫の多発転移を疑って GEM による化学療法を開始するも途中から腹水の増加を認め、穿刺細胞診の所見、sIL-2R の上昇より悪性リンパ腫の可能性を考え PSL を開始した。いずれの治療にも病変は反応しているようにも思えたが、感染源不明の感染症、敗血症性ショック等を繰り返し全身状態としては徐々に悪化した。死亡1ヶ月前になり肺結核を認

めたため、抗結核薬による治療を開始したが、全身状態の悪化から死亡した。肺結核の出現により結核性のリンパ節炎も疑われたため、原因疾患の同定目的に病理解剖を施行した。

肺外結核は全結核の20%程度であり、そのうち20%がリンパ節結核、さらにその70%が頸部リンパ節に発生するといわれており、腹部はまれであるとされている。病巣からの結核菌の証明率は、抗酸菌塗沫陽性例では11~30%、培養陽性例では20~67%となっている。生検では80%以上に類上皮肉芽腫を認めたとの報告がある。

また、透析患者では結核罹患率が男性で1.55倍、女性で2.79倍、肺外結核の罹患率は男性で13.45倍、女性で13.07倍になるとされている。

本例では、喀痰抗酸菌染・TB-PCR ともに陰性であり、腫大しているリンパ節の中で最大であった頸部リンパ節の生検において、乾酪壊死を伴う類上皮性肉芽腫などの所見を認めなかったことから、それ以上結核性リンパ節炎を強く疑うことはしなかった。侵襲的な検査が困難な全身状態であったため、診断に苦慮することとなった。

しかし、透析患者などの結核ハイリスク症例において多発リンパ節腫大を認めた場合、結核性リンパ節炎の可能性を念頭に置いた精査およびフォローが重要である。

【参考文献】

- 1) 頸部リンパ節結核を合併した肺癌の1例. 日呼吸会誌45(9)2007: 720-724
- 2) 成人発症の縦隔リンパ節結核の1例. 日呼吸会誌39(11)2001: 857-861
- 3) Pro-GRP 高値を示した慢性腎不全患者における縦隔リンパ節結核の1例
- 4) 日呼吸会誌40(5)2002: 369-372
- 5) 肺外結核の現状 Mebio. 1999; 16(11): 64-68