咽頭ジフテリアの1例

もうり まなぶ にし お まさとし もうり しゆん しまづ かおる やまさき のぶよし
毛利 学* 西尾 正寿* 毛利 純* 島津 薫* 山崎 信義**
お がわ よしきだ た ばた とおる
小川 義貞*** 田 幡 徹***

緒 言

ジフテリアは、抗生物質の普及と昭和23年にジフテリア予防接種が開始されて以来、近年本症に遭遇することは極めて稀となり、本症は過去の疾患となった観がある。最近われわれは52才、女性の口蓋扁桃に付着する偽膜を観察し、臨床所見・塗抹標本および病理組織学的所見から咽頭ジフテリアと診断し、血清療法を施行する機会を得た。本症例に対して荒川培地、Löffler 血清培地を用いてジフテリア菌の分離同定を試みたが、治療の全経過を通じて本菌の培養は陰性であった。本症例をジフテリアと診断して宜しいか否か、あるいは疑似症とすべきであろうか、ご批判を仰ぎたいと思う。また、本症の診断は臨床所見と細菌学的検査が主体であるが、本症例の経験から病理組織学的検査も本症診断の補助となり得ると考えられ、ジフテリアの診断に関する病理組織学的検査の意義についても述べてみたい。

症 例

患者：52才 女性 小学校教員
初診：昭和51年2月9日
主訴：咽頭異物感
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：麻疹（10才）、虫垂炎（46才）、
リウマチ性関節炎（47才）。
現病歴：昭和50年12月20日頃全身倦怠感のため内科を受診したところ、感冒と診断され治療を受けた。通院加療中に左側口蓋扁桃に付着する偽膜を指摘され、翌年1月5日耳鼻科に転科した。腺窩性扁桃炎の診断のもとに数週間にわたってプロタルゴール塗布・吸入・抗生剤投与

などの処置を受けたが、偽膜が消失しないため2月9日大阪歯科大学耳鼻科を紹介された。この間発熱・咽頭痛などの自覚症状はなく、仕事に従事している。
初診時所見：
1）全身所見：体格中等度。栄養良好。脈搏75/min 緊張良好。不整脈なし。体温36.5℃。胸腹部の理学的所見に異常を認めない。口臭なし。顎下リンパ節および頸部リンパ節は触れない。
2）局所所見：鼓膜・鼻腔および喉頭には異常所見を認めない。左側口蓋扁桃に汚灰白色の

A case of pharyngeal diphtheria.
Manabu Mohri*, Masatoshi Nishio*, Jun Mohri*, Kaoru Shimazu*, Nobuyoshi Yamasaki**,
Yoshisada Ogawa** and Toru Tabata***.
*大阪歯科大学耳鼻咽喉科学教室
**大阪歯科大学口腔外科学教室第2講座
***大阪歯科大学口腔外科学教室第1講座

写真1 初診時局所所見
(検査のため扁桃上極より偽膜剝離)

厚い偽膜が付着している。この偽膜は咽頭後壁、前・後口蓋弓および口蓋垂には広がっておらず、左側口蓋扁桃に局限している。右側口蓋扁桃には異常を認めない(写真1)。

3) 臨床検査所見: 赤血球数 392×10^4 , 血色素量13.3 g/dl, 血球容積42%, 白血球数7000, 白血球分画でも異常を認めない。尿蛋白, 尿糖共に陰性で, 尿沈査にも所見を認めない。CoR 2, CdR 9, TTT 3.9, ZTT 11, GOT 21, GPT 16 で肝機能はすべて正常値である。血清蛋白 8g/dl, 血糖 103mg/dl, 血清電解質などにも異常を認めない。梅毒血清反応陰性, AS LO 50 Todd, CRP(-), RA(++)。

4) 細菌学的検査: 口蓋扁桃に付着する偽膜は剝離し難く, 剝離に際し出血を認める。偽膜の裏面, すなわち基底組織に接着した面から塗抹標本を作製し Gram 染色を施した。初診時の塗抹標本では Gram 陽性の球菌がほとんどを占めており, Gram 陽性の桿菌はみられない。そこで 抗生剤を大量に投与し経過を観察したが, 偽膜の状態は不変で, しかも初回の検査で偽膜を剝離した扁桃上極は再び厚い汚灰白色の偽膜で被われた。抗生剤投与3日後に再び扁桃上極から偽膜を剝離し, その裏面から塗抹標本を作成し鏡検すると, 一端または両端が膨大した Gram 陽性の桿菌が松葉状柵状の特異な配列を示している。菌の形態, 配列および染色性からジフテリア菌と考えられる(写真2)。血液寒天培地, Löffler 血清培地 および 荒川培

写真2 塗抹標本 (Gram 染色)

地などの分離培地を用いて菌の同定を試みたが, ジフテリア菌は分離同定できなかった。また, Sabouraud glucose 寒天培地を用いて *Candida albicans* についても検索したが検出されていない。他の菌の培養では Gram 陰性桿菌 *Klebsiella* が検出されたのみである。

5) 病理組織学的検査: 扁桃上極から組織を採取し Hematoxylin-Eosin 染色(写真3), Masson-Trichrome 染色(写真4)を施し, 病理組織学的検索を行った。粘膜上皮・固有層の崩壊・壊死が著明にみられ, 線維素の析出が固有層の深部にまでおよび, 毛細管は充血性で血管壁の壊死も著しく, 一部は血栓様を呈している。粘膜固有層は炎症性肉芽組織によって置き代えられており, 好中球・リンパ球・単球様の貪食細胞の浸出が著しい。壊死の強い線維素性炎の所見が認められ, ジフテリア性炎症と考えられる。

治療と経過:

臨床所見・塗抹標本および病理組織学的所見から咽頭ジフテリアと診断し, 2月23日入院の上, 血清療法を開始した。2月24日生理食塩液で10倍に希釈した抗毒素 0.04ml を前腕皮内に接種して過敏症試験を行い, 安全性を確認後, 左側大腿外側の筋肉内にジフテリア抗毒素(Di-

写真3 H E染色 (×100)

写真5 抗毒素2万単位筋注後偽膜消失

写真4 Masson 染色 (×100)

phtheria Antitoxin J. P.) 10ml (1万単位) を筋注した。アナフィラキシーに備えてデカドロン 4 mg を点滴静注した。抗毒素筋注2日後の経過では扁桃の偽膜は不変である。2月27日さらに抗毒素1万単位を右側大腿筋肉内に筋注した。抗毒素総量は20ml (2万単位) である。注射後2日目より偽膜は消失しはじめ、8日後には偽膜は完全に消失した(写真5)。抗毒素投与前後の心電図では異常所見を認めず、3月10日退院した。その後の観察では扁桃に偽膜の再形成は認めず順調な経過をたどったが、罹患扁桃には軽度の発赤と腫脹を残した。治療の確実を期して再入院の上、3月31日局麻下に扁桃摘出術を施行した。手術は剥離が困難であったことを除くと、出血も軽度であり術後経過も良好

写真6 H E染色 (×100)
抗毒素筋注後25日目
摘出扁桃

で、何ら合併症は認めなかった。摘出標本の連続切片についての組織学的検索では血清療法前に認められたジフテリア性炎症所見は認められず、リンパ球の浸出が認められる他に特記すべき所見を認めない(写真6)。本症例の経過と治療の概要をまとめると図1に示す通りである。

図1

ジフテリアの年次推移

大阪市におけるジフテリア患者の発生状況と昭和7年から昭和50年までの43年間の年次推移は図2に示すごとくである。すなわち、大阪市において診定されたジフテリア患者数は、昭和7年から昭和20年の13年間で最も多く、昭和14

年には3,390名と最高値を示している。昭和21年から徐々に減少し、昭和23年には167名と最低の数字を示しており、その後昭和30年までは横ばい状態が続いている。ところが昭和31年から昭和35年までの4年間に再び増加の傾向を示

図2 ジフテリア患者発生状況 (大阪市)

図3 ジフテリア患者発生状況（大阪市）

したが、昭和36年を境に著しい減少を示している。

次に昭和31年から昭和50年までの19年間における大阪市の人口対10万の罹患率をみると図3に示すごとくである。増加の傾向のあった昭和31年の罹患率は人口10万に対し19.7人である。

考

本症の診断は、偽膜からの塗抹標本および培養検査によるジフテリア菌の検出が有も確実であることはいうまでもないが、近年の抗生物質の発達、普及によりジフテリア菌の検出は容易でなくなっている¹⁾²⁾。われわれの症例でも、扁桃に付着する汚灰白色の偽膜は剝離し難く、剝離に際して出血が認められ、咽頭ジフテリアにおける典型的な偽膜と考えられた。しかしながら、内科医によって指摘された偽膜は長い間扁桃に限局し、咽頭後壁、前および後口蓋弓、口蓋垂に拡がっておらず、しかも全身倦怠、食欲不振および発熱などの一般症状もなく、咽頭異物感を除くと咽頭痛などの症状もなく、日常の仕事に従事していることは、従来の報告例とは異なる所見である。初診時の塗抹標本ではGram陽性の球菌が見られるのみで、Gram陽性の桿菌は証明されていない。第3回目の塗抹

按

標本で初めてGram陽性の桿菌が鏡検され、菌の形態、配列および染色性からジフテリア菌と考えられた。しかし、血液寒天培地、Löffler血清培地および荒川培地などの分離培地を用いて、数回にわたって菌の分離同定を試みたが、培養はすべて陰性であった。なお他の菌の培養ではGram陰性桿菌 *Klebsiella* が検出されたのみである。

本症例における偽膜の限局性および細菌学的検査成績は早期に、しかも数週間にわたって投与された抗生物質の影響によるものと考えられる。本症の診断に関して、従来の報告例のすべては臨床所見および細菌学的検査によってなされているが³⁾⁴⁾⁵⁾、病理組織学的検査が診断の手段として用いられた報告は見られない。ジフテリアにおける病理組織学的変化の特徴は壊死の強い線維素性炎（壊死性炎 necrotic inflama-

図4 線維素性炎
(病理学総論より引用)⁸⁾

tion)である。ジフテリア菌のもつ菌体外毒素が宿主細胞に作用し、チトクローム系の正常機能に干渉して細胞組織は壊死となり、この壊死組織中では菌はよく発育するといわれる⁶⁾。したがって、ジフテリア菌の毒作用によって上皮および固有層の壊死崩壊がおこる。最初は充血と炎症性水腫によって壊死組織を浸出液がひたし、そこに好中球のような游出細胞が散在し、ここに線維素が析出して、壊死組織を纏絡し凝固壊死の形をとる(図4)⁸⁾。壊死部分には境界部の健全組織から肉芽組織が入りこんで壊死物(偽膜)の剝離を困難にし、剝離に際して出血がおこる線維素性炎(fibrinous inflammation)は壊死の軽い線維素性炎(図4 a)と壊死の強い線維素性炎(図4 b)とに分けられる。前者は肋膜、心膜、腹膜、関節腔の漿膜面に見られる場合で、被蓋細胞の変性および壊死にとどまり、漿膜下組織におよぶことは少ない。後者は壊死を伴う線維素性炎が固有層に拡がる場合で、ジフテリアにおいて典型的な形態像を示す⁷⁾⁸⁾。

われわれの症例においても、血清療法前の組織学的検査では粘膜上皮、固有層の崩壊および壊死が著明に見られ、線維素の析出が固有層の深部まで拡がりジフテリア性炎症の所見を得た。しかし、偽膜消失後25日目の扁桃摘出標本の組織学的検索では上述の線維素性炎の所見は

得られなかった。大野⁹⁾は咽頭ジフテリアとして治療された者および罹患した経験のある者13例を集めて扁桃摘出術を行い、摘出標本の病理組織学的検索を行っている。13例のうち2例は血清療法によって一旦治癒後、再び病勢が新たになったため血清療法を断念し、偽膜の存在するうちに扁桃摘出術を施行し、残る11例は治癒後11日から9年におよぶ期間を経て摘出術を行っている。13例の摘出標本の組織学的検索では、偽膜の存在するうちに扁桃摘出術の行われた2例にのみ特徴ある線維素性炎の所見が得られている。他11例はすべて単なるリンパ組織の増殖と慢性扁桃腺炎の所見を呈するのみで特別な所見は認められていない。これらの所見とわれわれの得た所見とから、ジフテリアの診断に病理組織学的検査を用いる場合には、偽膜の付着が認められる時期にのみ価値があるのではないかと考えられる。

本症の治療は、ジフテリア菌の毒素を中和する血清療法とジフテリア菌自体を消滅させる抗生物質の投与が必要である。抗生物質の選択にあたっては、ジフテリア菌に対する感受性の強い薬剤を投与すべきである。水原ら¹⁰⁾の分離ジフテリア菌の抗生剤に対する感受性の研究によると、最も強力な抗菌力をもつ抗生剤はerythromycinであり、次いでpenicillinで、streptomycin, oxytetracycline, chlortetracycline, tetracycline, chloramphenicolの順である。

われわれの症例でも血清療法と抗生剤投与によって、抗毒素2万単位筋注後偽膜は消失し治癒の状態を示した。その後の経過観察で罹患扁桃には偽膜が再び付着することはなかったが、扁桃に軽度の発赤と腫脹が持続するので、治療の確実を期するため偽膜消失後25日目に扁桃摘出術を施行した。

咽頭ジフテリアに対して扁桃摘出術を推奨する報告者は多い^{11)~14)}。抗毒素注射後偽膜が消失し、治癒と考えられる症例でも、なお腺窩および扁桃組織内にジフテリア菌を証明し得る場

合があるため、治療上ならびに衛生上の考慮がその論拠である。松浦¹⁵⁾は2例の咽頭ジフテリア死亡例の病理解剖所見および血清療法後の3症例の摘出扁桃の細菌学的ならびに病理組織学的検索の結果から、ジフテリアに罹患しすでに治癒と考えられる症例でも腺窩に栓子を残すもの、あるいは慢性炎症の所見を残す場合には進んで扁桃摘出術を行うべきであると述べてい

る。

大阪市における最近の10年間のジフテリア発生状況は、人口10万に対して1名以下の罹患率である。抗生物質の普及と大衆接種が大規模となった今日、本症は一層減少して行く疾患と推察されるが、なお忘れてならない疾患と考え報告した次第である。

結 語

1) 52才、女性に発生した咽頭ジフテリアの1例を報告した。

2) ジフテリアの診断は臨床所見および細菌学的検査が主体であるが、病理組織学的検索も診断の補助となり得ると考えられ、本例の診断に対する病理組織学的検査の意義について述べた。

3) 大阪市におけるジフテリア患者発生状況について、昭和7年から昭和50年までの43年間の年次推移ならびに昭和31年から昭和50年までの19年間の人口対10万の罹患率について報告した。これらの資料は大阪市環境保健局予防課より提供頂いたものである。

本論文の要旨は第38回耳鼻咽喉科臨床会総会において発表した。

文 献

- 1) 佐藤イクヨ、鈴木千鶴子：最近のジフテリアについて。東女医大誌 32 : 1~10, 1962.
- 2) 佐藤イクヨ：ジフテリア免疫ならびに臨床についての回顧。東女医大誌 37 : 231~240, 1967.
- 3) 末光喜代三、浅田敦子：ジフテリアおよびジフテリア疑似症について。耳喉 28 : 119~120, 1956.
- 4) 向野興雄：ジフテリアの診断と治療。臨床と研究 38 : 1563~1596, 1961.
- 5) 中田竜夫、加藤 雄：ジフテリアの最近の傾向と治療。耳喉 34 : 341~345, 1962.
- 6) Pappenheimer, A. M. and Hendee, E. D. : Diphtheriae toxin, IV. The iron enzymes of corynebacterium diphtheriae and their possible relation to diphtheriae toxin. J. Biol. Chem. 171 : 701~713, 1947.
- 7) Aschoff, L. : Pathologische Anatomie. Gustav Fischer, Jena, p. 568~571, 1928.
- 8) 鈴江 懐、小林忠義：病理学総論。第2版、医学書院、東京、p. 600~607, 1967.
- 9) 大野勤次郎：口蓋扁桃腺内におけるジフテリア菌についての研究。日耳鼻 45 : 498~533, 1939.
- 10) 水原 完、他：最近大阪地方におけるジフテリアの臨床と分離ジフテリア菌の抗生剤に対する感受性。最近医学 14 : 268~270, 1959.
- 11) Friedberg, S.A. : Removal of tonsils and adenoids in diphtheria carries. J. Amer. Med. Asso. 95 : 810, 1916.
- 12) Ballantyne, C.C. and Cornell, B. C. : Report on six cases of tonsillectomy in diphtheria carries. Brit. Med. J. 24 : 686, 1917.
- 13) Green, J.B. : Removal of diseased tonsils and adenoids to rid the throat diphtheria bacilli. Laryngoscope 18 : 660~661, 1908.
- 14) 田中文男：ジフテリー菌保有者と扁桃腺。東京医事新誌 2405 : 257~260, 1925.
- 15) 松浦三郎：咽頭「ジフテリア」およびその罹患後における口蓋扁桃腺の組織的变化およびその臨床的処置について。岡山医誌 43 : 1830~1835, 1931

原稿到着：昭和51年12月7日
別刷請求先：毛利 学
〒540 大阪市東区京橋1-4
大阪歯科大学耳鼻咽喉科学教室