臨床 重症筋無力症とsystemic lupus erythematosusを 併発した患者に発症したMycobacterium kansasii による皮下膿瘍の1例

市立宇和島病院内科

山口 徹◇松浦銀次郎 山口裕国 渡辺 潤 市川幹郎
野中 洋 鈴木 俊 山本光明 伊藤嘉信 近藤俊文

概要 症例は35才、女性。昭和49年重症筋無力症、昭和53年全身性エリテマトーデスと診断された。昭和54年胸腺摘出術を受け、ステロイドを長期服用していた。昭和58年7月左下腿痛出現、同9月入院となった。入院後CTで左下腿皮下膿瘍疑われ切開排膿実施、膿汁の塗抹標本で好中球の胞体内に抗酸菌の集簇が認められlepra cellを思わせたが、培養でMycobacterium kansasiiが同定されこれによる皮下膿瘍と診断した。本菌の肺外感染例は日本では極めてまれで皮下膿瘍発症例の報告はない。本例は好中球機能低下、特にその活性酸素産生低下が観察され、加えて胸腺摘出、ステロイド長期服用による細胞性免疫能低下があいまって感染の誘因となつたと推測した。

〔日内会誌 75: 395~399, 1986〕

はじめに

Mycobacterium kansasii (M. Kansaii) 症は本邦では非定型抗酸菌症の5%前後を占めるがそのほとんどが肺感染症であり肺外感染症は極めてまれとされている¹⁾。我々の調べた範囲では胸膜炎1例²⁾、顔面播種状粟粒性狼瘡1例³⁾、全身播種型1例⁴⁾の報告があるのみである。今回、著者らは肺病変がなく、M. kansasiiによる皮下膿瘍を発生した1例を経験した。本例は重症筋無力症とSLEの併発というまれな基礎疾患を有し、そのため胸腺摘出術の後にもステロイドの長期投与を受けてきた。皮下膿瘍発症の誘因として、これらの治療によつて引き起こされたリンパ球免疫能の低下、好中球機能の障害が確認されたので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 35才、女性。

主訴： 左下腿の疼痛、腫脹。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 昭和48年8月より両眼瞼下垂、複視が出現、その後嚥下困難、全身の筋脱力が加わり重症筋無力症と診断されpyridostigmine bromideの投与を受けた。昭和53年、蛋白尿、血小板減少が出現し、LE細胞陽性、抗核抗体陽性、腎生検でループス腎炎を認めたためSLEと診断され、prednisoloneの内服を開始した。昭和54年、重症筋無力症のクリーゼを起こし、気管切開、人工呼吸施行、同年胸腺摘出術を受けた。摘出胸腺は過形成を示したが胸腺腫は認めなかつた。昭和55年、prednisolone大量療法(80mg/日、2週、以後漸減)を2回受けた。その後、重症筋無力症、SLEとも一時寛解状態になった。昭和56、57年、血小板減少が度々出現したが、その都度prednisoloneの増量により血小板数は正常化した。

〔昭和60年3月6日受稿〕本論文の要旨は第51回日本内科学会中国四国地方会(昭和59年11月18日)において発表した。
A case of subdermal abscess caused by Mycobacterium kansasii in a patient with myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus.

Toru YAMAGUCHI, Ginjiro MATSUURA, Hirokuni YAMAGUCHI, Jun WATANABE, Mikio ICHIKAWA, Hiroshi NONAKA, Takashi SUZUKI, Mituaki YAMAMOTO, Yoshinobu ITO and Toshifumi KONDO
Department of Internal Medicine, Uwajima City Hospital, Uwajima

表1. 入院時検査所見(1)

血沈	87 mm(1時間) 100 mm(2時間)	血液化学		免疫グロブリン	
検血		TB	0.7 mg/dl	IgG	1760 mg/dl
RBC	378 万/mm ³	DB	0.3 mg/dl	IgA	127 mg/dl
Hb	12.6 g/dl	GOT	121 U/l	IgM	53 mg/dl
Ht	39 %	GPT	68 U/l	TTT	1 Kunkel
WBC	5500 /mm ³	Che	0.66 ΔpH	ZTT	9 Kunkel
Neutro	76 %	LDH	419 U/l	Na	144 mEq/l
Eosino	0 %	ALP	11.6 KA	K	4.7 mEq/l
Baso	1 %	LAP	325 G.R	Cl	102 mEq/l
Lympho	15 %	γ-GTP	122 U/l	Ca	9.3 mg/dl
Mono	8 %	BUN	10 mg/dl	P	3.0 mg/dl
Plt	33.7 万/mm ³	Cr	0.6 mg/dl	UA	3.1 mg/dl
検尿		Tch	178 mg/dl	Amylase	147 U/l
糖	(-)	TP	5.9 g/dl	Lipase	47 U/l
蛋白	(-)	Alb	3.3 g/dl	CPK	16 u/l
ウロビリ	(-)	蛋白分画		HBD	197 U/l
沈渣		Alb	55.6 %	TG	98 mg/dl
RBC	O/F	α ₁ -G	6.2 %	PL	186 mg/dl
WBC	1-2/F	α ₂ -G	12.6 %	β-lipo	486 mg/dl
		β-G	8.0 %	NEFA	0.65 mEq/l
		γ-G	17.5 %	HDL-C	42 mg/dl
				空腹時血糖	84 mg/dl

現病歴： 重症筋無力症、SLEとも小康状態のため、prednisolone 10~15mg/日で外来で経過観察していたが、昭和58年7月、左足底痛出現、その後左下腿内側痛となり発赤、腫脹を伴い熱発出現したため同年9月4日、入院となった。

入院時現症： 体格中等度、栄養良、軽度満月様顔貌、脈拍114/分、整、血圧110/80mmHg、胸部に手術瘢痕あり、腹部に異常所見なし。左下腿内側に発赤、腫脹があり硬結を触知する。夕方に増強する眼瞼下垂、複視が認められた。

入院時検査成績： 表1、表2に示すように血沈亢進、CRP陽性、リンパ球減少、GOT、GPT、LAP、γ-GTPの軽度上昇、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)の軽度低下を示した。IgG、IgA、IgM値には異常を認めなかつた。抗アセチルコリンレセプター抗体値は高度上昇し、補体低値を認めたが、抗DNA抗体、抗ENA抗体、LE細胞は陰性であつた。胸部X線像、心電図は異常を認めなかつた。

入院後経過： 入院後、左下腿腫脹部に対してCTを施行した。図1に示すように左下腿、脛骨に

表2. 入院時検査所見(2)

血清学的検査		抗ENA抗体	
CRP	2+	抗RNP抗体	(-)
RA	(-)	抗Sm抗体	(-)
ASLO	×32	C ₃	30 mg/dl
VDRL	(-)	C ₄	18 mg/dl
TPHA	(-)	抗アセチルコリンレセプター	
HBsAg	(-)	抗体	180nmol/l(<0.5)
HBsAb	(+)	凝固系検査	
LE cells	(-)	出血時間	2.0分
抗DNA抗体	18.9 U/ml	(Ca再加1.8分)	
(<25)		PT	11.7秒(12.4)
		APTT	23.2秒(29.2)

接する部位にリング状に造影される占居性病変を認め、皮下膿瘍と診断した。最初、sulbenicillin sodium等の抗生物質で治療を開始したが腫脹硬結消退しないため、同部の切開排膿を実施し膿汁を塗抹培養検査に提出した。Ziehl-Neelsen染色による塗抹標本(図2)では好中球の胞体内に抗酸菌の著明な集簇を認め、あたかもlepra cellを思わせた。培養検査で光発色性を調べたところ培地は黄橙色に着色し、ナイアシン試験は陰性、硝酸塩

表 3. 細胞性免疫能, 好中球機能検査

ツベルクリン反応			Monoclonal antibodyによるリンパ球サブセット		
0×0 mm			正常値		
18×20mm					
T cell			OKT 3	61.4%	(40-82)
B cell百分率			OKT 4	20.3%	(22-55)
正常値(mean±SD)			OKT 6	0.5%	(<1)
T cell	71.5%	(65.0±5.0)	OKT 8	43.0%	(11-48)
B cell	19.5%	(24.5±5.0)	OKT 4/8	0.47	(0.5-2.7)
Null cell	1.5%	(10.0±5.0)	OKT 9	1.1%	(<1)
D cell	7.5%	(1.0±0.5)	OKT 10	17.4%	(3-44)
リンパ球幼若化試験			OKT 11	75.4%	(56-91)
正常値					
PHA添加	0.72 S.I.	(2.0-4.9)			
Con A添加	1.06 S.I.	(2.5-5.0)			
PWM添加	1.12 S.I.	(1.2-2.9)			
好中球機能					
Chemotaxis	↓				
	患者		正常対象者		
貪食能	70 %		(>80)		
H ₂ O ₂	500	pmol/min per 2.5×10 ⁶ PMNLs	(700)		
OH [•]	300	pmol/min per 2×10 ⁶ PMNLs	(500)		
O ₂ ⁻	2.0	pmol/min per 4×10 ⁶ PMNLs	(1.3)		
Chemiluminescence	15×10 ⁴	cpm/5×10 ⁶ PMNLs	(30×10 ⁴)		

※PMNLs=polymorphonuclear leukocytes

図 1. 下腿CT (上: 造影前, 下: 造影後). 左下腿内側, 脛骨に接する部位にリング状に造影される占居性病変を認める.

還元は陽性のためM kansasiiと同定された. 菌同定後, RFP, INH, SM, EBの投与を行なつたが, 切開部よりの排膿持続し瘻孔を形成した. 瘻孔造影で瘻孔と連絡する膿瘍腔が描出され皮下深部に

図 2. Ziehl-Neelsen染色による膿汁の塗抹標本. 好中球の胞体内に抗酸菌の集簇を認める.

拡がつている事が確認された(図 3). 本例は現在も抗結核薬を投与中であるが, 瘻孔よりの膿汁排泄は持続するも最近治癒傾向が認められ始めている. 経過中 5 回膿汁の培養検査を行なつたがいずれもM kansasiiが検出されている.

図3. 左下腿内側の瘻孔(右)と瘻孔造影(左). 瘻孔造影で膿瘍腔は皮下深部に拡がっている事が確認された。

細胞性免疫能, 好中球機能検査(表3): 膿汁よりM kansasiiが同定された後, 宿主の細胞性免疫能, 好中球機能を検索した。ツベルクリン反応は陽性を示し, 末梢血のT細胞, B細胞百分率は正常であつた。PHA, ConA添加によるリンパ球幼若化反応は低下, PWM添加による幼若化反応は軽度低下を示した。モノクローナル抗体を使用したリンパ球サブセットはhelper/inducerであるOKT4とsuppressor/cytotoxicであるOKT8の比が軽度低下を示した。末梢血中の好中球機能測定では遊走能, 貪食能の軽度低下, H_2O_2 , $OH^\cdot$, chemiluminescenceの産生低下を認めた。

考 案

本邦におけるM kansasii症は他の非定型抗酸菌症と比較し疫学的, 臨床的にいくつかの特徴が認められる¹⁵⁾。疫学的には患者の平均年齢は53.3才と比較的若く, 20才台, 30才台にも高率に発症すること, 発症の94.1%が男性であり男女差が顕著なこと, 本邦では東京周辺, 神戸など限られた地域に集中して発生すること等である。臨床的には基礎疾患のない例が43.3%を占め, 他の非定型抗酸菌症と比較して高く本菌の毒力が強いことを示すこと, ほとんどが肺感染であること, 抗結核

薬によく反応することなどである。本例は女性であり宇和島で発症したという点は本症の一般的傾向からすれば特異であるといえる。また本邦ではM kansasiiによる肺外感染は前述したように極めてまれで, 他には胸膜炎, 顔面播種状粟粒性狼瘡, 全身播種型各1例を認めるのみである。

本邦での肺外感染例のうち, 基礎疾患を合併したものはないと言われてきたが¹⁾, 渡辺らの全身播種型例, 我々の皮下膿瘍例いずれも基礎疾患がありステロイドの投与を受けていることは興味深く, 米国でのM kansasiiによる肺外感染例が白血病など重篤な基礎疾患があるcompromised hostへの感染で, 全身播種型が多いのと軌を一にしていると言えよう。

本症例は肺病変ならびに全身播種はまったくみられず, 皮下膿瘍単独発症というM kansasii症としては希有な形をとっている。その原因としては, 重症筋無力症+SLEというこれまた合併することのまれな基礎疾患があり, それによる宿主の免疫能の変化, またその治療のためのステロイド長期大量投与, 胸腺摘出という細胞性免疫に大きな変化を与える処置を受けたcompromised hostであることがあげられる。本例の膿汁の塗抹標本ではlepra cell様の細胞が認められ, 菌同定前, 我々は皮下膿瘍はlepromatous leprosyによるものではないかと疑ったが, この所見は本症例のM kansasii感染が宿主の感染防御能の低下に起因することを如実にあらわしていると言えよう。

細胞性免疫能の検査では, PHA, ConA添加によるリンパ球幼若化反応は低下しT細胞機能障害が確認された。またOKT4/8比は軽度低下を示した。各種感染症におけるリンパ球サブセットの変動については種々の報告があるが, 抗酸菌感染症のうち活動性肺結核においてはOKT4/8比が上昇する傾向がみられ⁶⁾lepromatous leprosyではOKT4/8比の低下, erythema nodosum leprosumではOKT4/8比の上昇の傾向があると言われて⁷⁾⁸⁾。本例はOKT4/8比が軽度低下し, リンパ球サブセットの変動も結核よりはlepromatous leprosyに近い結果となつている。ただ皮下膿瘍発

症前リンパ球サブセットを検索していないので、本例のOKT4/8比の低下がM. kansasii感染に関係したものであるか、重症筋無力症+SLEそのものによる変化か、ステロイド投与、胸腺摘出による変化であるかはにはわかには断定しがたい。

また膿汁中に見られた細胞が主に好中球であったため、発症原因の究明のために好中球機能の測定も重要と考えて検討した。好中球機能検査では遊走能、貪食能の軽度低下、 H_2O_2 、 $OH\cdot$ 、chemiluminescence等、活性酸素の産生低下が確認された。

丹羽ら⁹⁾¹⁰⁾は癩患者における研究で、癩菌はsuperoxide desmutase (SOD) を多量に含有しておりこの多量のSODを含有した癩菌を患者食細胞が貪食した結果、食細胞中のSOD活性が亢進するため活性酸素の産生能が低下し、食細胞の殺菌能が弱まり感染の難治化の原因になると報告している。本例は癩感染ではないが、膿汁中の食細胞形態やリンパ球サブセットの変化が癩感染と似ている事を考えると、本例の好中球活性酸素産生能の低下の原因として同様な推論も可能であると思われる。一方、ステロイドは一般に貪食細胞の貪食抑制、殺菌能の減弱作用があるとされ¹¹⁾、ステロイドの長期投与の既往も本例の好中球機能低下の原因である可能性を否定できない。

以上、M. kansasiiによる皮下膿瘍という特異な発症をした本症例について感染防御能の面から考察を加えた。本例の発症には患者がcompromised hostであるという点が重要であるが、細胞性免疫能、好中球機能両方の機能低下が関与している事が推測された。

おわりに

重症筋無力症+SLEで経過観察中、M. kansasiiによる皮下膿瘍を発症したまれな1例を経験したので若干の考察を加えて報告した。なお本症例の基礎疾患である重症筋無力症とSLEの合併については、皮下膿瘍発症前、藤井ら¹²⁾によつて考察を加えて発表されている。

謝辞 本症例の好中球機能を測定して頂いた丹羽免疫研究所 丹羽鞆負博士に深謝致します。

文 献

- 1) 下出久雄：日本におけるM. Kansasii症。結核 52：577, 1977.
- 2) 河辺秀雄，他：非定型抗酸菌による湿性胸膜炎の1症例。結核 38：455, 1963.
- 3) 今野 淳，他：未分類抗酸菌（非定型抗酸菌）と結核菌の同定。日胸 23：663, 1964.
- 4) 渡辺幸康，他：全身播種型M. Kansasii症の1例。日胸疾会誌 20：1184, 1982.
- 5) 今野 淳，大泉耕太郎：非定型抗酸菌症。日本臨床 41(春季臨時増刊号)：23, 1983.
- 6) 西川 潔，他：感染症とヒトリンパ球サブセットの変動。最新医学 39：308, 1984.
- 7) Bach MA, et al：Studies on T cell subsets and functions in leprosy. Clin Exp Immunol 44：491, 1981.
- 8) Mshana RN, et al：Thymus dependent lymphocytes in leprosy. Intern J Leprosy 50：291, 1982.
- 9) 丹羽鞆負：炎症と活性酸素。リウマチ 23：237, 1983.
- 10) Niwa Y, et al：Oxygen metabolism in phagocytes of leprotic patients: J Clinical Microbiologie 20：837, 1984.
- 11) 坂根 剛，鈴木 登：ステロイドの生化学的メカニズム。免疫抑制作用。最新医学 39：1551, 1984.
- 12) 藤井義敬，他：全身性エリテマトーデスを合併した重症筋無力症の2症例。日胸外会誌 31：106, 1983.