Pneumocystis cariniiの肺外感染症がみられた acquired immunodeficiency syndromeの1剖検例

関西労災病院内科 中村早人◇ 岡田三徳 北岡利雄

概要 1年間あたり100バイアルの第9因子製剤を7年間にわたり投与された血友病Bの患者で、*Pneumocystis carinii*の肺外感染症がみられたacquired immunodeficiency syndromeの1症例を報告した。剖検にて回腸および腸間膜リンパ節にチーズ様壊死がみられ、グロコット染色で*carinii*胞体を認めた。*Pneumocystis carinii*の肺外感染症はまれとされている。本例は細胞性免疫能の低下もさることながら液性免疫能の低下が著しく、これらが誘因となり*Pneumocystis carinii* Pneumoniaに対してsulfamethoxazole-trimethoprim合剤投与を行っていたにもかかわらず肺外病変が生じたと推測した。また肺からの転移経路として血行性の関与が考えられた。
〔日内会誌 77:536~542, 1988〕

はじめに

Pneumocystis carinii (*P. carinii*)は免疫不全状態時、とくにacquired immunodeficiency syndrome (AIDS)患者に感染しやすいというのは、周知の事実である。*P. carinii*感染のほとんどが肺感染症であり、肺外感染症を伴うのはまれとされている。我々が調べた範囲では、本邦においては、慢性骨髄性白血病に合併し、肝、脾、骨髄に認められた1例¹⁾と、Swiss型無 γ -グロブリン血症に認められた1例²⁾があるのみである。外国では、13例が報告されている^{3)~15)}。今回我々は*P. carinii*の肺外感染症として、回腸および腸間膜リンパ節にグロコット染色でcystが認められた1例を経験した。本例における発症誘因と転移経路について、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 24才，男性。

主訴： 発熱，咳，口腔内白苔。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 昭和45年(8才)に血友病Bと診断された。昭和53年から59年にかけて、膝関節内出血のため近医に年2~3回入院し、1年あたり約100

バイアル程度の第IX因子製剤の投与を受けた。

現病歴： 昭和61年1月頃より口腔内白苔を認め、また同時期より咳、痰などの症状が時々出現しては軽快していた。同年6月頃より下腹部に帯状ヘルペスが出現し、下痢も続くようになった。同年7月5日、発熱、咳が著明であり、胸部X線像上肺炎像を認めたため入院となった。

入院時現症： 身長166cm，体重44.6kg。口腔内のほぼ全体に白苔がみられた。全身の表在リンパ節は触知しなかった。呼吸音、心音に異常を認めなかった。腹部は、平坦かつ軟で、肝、脾、腎は触知せず、下腹部に帯状ヘルペスによる皮疹がみられた。

入院時検査成績(表1,表2)： 血沈軽度亢進、CRP陽性、リンパ球減少、総蛋白およびアルブミンの低下、GOT, GPT, LDH, LAP, γ -GTPの上昇がみられた。免疫グロブリンはIgG, IgA, IgMそれぞれ低下がみられ、特にIgAの低下が著しかった。第IX因子の低下、APTTの延長を認めた。動脈血ガス分析では、軽度のPao₂の低下を認めた。心電図は特に異常を認めなかった。胸部X線像では、左中肺野を中心としてスリガラス状の陰影

〔昭和62年6月1日受稿〕

A case of acquired immunodeficiency syndrome complicated with extrapulmonary lesions of *Pneumocystis carinii*
Hayato NAKAMURA, Mitsunori OKADA and Toshio KITAOKA, Department of Internal Medicine, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki

表 1. 入院時検査所見 (1)

血沈	17mm 1 時間	生化学	TP	4.5 g/dl	蛋白分画	Alb	58.0 %
	35mm/2hrs		Alb	2.61 g/dl		α_1	7.5
CRP	1.5+		T-bil	0.4 mg/dl		α_2	17.5
血算			D-bil	0.3 mg/dl		β	9.5
RBC	$450 \times 10^4/\text{mm}^3$		GOT	66 IU/l		γ	7.5
Hb	13.3 g/dl		GPT	56 IU/l	免疫グロブリン	IgG	487 mg/dl (700~1800)
Ht	39.2 %		Al-P	17.6 K-AU		IgA	測定範囲以下 (110~370)
Plt	$30.2 \times 10^4/\text{mm}^3$		Ch-E	0.73 Δ pH		IgM	52 mg/dl (50~200)
Reti	12%		LDH	501 IU/l	補体	C_3	129 mg/dl (β_2 C/A) (62~132)
WBC	5000/mm ³		LAP	82 IU/l		C_4	29.8 mg/dl (β_2 E) (16~45)
myelo	0(+)		γ -GTP	487 IU/l		CH ₅₀	12.0 CH 50 U/ml(30~40)
stab	1%		CPK	27 IU/l	止血検査	第Ⅳ因子	190%(50~150%)
seg	88		T-Chol	155 mg/dl		第Ⅸ因子	3%(60~140%)
lymph	3		TG	140 mg/dl		出血時間	1'30" (2~6')
mono	8		Na	142 m mol		APTT	48.5" (25~45")
検尿			K	3.6 m mol		PT	9.5" 100%(70~100%)
蛋白	(±)		Cl	105 m mol		TT	37.5" 85%(50%以上)
糖	(-)		BUN	8.7 mg/dl		Fibrinogen	320 mg/dl
ウロビリ	(±)		Cre	0.7 mg/dl			(200~400mg/dl)
検便			Ca	8.1 mg/dl			
黄褐色軟便			Fe	53 μ g/dl			
潜血	(+++)						

表 2. 入院時検査所見 (2)

血液ガス分析	room air	喀 痰	
Pao ₂	79.7 mmHg	抗酸菌	(-)
Paco ₂	34.5 mmHg	ニューモシスチス・カリニ	(-)
pH	7.346	カンジダ	(+)
HCO ₃ ⁻	22.3 mmol/l	咽頭培養	
BE	-0.4 mmol/l	カンジダ	(+)
Sao ₂	94.9 %	便培養	
血清学的検査		腸管系細菌以外	
ASO	160×	検出されず	
RA	(-)	血液培養	陰性
Syphilis			
TPHA	(-)		
ガラス板法	(-)		

が認められた (図 1A)。

入院時経過 (図 2)： 入院後、抗生物質投与にもかかわらず発熱は続き、胸部X線上の肺炎像は悪化する一方であったが (図 1B)、全身状態はかなり良好であった。

口腔内カンジダに対し、フルシトシン内服、アンホテリシンBシロップ塗布を行なうも、ほとんど改善はみられなかった。

細胞性免疫能の検索を行なったところ (表 3) ツベルクリン反応は陰性を示し、末梢血、T細胞、

B細胞の百分率はともに低値を示した。モノクローナル抗体を使用したリンパ球サブセットは、OKT4, OKT8ともに低下がみられた。OKT4の低下が著しいため、OKT4/OKT8は、0.32と低値が得られた。

第16病日に経気管支肺生検を行なった。グロコット染色による塗抹標本では、黒色小円形の carinii 胞体を認めた。Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤およびグロブリン製剤の投与を行ない下熱傾向がみられ、胸部X線上の肺炎像はやや改善がみられた (図 1C)。入院時より血友病B、口腔内カンジダ、帯状ヘルペス、下痢、肺炎などの存在よりAIDSを疑っており、P carinii pneumoniaと診断した時点で、LAV/HTLV III (HIV) 抗体の検索を行なったところ (表 4) ELISA法、IFA法ともに陽性であった。ATLA抗体、サイトメガロウイルス抗体、帯状ヘルペス抗体などは陰性であった。帯状ヘルペスに関しては、皮膚生検で感染が認められたにもかかわらず陰性であった。

第40病日頃より再び高熱を発するようになった。胸部陰影の悪化 (図 1D) とともに動脈血ガス

図1. A:入院時, B:第14病日, C:第31病日, D:第40病日

図2. 臨床経過

分析でも急激な悪化がみられ、気管内挿管を行ない、呼吸管理を行なった。呼吸不全は悪化する一方であり、第70病日に左気胸を併発して死亡した。

剖検所見(表5): 肺は右肺800g, 左肺860gと重量が増加し含気はなく硬く充実性であった。顕微鏡的には、正常の肺胞構造は完全に破壊され、

表 3. 細胞性免疫能検査所見

ツベルクリン反応	陰性	Monoclonal antibodyによる		
T B細胞分類(末梢血)		リンパ球サブセット		
T細胞 48%(76~86)		正常値(mean±SD)		
B細胞 9%(8~16)		OKT 3	19.6%	(69.5±6.1)
リンパ球幼若化試験		OKT 4	6.1%	(38.1±6.9)
PHA		OKT 6	0.6%	(<0.5)
PHA添加	114 CPM(37700~62400)	OKT 8	19.0%	(28.8±6.5)
Control	106 CPM(120~1020)	OKT 4/8	0.32	(1.35±0.45)
Con-A		OKT 9	4.0%	(<0.5)
Con-A添加	194 CPM(24300~58200)	OKT 10	70.7%	(12.3±5.7)
Control	106 CPM(120~肝020)	OKT 11	27.5%	(79.2±4.1)
		OKIA 1	21.5%	(17.6±6.7)
		OKM 1	75.3%	(13.6±3.7)
		Leu 7	13.1%	(18.4±5.9)
		Leu 10	25.8%	(13.9±2.8)

表 4. ウイルス学的検査

LAV/HTLV-III 抗体	
ELISA法	(+)
IFA法	(+)
ATLA抗体	(-)
サイトメガロウイルス抗体(CF)	4>
単純ヘルペスウイルス抗体(CF)	4>
帯状ヘルペスウイルス抗体(CF)	4>
EBウイルス抗体	
VCA IgG	40
VCA IgA	10>
VCA IgM	10>
HBsAg	(-)
HBsAb	(+)

表 5. 病理解剖所見

1. Pneumocystis carinii pneumonia: bilateral
2. Diffuse fibrosing alveolitis partly due to 1.: severe
3. Pneumothorax: left
4. Necrotizing ileitis and necrotizing mesenteric lymphadenitis due to Pneumocystis carinii
5. Kaposi's sarcoma like lesion of hilar lymphnodes
6. Lymphocyte depletion of lymphnodes
7. Atrophy of white pulps of spleen
8. Esophageal ulcer
9. Congestive hepatomegaly: mild
10. Hypercellular bone marrow

無気肺様の肺胞腔は腫大した肺胞上皮でおおわれていた。著しい線維増殖のため肺胞壁は著明に肥厚していた。炎症細胞の浸潤は軽度であった。比較的障害の軽い部分では、肺胞腔内に泡沫様の浸

出物が満ち、グロコット染色にてP carinii胞体を多数認めた。肺胞壁、気管支壁、血管壁および血管内には、胞体は認めなかった。肺はいわゆるARDS末期の組織像で、呼吸不全が死因と考えられた。

回腸には、約10cm幅で壁のチーズ様壊死が認められた(写真 1A)。粘膜には異常を認めなかった。顕微鏡的には粘膜下層から漿膜まで壊死および泡沫細胞の集簇が見られた(写真 2C)。グロコット染色で壊死部にP carinii胞体を認めた(写真 2D)。

腸間膜リンパ節も肉眼的にチーズ様壊死を示した(写真 1B)。顕微鏡的には正常リンパ節構造の残存なく壊死部の周辺には好中球および単核球の浸潤と線維芽細胞の反応があり、所々で異物巨細

写真 1. 剖検時の肉眼像

- A: 回腸
B: 腸間膜リンパ節 } チーズ様壊死

写真2. 剖検時の組織像。A: 肺, $\times 100$, HE染色, B: 肺, $\times 200$, グロコット染色, カリニ胞体が認められる。C: 回腸, $\times 40$, HE染色, チーズ様壊死部, D: 回腸, $\times 200$, グロコット染色。E: 腸間膜リンパ節, $\times 40$, HE染色, チーズ様壊死部, F: 腸間膜リンパ節, $\times 200$, グロコット染色

胞もみられた(写真2E)。周辺の壊死巣の中にグロコット染色でP. carinii胞体を多数認めた(写真2F)。

肺門部リンパ節および腹腔リンパ節はほぼ正常大であり、リンパ球の減少あるいは枯渇を示していた。肺門リンパ節の一部は、旁皮質から髄質にかけて後毛細管静脈の過形成と著明なerythrophagiaが認められ、Kaposi's sarcomaの初期像に近いと考えた。

考 案

P. cariniiは多くの場合、基礎疾患存在のもとで感染、発症し、感染巣としてはそのほとんどが肺に限られている。基礎疾患としては、先天性免疫不全、白血病、悪性リンパ腫、自己免疫疾患などであり、最近ではAIDSに高頻度に併発し、直接の死因となることが大きな問題となっている。

本邦では、1961年吉村ら¹⁶⁾が最初にP. carinii pneumoniaを報告し、その後1972年頃より急に増

加し始めている。またそれまでは、死後の剖検により始めてP carinii pneumoniaと診断がなされていたが、症例の数が増加し、P carinii pneumoniaの重要性が認識されるようになってから徐々に生前診断がなされるようになってきた。

我々は入院時より、血友病Bに口腔内カンジダ、広範帯状ヘルペス、下痢、肺炎などが合併している点で、AIDSを疑っていた。また肺炎については、胸部X線像上スリガラス様陰影が抗生物質にはほとんど反応しないなどの点から、AIDSを基礎疾患としたP carinii pneumoniaを念頭において、経気管支肺生検を行ない診断し得た。この際、かなりの頻度で合併するサイトメガロウイルスや真菌などは認めなかった。

P carinii診断後、ST合剤の投与を続けたにもかかわらず、肺のみではなく小腸にまでP cariniiの病変が認められた。宿主のP cariniiに対する感染防御能が非常に低下していたことをうかがい知ることができる。P cariniiだけではなく、口腔内カンジダに関してもアンホテリシンBシロップ塗布、フルシトシン内服にほとんど反応せず、感染防御能がいかに低いかを実感し得た。

P carinii pneumoniaの基礎疾患として、無もしくは低 γ グロブリン血症があり、P carinii pneumoniaの発症に γ グロブリン低下が関連深いとする報告¹⁷⁾があり、特にIgAの低下を示唆する報告¹⁸⁾もある。本例では、AIDSにしては珍しく γ グロブリンはすべて低下し、特にIgAが低い。このこととAIDSによる重篤な細胞性免疫能低下がそれぞれ影響しあってP carinii pneumoniaの発症および肺外感染症の発症誘因となったことが推測される。本邦におけるP carinii肺外感染症の症例の2例中1例は、Swiss型の無 γ グロブリン血症を基礎疾患としたもので、本例における低 γ グロブリン血症と通ずるところがあり興味深いと思われる。

ところで我々が調べた範囲内でP carinii pneumoniaを有せずに肺外感染症をおこした報告はなかった。本例もまずP carinii pneumoniaが存在し、その後腸管系へ転移していったと思われる。

本例におけるP cariniiの転移経路つまり肺と回腸および腸間膜リンパ節を結ぶ経路として、リンパ行性、血行性、肺から気道を通り咽頭経由で嚥下され、食道胃を通じて小腸に達した経路などが考えられる。リンパ行性に関しては、能動的移動は考えにくく、肺から小腸へ行くのは、リンパの流れから考えると可能性は低い。消化器系を経由する場合は、まず喀痰にP cariniiが検出されるという報告¹⁹⁾はあるが頻度は低く、また胃液から検出されたとする報告²⁰⁾もあるがやはり頻度は低い。回腸の粘膜は正常で、漿膜下に多くP carinii胞体が認められたことを考えても、消化器系経由の可能性は低いと思われる。

Awenらの報告⁴⁾した腎移植後で免疫抑制療法中に生じたP carinii pneumoniaは、同時に肝、脾、骨髓、上行結腸などにもP carinii感染が認められている。通常のP carinii pneumoniaと異なる点は、肺胞壁の破壊が強く血管内にP cariniiが認められた点で、播種性経路としての血行性が疑われている。本例では、肺組織の血管内にP cariniiはみられなかったが、本例においても血行性に転移した可能性は高いと思われる。

P cariniiの肺外感染症として外国も含めて最も頻度が高いのは、肺門リンパ節である。本例においても肺からまず小腸へ血行性に転移し、その後所属リンパ節である腸間膜リンパ節へ進んだという推論も成り立つ。

いずれにしてもP cariniiの肺外感染症の症例数は外国においても我々の知るところで13例であり、非常に少なく、P cariniiの肺外感染症の発症機序についても、転移経路についても推測の域を脱していない。P cariniiの感染の実態解明は、今後増加すると思われるP carinii pneumoniaおよび肺外感染症の検討結果をまちたい。

おわりに

血友病Bで、第IX因子製剤の投与が原因となりP carinii pneumoniaが発症したAIDSにP cariniiの肺外感染がみられた1例を経験したので、若干の考察を加えて報告した。回腸および腸間膜リンパ節にチーズ様壊死を認め、同部位にグロコット染

色でP cariniiのcystを認めた。

文 献

- 1) 樋口英嗣, 他: Pneumocystis carinii感染症の1剖検例ならびに動物実験について. 日胸臨 19: 508, 1972.
- 2) 鳥羽 剛, 他: Pneumocystis carinii肺炎: 本邦時に小児の本症について (2剖検例ならびに文献的考察). 日小会誌 78: 966, 1974.
- 3) Anderson CD, Barrie HJ: Fatal pneumocystis pneumonia in an adult: Report of a case. Amer J Clin Pathol 34: 365, 1960.
- 4) Awen CF, Baltzan MA: Systemic dissemination of Pneumocystis carinii pneumonia. Can Med Ass J 104: 809, 1971.
- 5) Baló JW, Schuler D: Das Vorkommen von Pneumocystis carinii in Ungarn und ihre Ätiologische Rolle bei der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie der Neugeborenen. Orvosi Hetilap 94: 966, 1953.
- 6) Bazaz GR, et al: Pneumocystis carinii pneumonia in three fullterm siblings. J Pediatr 76: 767, 1970.
- 7) Bori DV: Osservazioni sulla eziologia della polmonite interstiziale del lattante. Lattante 26: 199, 1955.
- 8) Henderson DW, et al: Pneumocystis carinii pneumonia with vascular and lymphnodal involvement. Pathol 6: 235, 1974.
- 9) Hughes WT, et al: Pneumocystis carinii pneumonitis in children with malignancies. J Pediatr 82: 404, 1973.
- 10) Ječný V: Nález Pneumocystis carinii u mlád'at některých hospodářských zvířat. Čslká. Epidem Mikrobiol Immunol 22: 135, 1973.
- 11) Kwork S, et al: Retinal cottonwool sports in a patient with Pneumocystic carinii infection. New Engl J Med 307: 184, 1982.
- 12) LeGolyan DP, Heidelberger KP: Disseminated, granulomatous Pneumocystis carinii pneumonia. Arch Pathol 95: 344, 1973.
- 13) Rahimi SA: Disseminated Pneumocystis carinii in thymic aplasia. Arch Pathol 97: 162, 1974.
- 14) Walker EL: The schizogony of Trypanosoma evansi in the spleen of the vertebrate host. Phillip J Sci 7: 53, 1912.
- 15) Zandanell E: Pneumozystisbefund ausserhalb der Lunge bei interstitieller plasmaze ellulärer Pneumonie der Säuglinge und Frühgeburten. Zbl Allg Pathol Anat 92: 74, 1954.
- 16) 吉村義之, 他: いわゆるPneumocystis cariniiと思われる間質性形質細胞性肺炎の1剖検例. 医学のあゆみ 38: 158, 1961.
- 17) Burke BA, Good RA: Pneumocystic carinii infection. Med 52: 23, 1973.
- 18) 岡安大仁, 他: 経皮的肺吸引生検法によるPneumocystis carinii肺炎の診断. 医学のあゆみ 107: 586, 1978.
- 19) Walzer PD, et al: Pneumocystis carinii pneumonia in the United States: Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. Ann Intern Med 80: 83, 1974.
- 20) Chang H, et al: Comparison of gastric contents to pulmonary aspirates for the cytologic diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. J Pediatr 90: 243, 1977.