

【Differential Diagnosis】

1) 胸部異常陰影

- ・ Fig.1-A (縦隔条件)で、右上肺野に高密度の結節影がみられる。石灰化した肉芽種と考えられる。
 - ・ Fig.1-B (肺野条件)で右肺上葉にみられる線状影は、肺実質病変の癒痕と考えられる。
 - ・ CXR での上葉の縮小は、線維化病変の治癒像を示している。
 - ・ (患者は北アフリカ(=結核の流行地)より移住したばかりである。)(8歳の息子が、結核の既往を指摘されている)
- 以上の3点は、全て“結核の既往”で説明される。
- ・ Fig.1-B, C で肺野全般にみられる多数の小結節影(=粟粒陰影)は、血行性に伝播する肺実質病変の存在を示唆。
 - ・ Fig.1-B の“tree-in-bud”像は、左肺上葉に限局している。小葉の中心には動脈と細気管支が併走するが、通常は動脈しか CT に写らない。細気管支がみえるということは、内部に粘液や液体、膿 etc.が存在するという事ことで、肺の炎症性病変あるいは管内性散布する呼吸器感染症を示唆。
 - ・ なお、図には示されていないが、胸部 CT に左大転子部の骨折跡と、髄内釘抜去後と思しき空間が認められた。

2) 骨減少

43歳の男性の骨量が減少するのは稀な病態であり、原因としてテストステロン不全と、ビタミン D 不全が考えられる。前者に関しては、患者に息子がいることから後天性である可能性が高い。1次性の精巣機能低下の原因としては外傷、薬剤、精巣炎があり、精巣炎の原因としては結核、ブルセラ症が挙げられる。2次性の精巣機能低下は下垂体不全により引き起こされ、腫瘍、リンパ腫、サルコイドーシス、結核、ヒストプラスマ症、髄膜炎がその原因となり得る。患者の TSH は正常範囲内であるが、下垂体機能低下では LH, FSH の分泌低下が TSH の分泌低下に先行するとされているので、下垂体機能低下症は否定されない。

3) 血清電解質異常

低 Na 血症がみられる。循環血液量は減少しておらず、尿中 Na 濃度・尿浸透圧が高値であることを考慮すると、内分泌異常が考えられる。TSH 正常より副腎不全(鉱質コルチコイドの異常)は否定的なので、髄膜炎による下垂体機能異常が、SIADH を引き起こした可能性(前項:骨減少、を参照)が高い。

4) 髄膜炎

たんぱく質高値、糖低値、白血球浸潤(+), 以上の髄液所見は、(細菌・真菌・結核菌による)感染性髄膜炎を強く示唆する。急性では好中球優位の、慢性ではリンパ球優位の白血球浸潤がみられることが知られており、これを考慮すると本症例は急性髄膜炎である可能性が高い。

5) 栄養不足

ビタミン D 低値、アルブミン低値、尿酸低値、凝固異常(ビタミン K 不足)は、栄養不足で説明可。

6) 以上、まとめると...

患者の病態は、1)肺の粟粒陰影、2)肺の tree-in-bud 陰影、3)発熱、4)髄膜炎、で構成されている。これらを一元的に説明する疾患を考えたい。

Sarcoidosis

*BHL: bilateral hilar lymphadenopathy

症状は眼前霧視(50%)、呼吸器症状(15%)、皮膚結節性紅斑(10%)と多岐にわたり、X 線所見により偶然発見されることも少なくない。本症例の石灰化肉芽腫像は説明可能だが、イ) sarcoidosis に特徴的な BHL が見られないこと、ロ) 本症例の tree-in-bud 陰影が説明できないこと、の二点から否定的。Sarcoidosis の髄膜炎ではリンパ球浸潤、糖正常値が特徴的であるが、これも本症例に合致しない。

Lymphoproliferative disease (=Duncan Disease)

X 染色体長腕上の 1A 蛋白 SH2 ドメイン (SH2D1A) 遺伝子に変異をきたして起こる、免疫不全とリンパ増殖を呈する疾患。X 連鎖劣性。発熱、体重減少、寝汗といった症状を説明できるが、イ)現症、画像所見でリンパ節腫大が認められないこと、ロ)髄液所見がリンパ球優位でないこと、から否定的。

Parasitic infection

症状は説明できるが、好酸球が増加すること、髄膜炎を起こさないこと、が本症例と矛盾する。

Fungal infection

Histoplasma は鳥やコウモリの排泄物から土壤に散布され、ヒトに肺炎(Darling 病)を引き起こす。Blastomyces は肺・骨・皮膚を中心に慢性肉芽腫症を引き起こす。Coccidioides は上気道・肺の感染症を起こすが、

稀に全身に播種する。だが、これら真菌の生息地を考えると、本症例では考えにくい。

Cryptococcus 感染は髄膜炎と呼吸器症状を引き起こすが、免疫不全状態の患者にしか発症しないので、本症例とは合致しない。

Bacterial infection

Legionella, S.aureus, mycoplasma は粟粒陰影をきたし得るが、発症は急激であり、本症例のような長期的経過をとるとは考えがたい。

類鼻祖は、ネズミによって媒介される *Burkholderia pseudomallei* の感染症であり、全身に乾酪性結節を作るが、発生は南アジアに限局している。野兔病、オウム病も、動物との接触歴(-)から否定的。

Brucellosis

先進国では動物関係の職業病、途上国では乳製品による経口感染症である。感染形態としては骨・関節周囲に限局するものと、全身臓器に播種するものがある。前者では仙腸骨関節が犯されることが多く、時に精巣炎や脊椎炎をきたす。これは本症例のテストステロン低値、背部痛に合致する。後者では髄膜炎・脳炎を起こすこともあるが、肺炎は稀である。

Tuberculosis

世界全人口の3分の1が罹患している最大の感染症。エアロゾルにより飛沫感染し、初感染ではリンパ節腫脹を伴う軽い呼吸器症状にとどまり、多くは石化沈着を伴って治癒するが、稀に(5%)初感染で全身臓器を冒して重篤化することがある。

10%の症例では持続感染の後に内因性再燃をきたし、咳嗽、発熱、体重減少をもたらす。再燃は一般的に肺の、上葉尖部、後部または下葉上部で起こる。

本症例では細胞性免疫の異常を示す所見はないが、栄養不足とビタミン D 欠乏が見られる。長年、活性化ビタミン D が結核に対するマクロファージの殺菌活性に重要ではないかとい推測されてきた。色の濃い人が日光の強い国から、日光の乏しい国に移住すると、結核の発生率が上昇することがこの20年報告されている。このことから、ビタミン D 欠乏が粟粒結核の発症に関与する因子の一つであるという仮説が生まれた。この仮説は実証されていないが、本症例では興味深い。

粟粒結核の16~30%で中枢神経病変(髄膜炎、結核腫)を合併し、昏迷、癲癇発作、麻痺や知覚異常をもたらす。髄液染色で結核菌が見付かることは稀であり、培養やPCR、他の標本(痰、尿、生検)で確定診断を図るべきである。蛋白尿・血尿、左の骨折なども粟粒結核で説明可能である。

なお、ビタミン D がマクロファージを活性化して結核への免疫を強化するという説があり、古より魚油と日光浴で結核を治そうとしているのもこれに由来するのかもしれない。

【Clinical Diagnosis】 Disseminated *Mycobacterium tuberculosis* infection

【Dr. Lynn T Tanoue's diagnosis】 Disseminated *Mycobacterium tuberculosis* infection

【Diagnostic Procedure】 気管支鏡生検、気管支肺胞洗浄

【Pathological Discussion】 Dr. Eugene: 入院当日に採取した喀痰の塗沫染色で抗酸菌(+++), PCR でも結核菌の核酸が検出された。喀痰培養、髄液培養でも後に結核菌が確認されている。

Dr. Eugene: 結核は U.S.のあらゆる社会層にとって危険な病気だが、特に移住後5年以内の移民ではリスクが3倍となっている。

この患者のものではないが、粟粒結核の写真を提示する。

【Anatomical Diagnosis】 *Mycobacterium tuberculosis* infection

【治療】 INH, RFP, PZA, EB の4剤併用 + ピリドキシン

| Appearance | Stage of Disease or Type of Dissemination |
|--------------------|---|
| Nodule | Tuberculoma |
| Cavity | Necrotic tuberculoma |
| Bronchial stenosis | Lymphangitic dissemination |
| Bronchiectasis | Necrotizing bronchial inflammation |
| Pleural | Lymphangitic dissemination |
| Miliary | Blood-borne dissemination |
| Air space | Acinar nodose pneumonia (impaired immunity) |
| Air space | Diffuse alveolar damage (nonreactive) |

