

**Case 21-2008: An 11-Month-Old Boy with Fever and Pulmonary Infiltrates**  
(New England Journal of Medicine 2008;359:178-87.)

【症例の特徴】

インド滞在中、10 ヶ月男児に発熱と咳嗽が出現し、あらゆる抗生剤で軽快しなかった。入院時には、体重増加速度の減少も認められた。

【画像所見】

入院時に撮影された胸部 CT(造影剤なし)では、肺野の背側を中心に複数の不整形な結節が認められ、一部は石灰化を伴っていた。肺門と連続性を持つものもあり、胸膜へ広がっているものもあった。一週間後に撮影された造影 CT では、縦郭の軟部組織の増大が認められた。これは、正常な胸腺と肺門リンパ節の軽度腫脹を示していると考えられる。気管・気管支は正常通り開存。大きい結節は主に上肺野に認められた。不明瞭で、spicula を伴っており、炎症を示していると考えられた。大きい結節には石灰化が認められた。その 5 日後に撮影された胸部 X 線では境界不明瞭な結節影が主に上肺野と中肺野に認められ、肺門部に境界不明瞭な浸潤影も認めた。

【鑑別診断】

両肺野に石灰化を伴う結節影を呈する疾患としては、肉芽腫性の炎症、特に肺結核が疑われる。しかし、一次結核では石灰化は認められず、この幼い小児では、二次性肺結核は考えにくい。慢性の真菌感染症は石灰化を伴うことがあるが、細菌やニューモシスチスの感染症では通常石灰化は認められない。臨床像および結節の性状から、石灰化を伴う悪性疾患(inflammatory myofibroblastic tumor や転移)より、感染症の方が考えやすい。今回のエピソードの背景に、原発性免疫不全症候群がある可能性も考える必要がある。

*Mycobacterium tuberculosis* 感染症

肺結核患者との濃厚な接触という病歴および本患者の年齢からは、肺結核も鑑別に挙がる。1 歳以下の小児は *Mycobacterium tuberculosis* に感染した場合、発症する可能性が極めて高い。免疫が正常な成人では生涯発症率が 5-10%であるのに対して、0-2 歳児ではリスクが 40%である。この患者の臨床像は肺結核の可能性はどのくらいあるだろうか。

まず、潜伏期間は肺結核と矛盾しないだろうか。本患者の症状はインド到着 1 ヶ月後に始まっている。成人と異なり小児では、一次結核の症状が曝露 3-8 週後に認められ、粟粒結核や結核性髄膜炎などの播種性結核は 2-6 ヶ月後に発症する。その他の症状や所見はどうだろうか。乳児は成人より肺外の病変で発症する確率が高いものの、米国で診断される乳児結核の大半では肺のみの病変が認められる。本患者のように乾性咳嗽と発熱で発症する患者が多い。カテーテル挿入部位が結核の皮膚病変である可能性も考えられるが、非典型的である。しかし、この結節は結核と関係のない感染症である可能性もあり、入院時軽快傾向であった。画像所見に関しては、リンパ節腫脹を伴う肺胞性陰影という点では乳児の一次結核として矛盾しない。先天性の結核で、播種性の病変が認められることはあるが、multifocal な肉芽腫性の炎症を思わせるような両肺の石灰化を伴う複数の結節というのは非典型的である。

入院後に行われた結核検査の結果は、どう解釈すべきだろうか。早朝胃内容物の抗酸菌染色が陰性であっても、小児での negative predictive value は低い。しかし、肺結核の小児の 70%で培養は陽性である。粟粒結核の乳児の大半で、初期のツベルクリン反応は陰性だが、免疫不全のない乳児の肺結核では 80-90%がツベルクリン反応陽性である。本患者でツベルクリン反応が陰性であったことから、彼は結核に罹患していない、もしくは、免疫不全があると言えるだろう。結核の可能性を完全に否定できず、結核の治療も開始したが、他の疾患に関して

も精査が必要である。

### 慢性の結節性肺炎を起こす他の疾患

Histoplasmosis はインドでも米国でも見られる疾患で、結核と似た臨床像を呈することがある。Histoplasmosis は呼吸器感染症として発症することもあるが、乳児では発熱、failure to thrive、肝脾腫などを特徴とする progressive reticuloendothelial infection を呈することもある。本症例では尿の抗原検査が陰性であった。Blastomyces と cryptococcus はインドで見られ、慢性の肺炎と皮膚病変(結節や潰瘍を含む)を呈することがある。しかし、これらの感染症で石灰化を伴う肺病変が見られることは少ない。Aspergillus は、免疫不全患者(特に血液の悪性疾患や好中球減少、貪食細胞の異常を伴う疾患の患者)の nodular pneumonia の重要な原因であり、石灰化を伴うこともある。

ツベルクリン反応陰性であり、結核以外の抗酸菌にも活性を持つ amikacin で症状がやや改善した印象があったことから、結核以外の抗酸菌についても考える必要がある。しかし、非結核性抗酸菌症で、ここまで重症の感染症が免疫不全のない患者で見られることは稀であり、ほとんどの非結核性抗酸菌症に対して抗菌力を持つ clarithromycin を使用しても、症状がすぐに再発したことから考えにくい。Meliodosis を引き起こす *Burkholderia pseudomallei* はインドの風土病であり、multinodular pneumonia の原因となりうる。潰瘍や膿瘍などの皮膚病変も、単独でもしくは播種性の病変の一部として見られることもある。従って、meliodosis は今回考えられる疾患のひとつである。*Rhodococcus equi* は免疫不全患者における慢性の nodular pneumonia の原因として重要であることが最近認識されてきているが、動物もしくは土壌との接触がある場合がほとんどなので本症例では考えにくい。Nocardia も免疫不全患者において nodular pneumonia などの呼吸器疾患を引き起こす。Paragonimus というインドで見られる肺吸虫も、石灰化を伴う multinodular pneumonia を起こしうるが、末梢血好酸球増多と伴い、貝類の摂取という病歴があることが多く、今回はいずれも該当していない。

サルコイドーシスも慢性の肉芽腫性疾患であるが、乳児型の Blau 症候群では通常肺病変は認められない。小児の原発性肺腫瘍の中で最も多い inflammatory myofibroblastic tumor(inflammatory pseudotumor や plasma-cell granulomaとも呼ばれる)は石灰化を伴うことがある。しかし、通常孤立性の病変であり、発熱は伴わない。神経芽腫や Wilms 腫瘍の肺転移もこの年齢で見られることがあるが、腹部で原発巣と思われる腫瘍は認められなかった。

### 原発性免疫不全症の一部としての chronic multinodular pneumonia

本患者が原発性免疫不全症の可能性も考える必要がある。原発性免疫不全症は、通常感染症を繰り返す場合や、日和見感染症が認められた場合、failure to thrive がある場合、家族歴がある場合、血液学的異常がある場合、感染症の経過が非典型的である場合、DiGeorge 症候群など免疫不全を伴う症候群に罹患している場合などに疑わなければならない。免疫不全症の多くでは 6 ヶ月以降に症状が出現するため、乳児期の初期に特に問題がなかったことは免疫不全症を否定する根拠とならない。本症例で、日和見感染症はまだ認められていないが、複数の石灰化を伴う肺結節は、症状出現及びインド滞在前より慢性の肉芽腫性疾患があったことを示唆する。これは、慢性肉芽腫症の特徴のひとつである、感染症への異常反応の可能性もある。

慢性肉芽腫症は、貪食細胞の NADPH oxidase pathway の異常によって起こり、重症の原発性免疫不全症の中で最も多いものの一つである。米国では少なくとも 20 万出生中 1 人に認められると言われている。臨床症状としては、Table 2 のようなものが認められる。肺感染症は 80% 以上の症例で認められ、特に encapsulating pneumonia と呼ばれる石灰化を伴う multinodular pneumonia がよく見られる。痛みと伴わない皮下結節もよく見られる症状の一つであり、cold abscess と呼ばれる。従って、本症例の肺症状も皮膚症状も、慢性肉芽腫症に典型的なものである。

慢性肉芽腫症における感染症の大部分は *Staphylococcus aureus*、*B. cepacia*、*Serratia marcescens*、*Nocardia* 属、*Aspergillus* 属の5つの catalase 産生微生物によるものため、培養検査の結果から本症が疑われることもある。呼吸器感染症の原因としては *aspergillus* 属が最も多く、起炎菌が同定された場合の40%を占める。*Aspergillus* 属と *B. cepacia* が慢性肉芽腫症患者の死因として重要である。

**Table 2. Commonly Reported Clinical Manifestations of Chronic Granulomatous Disease in the 368 Patients in the U.S. National Registry.<sup>2\*</sup>**

Clinical Syndrome	Proportion of Patients (%)	Common Microbiologic Causes in Order of Prevalence†
Pneumonia	79	<i>Aspergillus</i> species, <i>staphylococcus</i> species, <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>nocardia</i> species
Abscesses (any)	68	
Subcutaneous	42	<i>Staphylococcus</i> species, <i>serratia</i> species
Liver	27	<i>Staphylococcus</i> species
Lung	16	<i>Aspergillus</i> species
Perirectal	15	None predominates
Lymphadenitis	53	<i>Staphylococcus</i> species
Osteomyelitis	25	<i>Serratia</i> species, <i>aspergillus</i> species
Bacteremia/fungemia	18	<i>Salmonella</i> species, <i>B. cepacia</i> , <i>candida</i> species
Colitis and enteritis syndromes	18	—
Gastric-outlet obstruction	15	—
Urinary-outlet obstruction	10	—

\* Reported in 10% or more of cases. Adapted from Winkelstein et al.<sup>7</sup>

† Organisms listed have been identified in more than 10% of cases for each syndrome listed.

免疫不全症の家族歴はなかったが、両親が近親婚であるため、常染色体劣性遺伝の疾患の可能性は高くなる。さらに、皮膚の生検で真菌と思われる構造物が認められたことから、慢性肉芽腫症が強く疑われた。他の原発性免疫不全症の可能性は低いだろう。Cystic fibrosis と ciliary defects では、慢性の気道感染症が認められるが、気管支拡張を伴うことが多い。T 細胞性、B 細胞性の免疫不全症候群でも肺炎は見られるが、免疫グロブリン値が正常であり、リンパ球減少や慢性の下痢が認められないことから、考えにくい。Interferon- $\gamma$ -interleukin-12 receptor signaling pathway の異常など、貪食機能の異常を伴う他の疾患でも似たような慢性肉芽腫症と同じような感染症が認められるが、頻度が慢性肉芽腫症に比べると圧倒的に低い。

#### 【行われた手技】

慢性肉芽腫症の診断のために、入院4日目、本患者の末梢血白血球が、oxidative burst assay のために他の医療機関へ送られた。その結果を待っている間、胸腔鏡下肺生検が行われ、病理学的検査と培養が行われた。

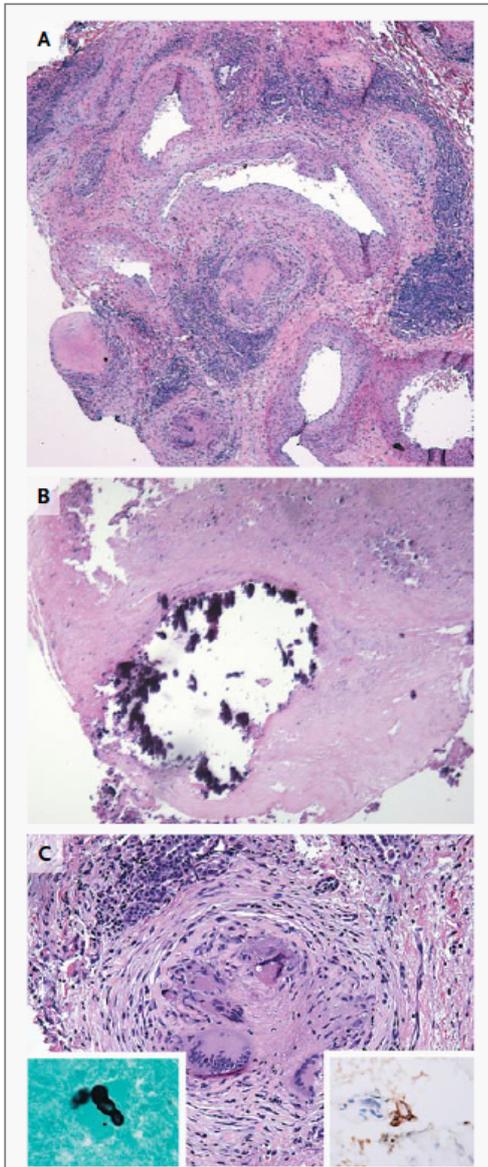
#### 【臨床診断】

肺炎(恐らく、*Aspergillus* 属)。慢性肉芽腫症。

#### 【病理学的考察】

肺の組織では、主に small airways を中心に necrotizing granuloma が認められ、広範な壊死巣と石灰化を伴っていた。抗酸菌染色は院生であったが、Gomori's methenamine silver staining で壊死巣に、珍しい orthogonal pyriform conidia を伴う分節状の蛇行した菌糸を認めた。これは *flavipes-terreus* group の *aspergillus* 属に特徴的な所見である。菌糸と思われる構造は *aspergillus* 属の免疫染色で染まった。肺組織の培養では真菌も細菌も認められなかったが、皮膚の培養からは *Aspergillus terreus* が認められた。慢性肉芽腫症患者では、*A. fumigatus* もしくは *A. nidulans* の感染がしばしば認められる。*A. terreus* は環境中に存在する真菌で、易感染性宿主の肺炎の原因として重要であることが、最近認識されるようになってきた。

本症例における宿主のアスペルギルスへの反応は、抗酸菌や fungal yeast 感染症への反応に似ている。慢性肉芽腫症で、侵襲性のアスペルギルス感染症はしばしば認められるが、境界明瞭なネクロシスを伴う肉芽腫性の炎症はあまり見られない。肺組織で脈管侵襲が認められなかったことから、本症例の感染症は、invasive chronic necrotizing aspergillosis と分類される。



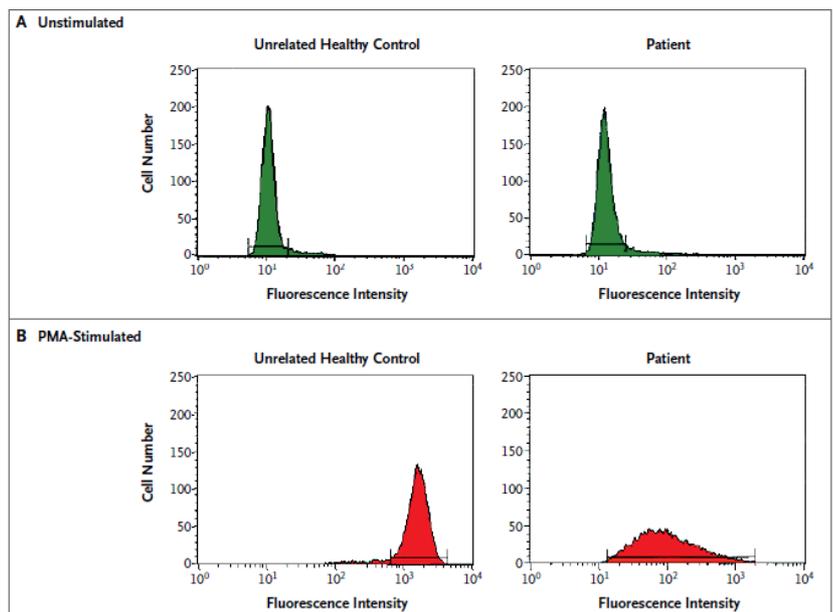
**Figure 2. Lung-Biopsy Specimen.**

A view of the biopsy specimen of the right upper lung lobe at low magnification revealed several necrotizing bronchocentric granulomas (Panel A). A focus of necrosis contains dystrophic calcification (Panel B). At higher magnification (Panel C), a granuloma with multinucleated giant cells is seen. Staining with Gomori's methenamine silver (Panel C, inset, lower left) reveals a fragmented septate fungal hypha with a constricted right-angle branch point. The fungal hypha is stained with antibody specific for aspergillus species (Panel C, inset, lower right).

してはほぼコンセンサスが得られている。本患者の amino acid 129 の変異では、 $p22^{phox}$  と  $gp91^{phox}$  が flavocytochrome b heterodimer を形成が妨げられ、好中球で flavocytochrome b ( $gp91^{phox}$  と  $p22^{phox}$  の複合体)が発現されないと思われる。これは、 $p22^{phox}$  変異患者で多く認められる異常である。

慢性肉芽腫症の診断には、貪食細胞の respiratory burst 中の NADPH oxidase function を定量的に測定する dihydrorhodamine assay が用いられる。慢性肉芽腫症は、NADPH oxidase complex を構成する6つの component のいずれかの遺伝子の変異によっておこる。NADPH oxidase complex は、好中球、単球、マクロファージなどに存在し、貪食された病原体を駆除するために必要な reactive oxygen species の産生に重要な役割を果たしている。本症例では、正常の好中球より低い活性の幅広いピークが認められた。これは、常染色体劣性遺伝の慢性肉芽腫症に典型的なパターンである。伴性劣性遺伝の場合には、ピークは低く、活性はほとんどないことが多い。両親の検査結果は正常であった。伴性劣性遺伝型のキャリアの場合、正常活性を持つ好中球と活性の低い好中球の2つの群が認められるので、本症例は常染色体劣性遺伝の慢性肉芽腫症であると考えられる。

その後遺伝子診断が行われた。慢性肉芽腫症の 70% は、 $gp91^{phox}$  の変異によって起こるが、これは伴性劣性遺伝である。常染色体劣性遺伝のものは、 $p47^{phox}$  (約 20%)、 $p22^{phox}$  (約 5%)、 $p67^{phox}$  (約 5%) の変異によるものが多い。稀に、small guanosine triphosphatase (GTPase) の Rac2 の変異で、慢性肉芽腫症と同じような臨床像を呈することがある。本症例では、新たな missense mutation が  $p22^{phox}$  に認められた (Exon 6 の amino acid 129 が lysine→glutamic acid)。NADPH oxidase の6つの component の関係は図4Aの通りである。図4Bは  $p22^{phox}$  の構造のモデルの一つを示したものである。他のモデルもあるが、 $p47^{phox}$  の結合部位に関



**Figure 3. Dihydrorhodamine-123 Fluorescence Assay of Peripheral-Blood Neutrophils from the Patient and an Unrelated Healthy Control.**

In this fluorescence assay of peripheral-blood neutrophils from the patient and an unrelated healthy control, neutrophils are stimulated with phorbol myristate acetate (PMA) in the presence of dihydrorhodamine-123, and flow cytometry is used to measure the oxidative burst mediated by NADPH oxidase by quantifying the fluorescent product, rhodamine. Shown are baseline histograms from the healthy control and the patient before stimulation with PMA (Panel A). After PMA stimulation (Panel B), the histogram from the control shows a unimodal shift of fluorescence far to the right, whereas the patient has a broad-based shift in fluorescence that is only approximately 1/10 the size of the shift observed in the control. This abnormality is suggestive of autosomal recessive chronic granulomatous disease.

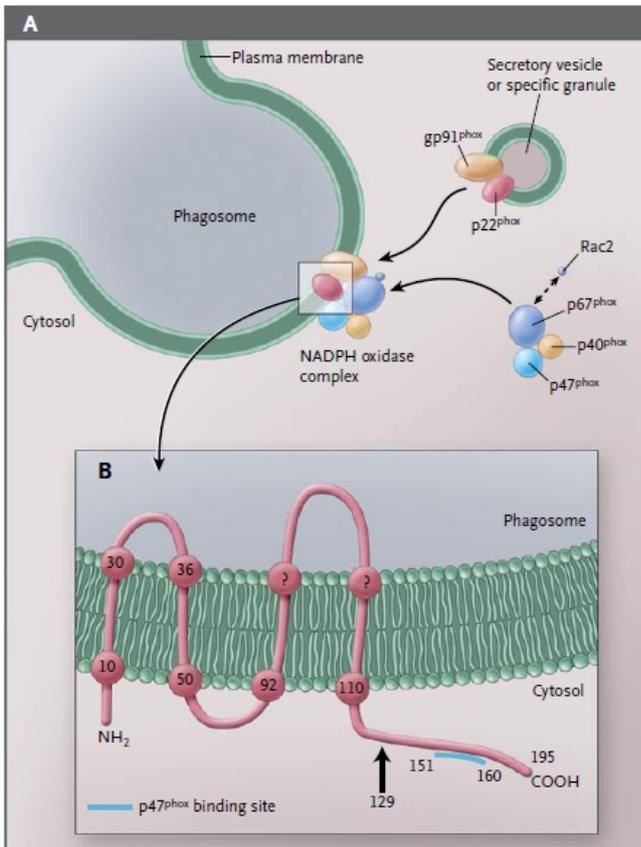
慢性肉芽腫症患者の侵襲性の感染症は、他の易感染性患者の感染症と同様に治療される。長期的には、Interferon- $\gamma$  が日和見感染の頻度を減らす。感染症の予防のためには、trimethoprim-sulfamethoxazole や itraconazole も用いられる。現在唯一の根本的な治療法は骨髄移植である。

【その後の経過】

その後患者の全身状態は悪化し、まるで病原体の Pandora の箱を開けてしまったようだった。入院4日目の血液培養では、72時間後に *Candida parapsilosis* が認められ、入院時の皮膚培養では、7日後に *A. terreus* が認められた。入院4日目より投与されていた meropenem に感受性を持っているにも関わらず、入院11-17日目の血液培養の全てから *B. cepacia* が検出された。抗生剤に加えて、interferon- $\gamma$  が投与され、最終的には granulocyte transfusion も行われたが、これは敗血症と多臓器不全に陥った後だった。入院17日目死亡。剖検の許可は得られなかった。

【解剖学的診断】

慢性肉芽腫症。 *A. terreus* による necrotizing granulomatous pneumonitis。



**Figure 4. The NADPH Oxidase Complex and a Proposed Model for p22<sup>phox</sup> Topology.**

When a phagocyte ingests a pathogen, secretory vesicles or specific granules fuse with the phagosome (Panel A). This activates the NADPH oxidase complex, which has six components, including gp91<sup>phox</sup> (91-kD glycoprotein, also known as cytochrome b- $\beta$  subunit, or heavy chain) and p22<sup>phox</sup> (cytochrome b- $\alpha$  subunit, or light chain), which are both membrane-bound. The other four components of the complex are located in the cytosol: p47<sup>phox</sup> (neutrophil cytosolic factor 1), p67<sup>phox</sup> (neutrophil cytosolic factor 2), p40<sup>phox</sup> (neutrophil cytosolic factor 4), and the small GTPase Rac2. The activated complex assembles on the phagosome membrane. Once activated, the NADPH oxidase transfers electrons from NADPH to molecular O<sub>2</sub>, resulting in the formation of superoxide anions in the phagosome. The enzyme superoxide dismutase catalyzes the formation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, the fate of which depends on the presence of myeloperoxidase, an enzyme that converts H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to hypochlorous acid and hydroxyl radicals, or catalase, an enzyme that converts H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub>. The reactive oxygen species are responsible for killing pathogens. Normal oxidative activity of the NADPH complex requires fully functional individual components. A proposed model for p22<sup>phox</sup> topology is shown in Panel B. The proline-rich domain from amino acids 151 to 160 (each number refers to the corresponding amino acid) is a well-characterized target for p47<sup>phox</sup> binding. The patient's mutation at amino acid 129 (arrow) presumably causes lack of expression of the flavocytochrome b (the gp91<sup>phox</sup> and p22<sup>phox</sup> complex) in neutrophils. NH<sub>2</sub> denotes the amino terminal, and COOH the carboxy terminal. Adapted from Dahan et al.<sup>15</sup> and Roos et al.<sup>16</sup>