

(1) Differential Diagnosis

★クローン病

発赤、潰瘍を伴った炎症を引き起こす炎症性腸疾患。粘膜の生検では、慢性化病変と非乾酪性肉芽腫を示すこともある。20~29 歳の発症が一番多いが、全年齢で発症する可能性がある。今回の症例では、7 週前の下部消化管検査では、盲腸の炎症が一番強かったが、典型的なクローン病では、回腸末端部から回盲弁、盲腸および上行結腸の炎症が特徴的である。また、症状がアダリムマブやインフリキシマブなどの抗 TNF α 抗体を使っているにもかかわらず、悪くなっていることもあわない。もちろんクローン病は難治性の疾患であるが、標準治療がほとんど聴いていないことから他の原因があることも考える必要がある。

★消化管サルコイドーシス

サルコイドーシスは典型的に 20~40 歳代の女性に発症する肉芽腫を伴う疾患である。消化管サルコイドーシスは、サルコイドーシスの症状の中でも非常に稀であるが、その中では胃病変が一番多い。典型的には、粘膜の炎症を伴わず、非乾酪性肉芽腫がみられるが、今回は、7 週前の下部消化管検査での生検で、非乾酪性肉芽腫がなく、慢性炎症がみられたことより、サルコイドーシスは疑いにくい。

★ベーチェット病

ベーチェット病は、若い大人に発症する肉芽腫を伴う疾患である。消化管の症状もよく見られ、病変の特徴もクローン病と似ている。回腸末端部が、病変部としては一番多い。ただし、ベーチェット病の消化器症状には、長年の皮膚粘膜潰瘍が先行することが多いが、今回の症例ではそうでないので、ベーチェット病は疑いにくい。

★アメーバ性結腸炎

アメーバ性結腸炎は、下痢、腹痛、血便を伴う慢性疾患である。また、好発部位も右側結腸である。しかし、13 年前にインドに住んでいたものの、最近のアメーバ性結腸炎の流行地域への渡航歴はない。また、今回の症例では、アメーバ性結腸炎に特徴的なフラスコ状の潰瘍はみられなかったため、疑いにくい。

★細菌性結腸炎

サルモネラ、エルシニア、カンピロバクターでは、慢性の消化器症状を示すことがある。右側結腸や回腸末端部での炎症は、これらの細菌でも引き起こすことがある。しかし、消化管粘膜生検で慢性化病変を示すことはこれらの疾患では特徴的ではなく、疑いにくい。

★腸結核

超結核は、クローン病とよく似た症状を示し、好発部位も盲腸である。症状は、腹痛、下痢、便秘、部

分的な小腸閉塞などがある。生検で50~80%の症例で肉芽腫が見られる。塗抹検査や培養検査で抗酸菌を見つけることが、最も診断で重要である。抗酸菌染色だけでは役に立たないこともある。

腸結核とクローン病を見分ける際、腸外病変や自己抗体 ASCA の陽性、左側結腸や肛門に近い部位での病変がある場合にクローン病を疑う。逆に腸結核では、インターフェロン γ 遊離試験(IGRA)での陽性や回盲弁の拡張、盲腸病変の存在、肺病変の合併、乾酪性肉芽腫の存在などがある場合に、疑う。

この症例では、インターフェロン γ 遊離試験が陰性であったが、特異度が95%を超えるのに対して、感度は80%である。糞便中のカルプロテクチンは、粘膜の炎症があった際に、好中球から産生され、糞便中のカルプロテクチンが上昇するため、腸結核とクローン病の鑑別には使うことができない。7か月前の下部消化管内視鏡で回腸末端部は正常であり、回盲弁の炎症を伴う拡張が見られたことおよび、抗TNF α 抗体に対する治療抵抗性があることから、腸結核の方が、疑わしい。

また、抗TNF α 抗体における治療が、潜在性結核の活性化を引き起こしたかについて、一般的に関節リウマチ治療での抗TNF α 抗体療法における結核の再活性化は知られている。ただし、活性化は、多くは消化管病変にはならない。また、抗TNF α 抗体療法を始める前から、内視鏡病変があったことや使用継続中にも増悪していったことから、潜在性結核の活性化よりはもともとの腸結核の方が、疑わしい。

【Clinical Diagnosis】 Intestinal Mycobacterium tuberculosis infection (腸結核)

(2) Pathological Discussion

3年前、7か月前、7週間前に行った生検標本では、リンパ球や形質細胞の潜入、陰窩炎、肉芽組織の潰瘍などを伴う結腸炎がみられた。今回、右結腸切除術が施行された検体では、10cm大の繊維化壁と直線状の潰瘍がみられた。組織では、炎症が粘膜下組織や筋固有層から脂肪組織まで進展していた。炎症は、リンパ球の他、マクロファージや肉芽腫に特徴的な巨細胞まで含んでいた。ほとんどの肉芽腫は壊死していなかったが、中心部の壊死を伴うものもあった。結腸周囲のリンパ節にも肉芽腫の潜入がみられた。結腸壁とリンパ節の抗酸菌染色では、多数の抗酸菌を認めた。その後、M.tuberculosis に特徴的な hsp65 遺伝子が陽性になるかを調べるために、標本は参考検査室に送られた

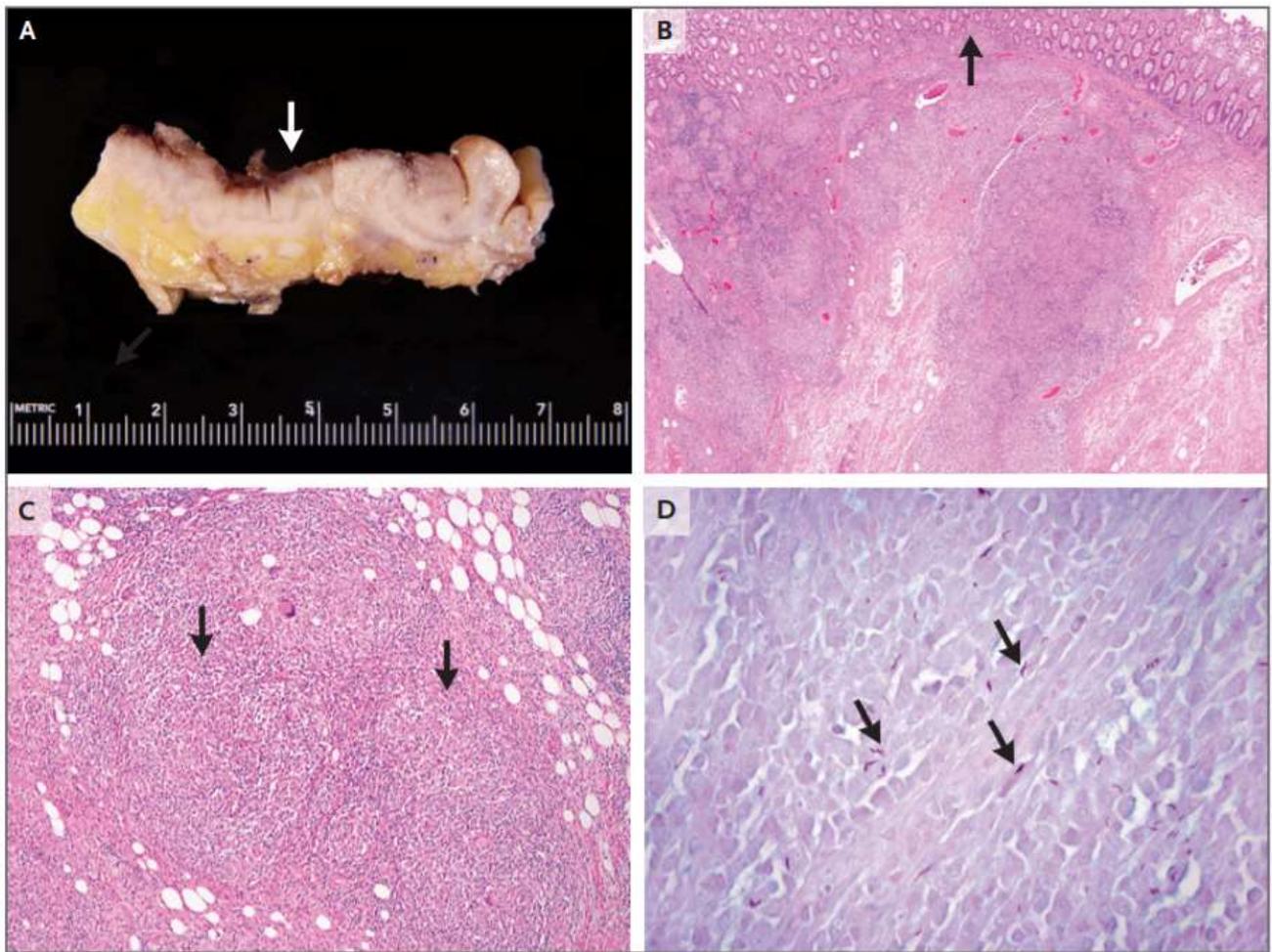


Figure 3. Resection Specimen from the Right Side of the Colon.

A gross photograph of a section obtained from the right side of the colon (Panel A) shows mucosal ulceration (arrow) and replacement of the wall by firm white tissue, which also extends to and forms nodules in the pericolonic adipose tissue. On hematoxylin and eosin staining (Panel B), an inflammatory infiltrate extends through the wall, with an overlying mucosal surface (arrow). At higher magnification (Panel C), the infiltrate is composed of large histiocyte collections known as granulomas (arrows) with scattered giant cells. An acid-fast stain (Panel D) shows a large number of acid-fast bacilli (arrows).

(3) Discussion of Management

病理で肉芽腫と抗酸菌が分かったところで、感染症科にコンサルトした。このタイミングでもう一度病歴を聞くと2回結核菌への暴露歴があることがわかった。そのため、肺外結核を疑い、インフリキシマブをやめ、プレドニゾロンも漸減していくこととなった。また、最終診断のために、結腸組織をPCRにかけ、結核菌陽性であった。また、喀痰の抗酸菌染色の他、血液、月経血、尿、便の抗酸菌培地での培養を行い、胸腹骨盤部のCTをおこなった。CTでは、右肺尖部に直線状の癒痕がみられ、右上肺野で直径3mm大の小結節がみられた。また、1cm未満の縦隔リンパ節もみられた。肺結核に特徴的なcavitating nodulesやtree-in-bud nodularityはみられなかった。気管支鏡生検も行われ、塗抹標本では抗酸菌陰性であったが、傍気管支リンパ節の培養では、結核菌が検出された。

結核と診断されたのち後は、rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutolの四剤での治療が開始された。結核菌の耐性試験で陰性であることが分かったのちに、ethambutolは中止となった。夫は潜在結核

の疑いで結核菌検査を行い、陽性となったため治療し、子供は陰性となったが再検査をする予定である。

また、今回の症例では抗 TNF α 療法が、結核菌の再活性化に寄与したと考えられる。細胞内の IFN γ を下げることが再活性化につながると考えられる。この患者では、一度 IGRA で陰性が出ているが、結核を rule out できる検査はないことを覚えておく必要がある。IGRA とツベルクリン皮膚検査を共に行うことで、偽陰性を減らせることが知られている。

また、今回の症例では、クローン病に合併した腸結核か腸結核単独の症状なのかを現段階で決めることは難しい。そのためには、昔の生検標本の抗酸菌染色や培養を試みる必要がある。結核菌の治療後に再びクローン病の症状が出現した際には、合併していたことがわかるだろう。

【Anatomical Diagnosis】 Intestinal tuberculosis (腸結核)

(4) Reference

- ・ KHALILI, Hamed, et al. Case 19-2019: A 38-Year-Old Woman with Abdominal Pain and Fever. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.25: 2461-2470.
- ・ year note 2020

