#### 臨 床

# 生検で慢性肉芽腫症と診断された1剖検例

1)豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科, 2)同 小児科 3)名古屋大学医学部第2内科

権田 秀雄1) 野田 康信1) 大石 尚史1) 谷川 吉政1) 吉田 憲生1) 吉田 光伸1) 山本 景三1) 水野 裕文1) 西村 豊2) 秀明3) 水藤

> (平成9年1月24日受付) (平成9年3月27日受理)

Key words: chronic granulomatous disease, p47-phox deficiency, pigmented histiocyte

#### 序 文

慢性肉芽腫症(chronic granulomatous disease; CGD, 以下CGDと略す) は, 好中球の NADPH 酸化酵素系の異常により生後より感染 症を繰り返すまれな先天性の免疫不全疾患であ る. 最近では ST 合剤やインターフェロン-γ の投 与などの治療法の進歩により予後は改善されつつ ある。しかし、成人になっても長期生存は難しい。 今回我々は, 小児期に発症し, その後の適切な治 療で25歳まで生存しえた貴重な1例を剖検する機 会を得た。組織に CGD の特徴的病理所見を認め たので報告する.

### 例

症例:25歳,男性。

主訴:呼吸困難, 発熱。

家族歴:両親,姉,弟のいずれも健在で易感染 性なし、

既往歴:生後6カ月,膿胸。3歳,頸部膿性リ ンパ節炎. 5歳, 上口唇腫大. 8歳, 肺炎. 10歳, 当院にて胃潰瘍手術。手術生検の胃粘膜に肉芽腫 を認めた (Fig. 1). 11歳, 肺炎. 12歳, 当院小児 科で CGD の確定診断がされた. NBT 2%と著し

別刷請求先:(〒441) 豊橋市青竹町字八間西50番地 豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科

権田 秀雄

NBT-test 2 % IgG 2,144 mg/dl Phagocytosis 89 % IgΑ

Peroxidase 90 % IgM 138 mg/dl lymphocyte subpopulation  $CH_{50}$ 53.3 U/ml(30~40) T cell 74.6% βic/βia  $126(69\sim125)$ B cell 10 % βie  $44 \text{ mg/dl} (20 \sim 32)$ y-globulin 22.6% βif  $10 \text{ mg/dl} (6.6 \sim 12.1)$ 

Fig. 1 Granuloma consisting of an admixture of epithelioid cell in stomach mucosa. (HE stain ×

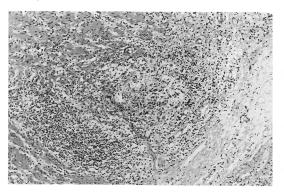


Table 1 Immunologic data

く減少していた (Table 1). 他施設での遺伝子解 析より p47-phox 欠陥の病型と診断された。その 後はST合剤, RFP, EM等の抗生剤, インター フェロン-γ 投与などにて経過観察されていた.24

300 mg/dl

Peripheral blood		γ-GTP	48 mU/ml	Blood gas(O2,	3 <i>l</i> /min)
RBC	$441 \times 10^4 / \mu l$	T-Bil	$0.3\mathrm{mg/dl}$	pН	7.41
Hb	12.4 g/dl	BUN	7 mg/ml	$PaO_2$	71.6 mmHg
Ht	39.1 %	Cr	$0.7\mathrm{mg/ml}$	$PaCO_2$	33.6 mmHg
WBC	$5,800/\mu$ l	T.P.	8.3 g/dl	$SO_2$	90.8 %
stab	6 %	Na	$131~\mathrm{mEq}/\mathit{l}$	Urine	
seg	58 %	K	$4.0~\mathrm{mEq}/\mathit{l}$	protein	(-)
mono	7 %	Cl	$100~\mathrm{mEq}/\mathit{l}$	sugar	(-)
baso	8 %	Ca	$4.1\mathrm{mEq}/\mathit{l}$	sediment	normal
eosino	3 %	T-chole	157 mg/dl	EKG	
lymph	26 %	Glucose	95 mg/dl	P. pulmonale	
PLT	$29.6 \times 10^4 / \mu l$	Serology		RVH	
Blood chemistry		ESR	53 mm/hr		
GOT	17  mU/ml	CRP	$5.5\mathrm{mg/dl}$		
GPT	$5\mathrm{mU/ml}$	RA	(-)		
LDH	$313\mathrm{mU/ml}$				
ALP	64 mU/ml				

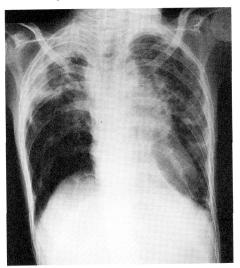
Table 2 Laboratory data on admission

歳,肺アスペルギルス症で治療。25歳,左自然気 胸で当院内科入院。慢性呼吸不全のため,退院後 は在宅酸素療法となった。

現病歴:1993年5月下旬より呼吸困難が出現し,発熱も加わり,5月31日に当科を受診した。胸部 X 線写真で右自然気胸を認め入院となった。理学所見:血圧110/60mmHg.脈拍112/min.体温37,7°C. 意識清明. 眼瞼結膜,貧血,黄疸なし.右胸部呼吸音減弱. 両肺でラ音を聴取する. 心雑音なし. 四肢に浮腫,チアノーゼなし.

入院後経過:入院時の検査成績では,赤沈1時 間値は53mm と亢進、CRP は5.5mg/dl と陽性で あった。動脈血ガスでは低酸素血症を認めた。白 血球は5,800/µlで,分画も正常であった。心電図 は右室肥大, 肺性 P を認めた (Table 2)。胸部 X 線写真では右肺の気胸と,両肺野の網状,策状影 が認められた (Fig. 2). 右気胸は胸腔ドレナージ にて改善した。胸部 CT 写真では、多発輪状影、 網状影,気管支拡張像,胸膜肥厚像などを認めた (Fig. 3). 肺感染症の合併を考え, ST 合剤, 5-FC の内服, fluconazole, amphotericin B, IPM など の点滴を施行した。その後、徐々に呼吸困難は増 悪し,胸部 X 線写真上で心拡大が進行,肺野陰影 も増悪し、9月29日死亡した。なお、入院中の喀 痰からは,有意な病原菌,真菌等は検出されなかっ た. 家族より剖検の承諾が得られた.

Fig. 2 Chest X-ray on admission reveals right pneumothorax and bilateral diffuse, coarse reticular opacities.



剖検肺ではびまん性に気管支拡張,胸膜の線維性肥厚,一部に気管支肺炎像が存在した.肺組織には胞隔の肥厚,線維化,リンパ球やマクロフファージの浸潤などの所見が認められた(Fig. 4).肺には明らかな真菌感染はなかった。リンパ節,脾臓,肝臓,小腸の中の細胞のうちには黄褐色の小顆粒が存在する細胞が認められた(Fig. 5).これらの細胞はメラニン,ヘモジデリンなど

670 権田 秀雄 他

Fig. 3 The thoracic CT scan shows diffuse, reticular opacities in both lungs and bronchial-wall thickening consistent with bronchiectasis.

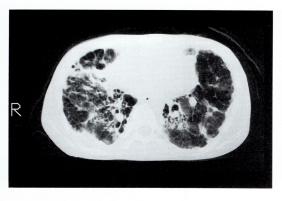
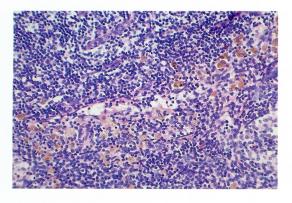


Fig. 4 Lung autopsy specimen showing diffuse fibrous thickening of alveolar walls and infiltration of lymphocytes and macrophages. (HE stain×100)



Fig. 5 Pigmented tissue histiocytes characteristic of CGD are seen in lymph nodes. (HE stain×200)



に対する染色法では染まらず、リポフスチンに対して染まった(Fig. 6)。これはCGDに特徴的な

Fig. 6 Lipofuschin in the cytoplasm are stained in spleen. (Ferric ferricyanide reaction ×200)



脂質顆粒含有組織球に矛盾しないと病理学的に診断された。なお,以前の手術時に認められた様な肉芽腫は検索した範囲では認められなかった。最終的な死因は,呼吸不全,右心不全と診断された。

## 考 察

CGD の病理学的特徴である肉芽腫は肺、肝、尿 路,リンパ節,脾,消化管,皮膚などの全身の様々 な臓器に認められる可能性がある。 どの臓器に肉 芽腫が存在するかはその症例ごとに異なる"。 そ の形成は、細菌などを好中球が殺菌できないため 炎症反応が継続し、慢性の肉芽腫がおこる機序が 推測されている1)。しかしながら、本症例の剖検組 織には、検索した範囲では病理学的に肉芽腫の明 らかな存在を証明できなかった。この理由として は,死亡前において細菌,真菌などの重篤な感染 が抗生剤等で予防されていたことや, 好中球の殺 菌能が僅かながら保たれているため継続的な組織 での炎症反応が起きにくく, 肉芽腫形成が妨げら れていたことなどが考えられる。ところで、本症 例では生前の切除胃粘膜組織に肉芽腫を認めたこ とが診断のきっかけになった。一般的には消化管 やその他の生検組織の肉芽腫の存在から CGD の 診断のいとぐちを得るのは困難であろう.しかし, 易感染性の患者においては, たとえ成人であって も常にこの疾患を忘れてはならないと考える.

CGD のもう一つの特徴である色素顆粒を含有した組織球は、最もしばしば消化管や網内系組織に、一部肺にも存在しているといわれている<sup>2)~4)</sup>

この色素は代謝異常による二次的産物と推定され、その成分に関しては、セロイドやリポフスチンなどの説があるが確定はしていない<sup>5)6)</sup>. ただし、セロイドは不飽和脂肪酸がリポフスチンまで酸化される過程の一つの段階であり、酸化の度合いにより染色態度が異なるにすぎないとの報告もあり<sup>70</sup>、厳密に区別することの重要性は少ないとも思われる. 臨床的には、表在リンパ節からの検出が CGD の診断のきっかけには有用である可能性がある. 特に本症の様な p-47phox の欠陥の患者の臨床症状は軽症の傾向があるために、CGD の組織学的特徴を捉えることは診断の一助になりうるであろう.

本論文の要旨は,第65回日本胸部疾患学会東海地方学会 にて報告した。

謝辞:本症例の遺伝子解析をしていただいた国立小児病院小児医療研究センター(炎症研究室)の倉辻忠俊先生および病理学的検索をしていただいた当院病理科の前多松喜先生に深謝いたします。

### 文 献

1) Liese JG, Jendrossek V, Jansson A et al.:

- Chronic granulomatous disease in adults. Lancet 1996; 347: 220-223.
- Carson MJ, Chadwick DL, Brubaker CA, Cleland RS, Landing BH: Thirteen boys with progressive septic granulomatosis. Pediatrics 1965; 35: 405-412.
- 3) Landing BH. Shirkey HS: A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytosis. Pediatrics 1957; 20: 431-438.
- Moskaluk CA, Pogrebniak HW. Pass HI et al.: Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease. Am J Clin Pathol 1994; 102(5): 684-691.
- 5) Tanaka T, Takanashi K, Morita H *et al.*: Chronic granulomatous disease of childhood and sea-blue histiocytosis. Acta Pathol Jpn 1994; 34: 1385–1401.
- 6) Nakhleh RE, Glock M, Snover DC: Hepatic pathology of chronic granulomatous disease. Ann Intern Med 1983; 99: 657-674.
- 7) 末吉徳芳: 生体内色素の染色法および鑑別法. 病 理標本の作り方,文光堂,東京,1992;142-145.

An Autopsy Case of Chronic Granulomatous Disease Diagnosed by Biopsy

Hideo GONDA<sup>1)</sup>, Yasunobu NODA<sup>1)</sup>, Takashi OHISHI<sup>1)</sup>, Yoshimasa TANIGAWA<sup>1)</sup>, Norio YOSHIDA<sup>1)</sup>, Mitsunobu YOSHIDA<sup>1)</sup>, Keizou YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Hirohumi MIZUNO<sup>1)</sup>, Yutaka NISHIMURA<sup>2)</sup> & Hideaki SUITOU<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>3)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

This report concerns a male patient aged 25 years, diagnosed at the age of 12 years as suffering from chronic granulomatous disease. This patient had p47-phox deficiency. He was admitted to this hospital because of fever and dyspnea accompanied by right spontaneous pneumothorax. He failed to respond to medical treatment. He died from respiratory failure four months after admission. Autopsy demonstrated pigmented lipid histiocytes characteristic of CGD. These characteristic pigmented cells were distributed in the spleen, liver, lymph nodes and in the smal intestine. As for the nature of the pigment, lipofuschin-like compound were identified. Granulomatous component was seen in the mucosa of the stomach obtained by operation.

The presence and characteristic distribution of such pigmented macrophages in tissue in young adults may suggest the diagnosis of CGD.