

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2016年5月18日放送

「病理学からみた感染症」

藤田保健衛生大学 第一病理学教授
堤 寛

はじめに

私の専門は病理学で、長年、病理診断を積み重ねてきました。ほかの病理医があまり得意でない感染症の病理診断を専門にさせてもらっています。

いただいたテーマは、「病理学からみた感染症」です。肉眼や顕微鏡の写真を使わずに、言葉だけで感染症の病理診断のお話しをするのは初めてで、何を話しすればいいのか迷いました。臨床現場における病理診断の役割をご理解いただくために、症例を3つほど提示させていただきます。

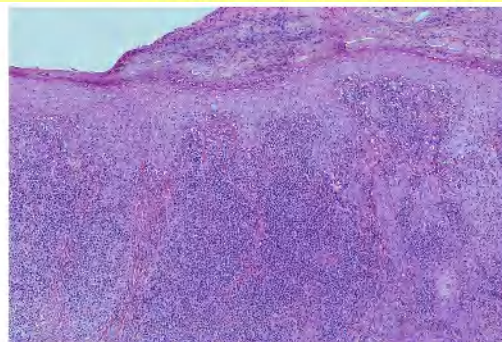
第二期梅毒の症例

まず、皮膚生検で診断された第二期梅毒の症例を紹介します。50代男性が2年前にB細胞性悪性リンパ腫の診断を受け、化学療法で寛解中でした。1週間ほど前から、発熱とともに、頸部と頭部の皮膚に、びらんを伴う結節性病変を数カ所認めました。臨床医は悪性リンパ腫の皮膚浸潤を疑って頸部皮膚を生検しました。

顕微鏡では、真皮に細胞浸潤が高度ですが、大部分は成熟した形質細胞です。悪性リンパ腫の腫瘍細胞ではありません。血管内皮細胞の腫大を伴っています。高度の形質細胞浸潤と内皮細



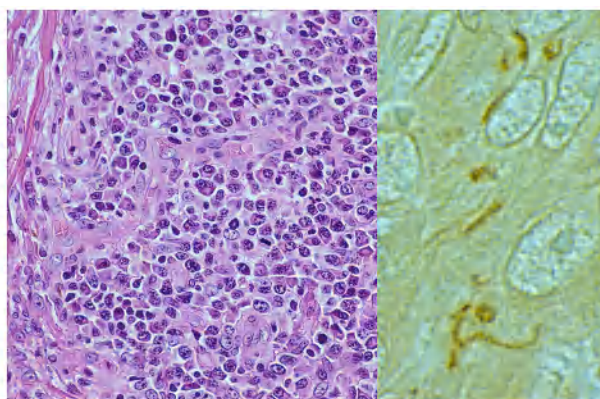
頸部の第2期梅毒疹: 50歳代男性、悪性リンパ腫治療後寛解中(皮疹、発熱で来院): 臨床診断=悪性リンパ腫の皮膚再発疑い



頸部の第2期梅毒疹、皮膚生検 I (HE染色): 著しい細胞浸潤と痂皮形成

胞の腫大の2つが、正しい病理診断のためのキーワードでした。

形質細胞浸潤が目立つ炎症を病理学的に亜急性炎症といますが、この場合、亜急性皮膚炎の診断は臨床の役に立ちません。病理学的に疑うべきは梅毒です。梅毒スピロヘータ（トレポネーマ・パリドゥム）に対する抗体を利用した免疫染色が決め手になりました。表皮細胞間や真皮の毛細血管周囲に、らせん菌が多数茶色く染めだされたわけです。ばっちり染まりますので、一目瞭然です。すぐに臨床医に連絡を取り、梅毒反応をチェックしてもらい、第二期梅毒の診断が確定しました。当然、ペニシリン投与で治癒しました。



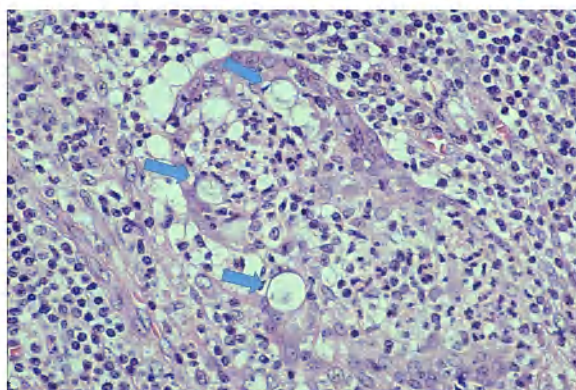
頸部の第2期梅毒疹の生検Ⅱ、左:HE染色、著しい形質細胞浸潤
右:免疫染色、表皮内に増殖するトレポネーマ(茶色)

このように、臨床的に疑われていない梅毒が病理診断によってはじめて確認される症例は決して少なくありません。皮膚以外にも、リンパ節生検でみられた「肉芽腫性リンパ節炎」にスピロヘータが少数証明された経験があります。ピロリ菌陰性の高度のびらん性胃炎が実は梅毒性胃炎だった事例もあります。大動脈弁置換術の際に提出された心内膜炎が梅毒性だったこともあります。最近、梅毒は徐々に増えています。臨床医だけでなく病理医も、まず疑わないと診断がつかえません。そして、臨床医と病理医の連携プレーが何より重要なのです。

この患者さんがいつどこで誰から梅毒をもらったかは、患者さん自身がよく分かっているでしょう。奥さんや家族にいったいどう説明するのか、家庭の平和をどう守るのか。病理診断を担当した私は、影ながら心配しています。

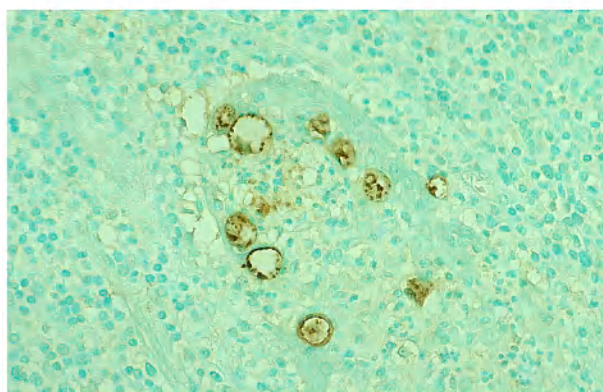
クラミジア症

臨床診断されていない性感染症の例として、クラミジア症を次に紹介したいと思います。きっかけとなった症例は、あるプロレスラーの副睾丸病変でした。陰嚢の腫れを主訴に東京、新宿の病院に来院しました。発熱や膿尿はなかったため、泌尿器科医は副睾丸腫瘍として手術切除を行いました。摘出された副睾丸には慢性炎症が高度で、慢性副睾丸炎と診断されます。



クラミジア性副睾丸炎(HE染色):著しい炎症細胞浸潤と上皮細胞の細胞質内空胞(矢印)。臨床的には、副睾丸腫瘍に類似する。

さて、原因は何でしょう。副睾丸炎の原因菌は3つ。結核菌、大腸菌とクラミジアです。肉芽腫や膿瘍形成はないため、病理医である私はクラミジア性を疑いました。市販の抗クラミジアモノクローナル抗体を入手して免疫染色してみました。上皮細胞の細胞質にクラミジア性封入体が証明されました。病理診断の確定です。



クラミジア性副睾丸炎(*C. trachomatis*に対する免疫染色):
細胞質内空胞に一致してクラミジア抗原が陽性

この場合、慢性副睾丸炎という診断に意味は少ないのです。原因診断が最重要です。そのために、特異抗体を使う免疫染色が応用されます。抗体は市販されています。

ここで紹介したクラミジア性副睾丸炎の症例は、実は本人に正しい診断を伝えられませんでした。この症例との出会いをきっかけに研究を進め、私たちはクラミジア性副睾丸炎の臨床病理像を明らかにしたのですが、この患者さんには間に合いませんでした。入院期間はたったの3日間。彼はその後二度と来院しなかったからです。この独身プロレスラーは、夜の東京で何人の女性にクラミジアをうつしたのか、私はとても心配です。クラミジア性副睾丸炎は手術では完治しません。ピンポン感染します。セックスパートナーともども、治療を受ける必要があります。ヘマトキシリン・エオジン染色でクラミジア感染症を疑った場合、免疫染色の結果を待たずに、その可能性を臨床医に伝える必要があります。タイムリーに伝えて、患者さんへの問診で確認する必要があります。またまた、病理医と臨床医の連携プレイの出番です。

クラミジア症も最近増えています。子宮腔部の擦過細胞診標本にクラミジア性封入体を証明できます。クラミジア性卵管炎では卵管がソーセージ用に腫大します。若い女性の扁桃炎にクラミジア抗原を証明したこともあります。若い男性の結膜炎や中年男女のクラミジア性直腸炎では、多様な性交渉の実態が証明されます。病理標本は嘘をつきません。

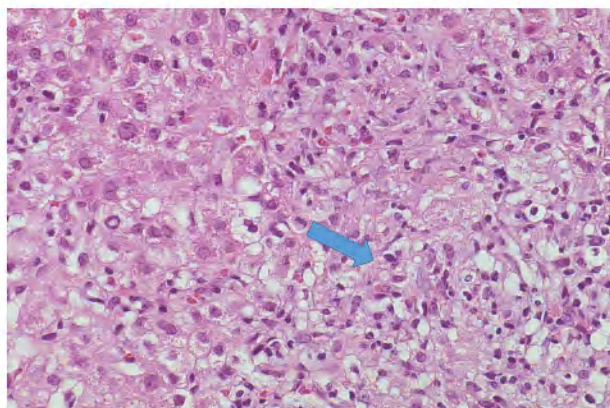
ちなみに、クラミジアと淋菌はオーラルセックスで女性ののどに感染しますが、多くは無症状です。直接の性器接触を避けても性感染症が生じる理由です。さらに、ヒトパピローマウイルスを原因とする尖圭コンジローマは、生殖器以外に、結膜、咽頭、肛門、それに顔面や頸部の皮膚にも発生します。病理医にとって、可能性を考えることが正しい病理診断への道となります。迅速で正確な病理診断は、性感染症の蔓延防止という大切な社会的役割を持つのです。

私は実は、「患者さんに顔のみえる病理医」として、長く患者さんから病理診断のセカンドオピニオンを受けています。以前、子宮頸がんの患者さんからこんな話を聞きました。子宮頸がんは間違いなく性感染症であり、ヒトパピローマウイルス感染が原因

とお話ししたあとでした。「私、主人しか知りません。ということは、主人がだれかほかの人からウイルスをもらってきたというわけですよね。」いろいろ説明して、少し落ち着いたら、私はこう切り出しました。まだ子宮切除の前の時期でした。「二人でゆっくり旅行でも行ってきたら。」すると、「主人は今、EDを患っているんですー」。人生、いろいろありますね。

内臓リーシュマニア症

さて、正しい病理診断が患者さんの命を救った事例を最後に紹介します。病理診断医冥利に尽きる自慢の症例です。症例は国際的に活躍する50代のビジネスマンです。仕事で、オーストラリア、シンガポール、タイ、そしてインドに長く滞在しました。インド滞在中に発熱と倦怠感が生じ、帰国後に入院しました。



内臓リーシュマニア症、肝生検(非乾酪性小肉芽腫を矢印で示す、HE染色)

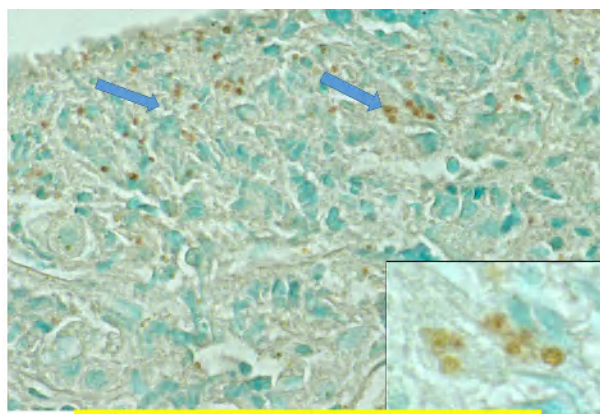
肝機能障害があったため、肝臓の針生検が行われました。ヘマトキシリン・エオジン染色で、肝組織に小さな肉芽腫を認めました。そして、

感染症の病理診断を得意とする私のもとに標本が送られてきました。病理診断のコンサルテーションです。病理医同士が連絡を取り合って、正しい病理診断をめざす生活の知恵です。日本病理学会が仲介する仕組みも長く機能しています。保険診療外で、各分野の専門家がボランティア活動として診断しています。

難しい症例でした。結核、非結核性抗酸菌症、クリプトコッカス症、サルコイドーシスのほか、オーストラリアのQ熱、タイのメリオイドーシス（類鼻疽とも言われます）やヒストプラズマ症、そして、インドのリーシュマニア症などの可能性を考えました。ウェグナー肉芽腫症や肉芽腫性血管炎といった非感染性肉芽腫の可能性も否定できません。手元の抗体でいろいろ染めてみましたが、決め手がありません。担当医から電話連絡が入ります。患者さんは、低蛋白血症、血小板減少症が進行して、DICによる出血傾向が出始めている。一刻も早く診断がつかないと命が危ない。そこで、臨床医に頼んで、患者自身の血清を送ってもらいました。肝臓に明らかな炎症があり、数週間にわたって患者さんを苦しめる病原体に対する抗体ができてはいるはずですが。私は、患者血清を利用した免疫染色を開発してきました。さまざまな病原体に応用可能ですが、とくに、原虫症と寄生虫症で結果は安定しています。

この場合、患者血清に含まれる抗体がどんな病原体に対するものかわかりません。しかし、患者血清が組織切片に眠る病原体と反応すると、病原体を病変内に褐色に染め

出します。形態所見から、病原体が真菌なのか、原虫なのかが分かります。結果はみごとでした。肝臓につくられた肉芽腫の類上皮細胞の細胞質に、赤血球大の球状の陽性反応が得られました。大きさから原虫だと分かりました。診断は内臓リーシュマニア症、病原体はリーシュマニア・ドノバニです。サシチョウバエという小さなハエに刺されて感染します。インドに多く、カラ・アザールの別名もあります。日本にない病気で、輸入感染症といえます。



内臓リーシュマニア症：希釈患者血清に反応する原虫
(肉芽腫構成細胞の細胞質に分布、茶色、矢印)

即刻、アンチモン剤による治療が開始され、患者さんは無事に生還しました。血清抗体価の測定も行われ、血清学的にも診断が確定しました。心からほっとしました。

リーシュマニアに対する抗体は市販されていません。患者血清は、次の患者さんの病理診断のための安価な一次抗体となります。発展途上国向けの免疫染色といえます。リーシュマニア症には、生命を脅かす内臓リーシュマニア症のほかに、皮膚をおかす皮膚リーシュマニア症もあり、インド型とアフリカ型に分けられます。患者血清はインド型とアフリカ型をしっかりと染め分けることが可能でした。そう、患者血清は免疫染色用の良質なプローブになります。

ほかにも、病理診断が臨床的に役立つ感染症の事例はいろいろありますが、時間の関係で今日は3つの事例に限って紹介させていただきました。標本内に眠る病原体ゲノムをPCRで証明することも可能です。病理診断が重要なのは、がんをはじめとする腫瘍の診断に限らないことをおわかりいただければ幸いです。