



図3. 致命的 *Vibrio vulnificus* 感染症の皮膚生検所見 (HE 染色). 低倍率では真皮小血管周囲性に軽度の細胞浸潤と出血が観察されるに過ぎない.

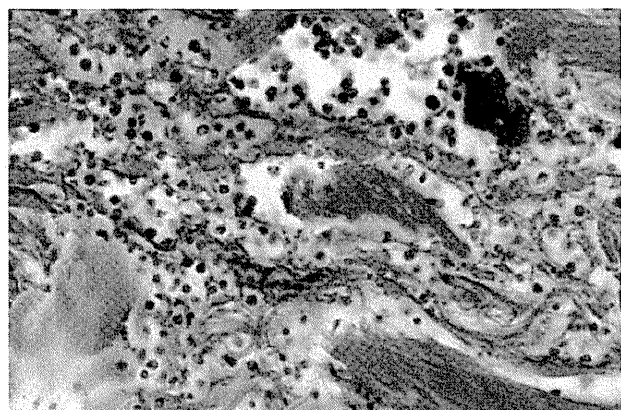


図4. *V. vulnificus* 感染症における真皮深層の高倍率像 (HE 染色). 結合織内に、莢膜形成によって球菌状を呈する細菌の感染を認める. Gram 染色は陰性だった.

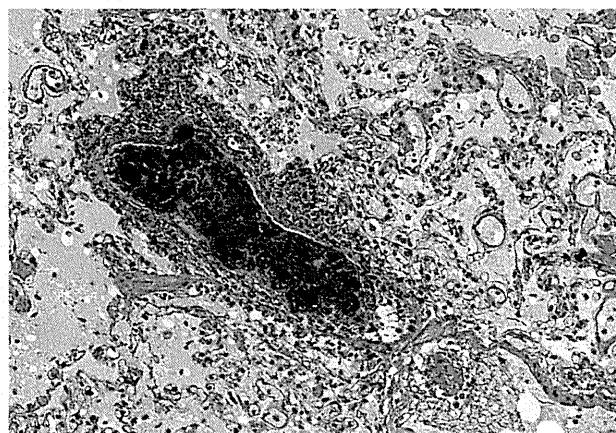


図5. 劇症型黄色ブドウ球菌感染症 (肺の HE 染色). 致命的敗血症の結果、ヘマトキシリンに濃染する球菌が肺動脈に細菌塞栓を形成している. 好中球反応に乏しい.

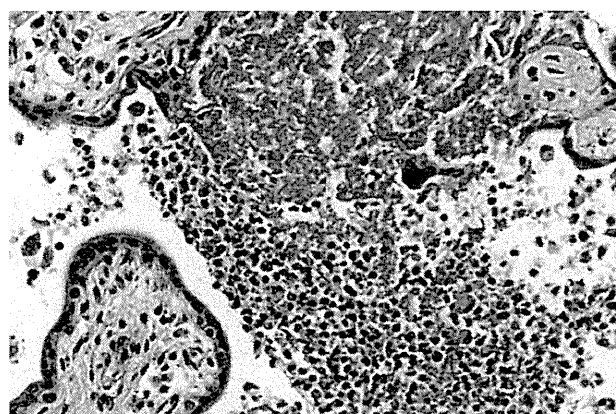


図6. 劇症型肺炎球菌感染症 (胎盤の HE 染色). 満期胎盤に限局性膿瘍が形成されており、敗血症の原因病巣となった.

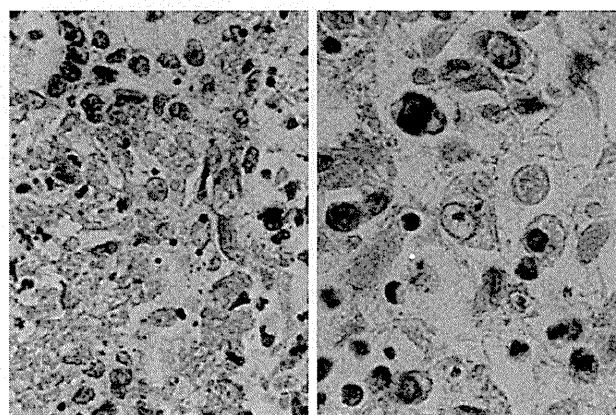


図7. 劇症型肺炎球菌感染症 (免疫染色: 肺炎球菌抗原). 膿瘍病巣部に一致して、肺炎球菌抗原陽性の球菌が観察される. ブドウ球菌・化膿性連鎖球菌抗原は陰性だった.

年に、月経時にタンポンを使用した若い米国女性に TSS が多発した. TSST-1 はスーパー抗原の一種であり、T 細胞受容体に $V\beta 2$ を発現しているすべての T 細胞が一斉に活性化される. その結果、大量のサイトカインが誘発され、生体機能の破綻から多臓器傷害へと進展する. 刺激された CD4 陽性 T 細胞は一過性に増殖した後大部分がアポトーシスにより消失し、生き残った細胞も免疫不応答状態となる. TSS は一種の免疫学的自家中毒状態であり、血球貪食症候群を随伴する⁷⁾. 本例は、TSS 類似の病態を呈した重症 MRSA 感染症だった.

4) 劇症型肺炎球菌感染症

10 年前に脾摘の既往のある 20 代女性が妊娠 10 ヶ月の時点で発熱し、全身性皮疹を生じた. その後、急激にショック状態に陥り、DIC による全身出血斑をきたして全経過 2 日で死亡した. 剖検時、胎盤に小膿瘍を認め (図 6)、同部に肺炎球菌抗原陽性のグラム陽性球菌の感染を伴った (図 7). 子宮内の胎児は死亡した. 剖検肺の培養から α 溶血性連鎖球菌を認めたこととあわせ、胎盤感染を原因と

する劇症型肺炎球菌感染症と最終診断された.

劇症型肺炎球菌感染症は脾摘後の患者にみられやすい致命的病態で、overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) とも称される⁸⁾. 劇症型溶連菌ないし黄色ブドウ球菌感染症と同様に、高サイトカイン血症が顕著である (サイトカインストーム). 通常、四肢の壊疽や肺炎の

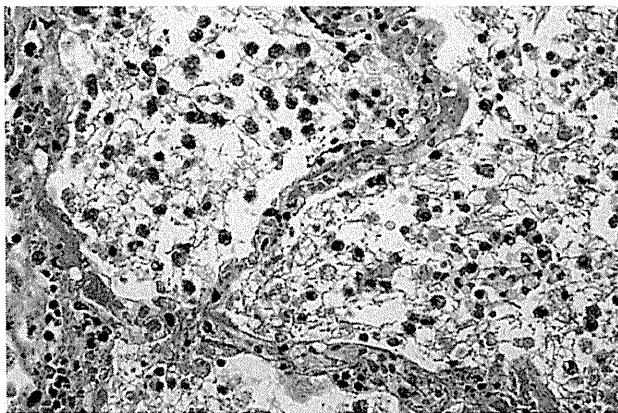


図 8. 肺炎球菌性大葉性肺炎 (HE 染色). 肺胞内に好中球浸潤およびフィブリン析出がびまん性に観察される. 破壊性変化に乏しい.

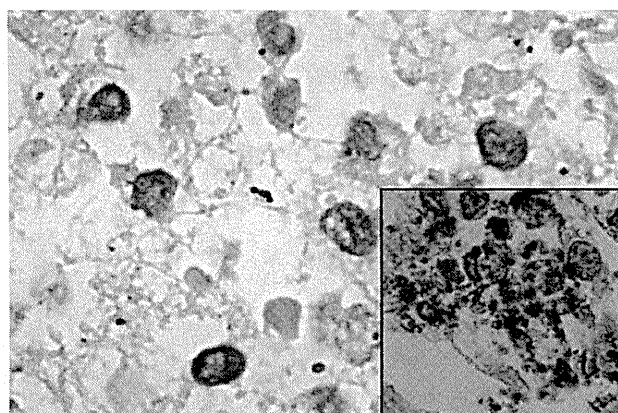


図 9. 肺炎球菌性大葉性肺炎 (Gram 染色, inset: 肺炎球菌抗原). グラム陽性双球菌が好中球の貪食を免れている. 免疫染色で, 肺炎球菌抗原陽性である.

合併はない. 脾摘患者における肺炎球菌ワクチン接種の重要性が強調される. ただし, 脾摘の既往のない患者にも同様の病態を認めうる.

5) 劇症型肺炎球菌性肺炎

図 8, 9 に, 発熱, 咯痰, 呼吸困難で発症し, 全経過 2 日で死亡した 80 代男性例にみられた劇症型肺炎球菌性肺炎を示す. 本市中肺炎では, 両側のほぼ全葉にわたる高度の大葉性肺炎 (lobar pneumonia) を形成していた. 病初期に鉄錆色の咯痰を認め, 培養にて α 溶血を示す肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* が証明された. 肉眼的に, 葉全体がびまん性に灰白色を呈しており, 灰白肝変期に相当した. 組織学的に, 肺胞腔内に高度の好中球浸潤とフィブリン析出がみられ, 主として細胞外にグラム陽性球菌が証明された. 肺組織の基本構造は保たれる. 莢膜を有する肺炎球菌は好中球による貪食を免れる傾向が強い.

肺炎球菌感染による大葉性肺炎は重症の急性肺炎であり, 戦前には若年者の死因として重要な地位を占めた.

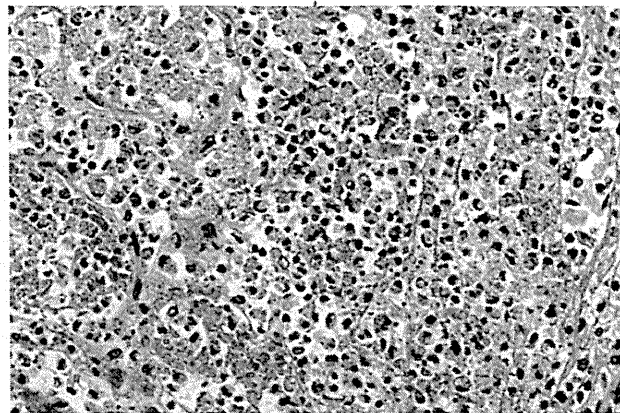


図 10. 新生児レジオネラ肺炎 (HE 染色). マクロファージのびまん性浸潤を認める. 細胞質は泡沫化している (成育医療センター病理, 梅澤明弘博士のご厚意による).

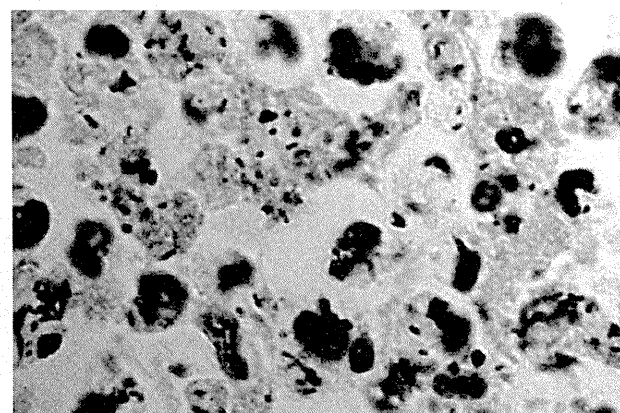


図 11. 新生児レジオネラ肺炎 (Warthin-Starry 染色). 貪食細胞の細胞質内に鍍銀される短桿菌が多数証明される (成育医療センター病理, 梅澤明弘博士のご厚意による).

最近では, 本症に遭遇する頻度は低く, 死亡例の多くは高齢者である. ペニシリン耐性肺炎球菌感染症が問題視されている⁹⁾.

6) レジオネラ肺炎

未熟児に院内感染として生じたレジオネラ肺炎を示す. 剖検時の肺には, 貪食細胞のびまん性浸潤が観察された. 病理医がレジオネラ肺炎の可能性を疑い, Warthin-Starry 鍍銀染色を行ったことが最終診断につながった (図 10, 11). 事後調査で, レジオネラで汚染されたエアロゾルのクベース内への送気を介した感染であることが判明した.

「在郷軍人病」は, グラム陰性小桿菌である *Legionella pneumophila* の経気道感染症である. 胸部エックス線上, 異型肺炎ないし大葉性肺炎の形をとる. 組織学的に, マクロファージおよびフィブリンの肺胞内浸出が特徴である. Warthin-Starry 鍍銀染色あるいは免疫染色によってレジオネラを証明することが確定診断となる¹⁰⁾. 偏性細胞内寄生病原体であるレジオネラの水中での増殖には,

自由生活アメーバ (ネグレリアやアカントアメーバ) が介在する (第 18, 19 項参照). これらアメーバが 42°C 前後の温水を好むため, レジオネラ肺炎患者の多くに発症前の温泉利用歴がある. レジオネラは堆肥でも増殖するため, 庭いじりのあとにも発症する. 24 時間風呂, 加湿器や歯科用水噴射装置の危険性も指摘される. 圧倒的に高齢者が罹患しやすい.

7) ガス壊疽

3 年前から糖尿病歴のある肥満体の 60 代男性が腹痛と嘔気で急性発症. 近医にて急性膵炎と診断されたが, 発症後 12 時間で腹痛が増強し, ショック状態となった. 全経過 35 時間で死亡した. 腹部 CT で, 腫大した膵実質内, 肝内胆管および腹腔内にガス貯留像が確認された. 剖検時, 膵は広範な出血性壊死に陥り, 膵管と総胆管の拡張, 急性胆管炎, 混濁腹水 (200 mL) を伴っていた. 胆嚢内に 1.5 cm 大のビリルビン結石を認めた. 組織学的には, 膵ラ氏島にアミロイド沈着 (II 型糖尿病) を認めるほか, 膵実質 (とくに体尾部) は広範な出血・壊死に陥っていた (図 12). 好中球反応を欠く凝固壊死部には, ガス産生が明らかで, 同部にグラム陽性桿菌が多数増殖していた (図 13). ガス産生性 *Clostridium* 属偏性嫌気性菌による感染性膵炎と診断された.

ガス壊疽は, 嫌気性グラム陽性大型桿菌であるガス壊疽菌 (*Clostridium perfringens*), 別名ウェルシュ菌により引き起こされる創傷感染症である. 他の通性嫌気性菌との混合感染の場合が多い. clostridial myonecrosis と呼ばれる. 数種の外毒素 (とくに, 溶血・壊死作用を示すレシチナーゼ C= α 毒素) と多量のガス産生が特徴的で, いったん軟部組織に感染が広がると予後はきわめて不良である. 通常, 病巣に強い悪臭 (腐肉臭) を伴う. 本例のように外傷と無関係に発生することがあり, 非外傷性ガス壊疽 non-traumatic (spontaneous) gas gangrene と称される. 肝, 小腸, 筋肉を侵しやすい. 基礎疾患に, アルコール中毒, 肝硬変, 糖尿病, 悪性腫瘍, 血液疾患を有することが多い¹⁴⁾.

Clostridium 属細菌以外の細菌でも, 緩徐に進行する軟部組織のガス壊疽が経験される (非クロストリジウム性ガス産生菌感染症). 顕性糖尿病に合併することが多い. ガス産生性大腸菌感染による“気腫性炎症”は, 胆嚢, 胃, 腎, 膈, 膀胱などで報告されている.

8) ジフテリア

急速に進行する呼吸困難で来院した 60 代男性死亡例 (1999 年岐阜) を提示する. 高度の白色偽膜形成により気管内挿管は困難だった. 病理診断に提出された咽頭偽膜は重層扁平上皮粘膜表面に付着する分厚いフィブリン塊で, 偽膜内に Gram 陽性長桿菌が証明された (図 14,

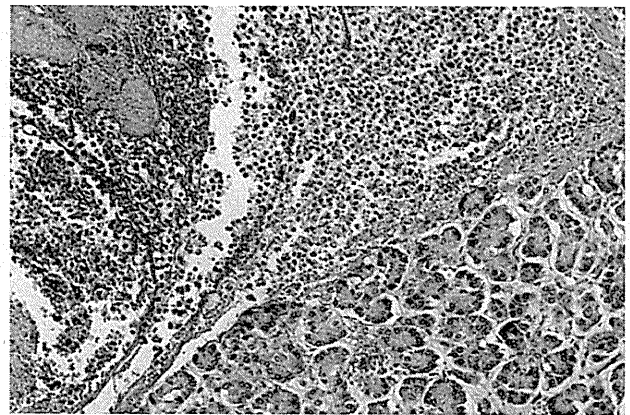


図 12. 急性壊死性膵炎 (HE 染色). 急性出血・壊死性膵炎の組織像である. この部分では好中球反応がめだち, 菌塊は観察されない.

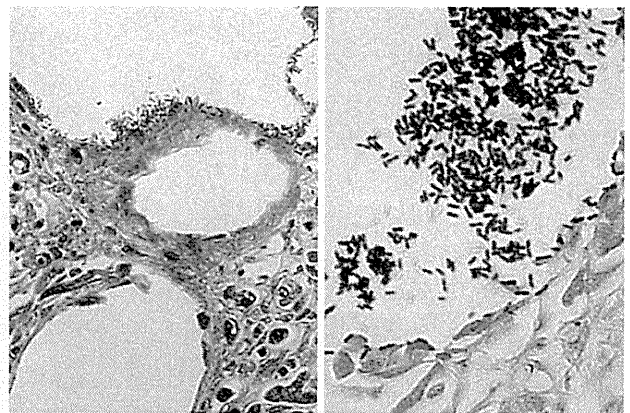


図 13. 急性壊死性膵炎のガス産生部 (左: HE 染色, 右: Gram 染色). ガス空胞内にグラム陽性桿菌の感染が確認できる. この部位では好中球反応はみられない.

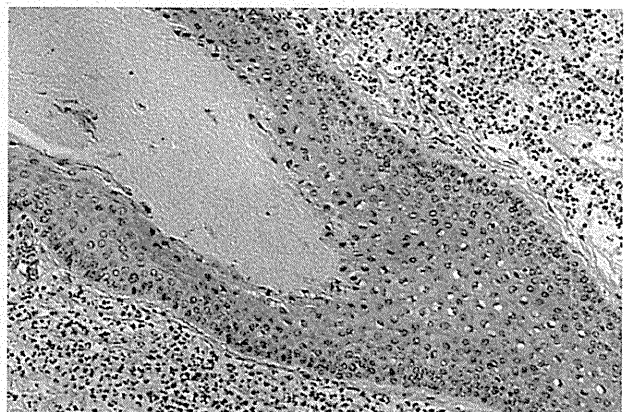


図 14. ジフテリアにおける偽膜形成 (咽頭の HE 染色). 咽頭重層扁平上皮粘膜に接して, 淡好塩基性を示す偽膜が形成されている. 上皮下に中等度の急性炎症反応を伴う.

15). 走査電顕的に, 本菌は鞭毛を欠き, 一側端が棍棒状に膨隆しており, ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) に一致した (図 16). さらに, ジフテリア菌毒素に対する免疫染色と PCR が陽性だった. 本例では培養検索が行われておらず, 病理診断の重要性が示され

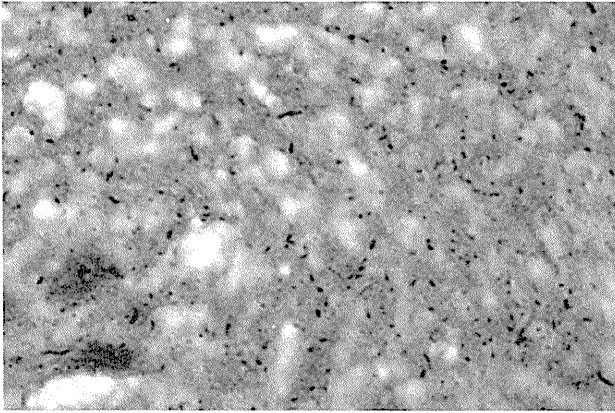


図 15. ジフテリアにおける偽膜形成 (Gram 染色). 咽頭表面の偽膜内にグラム陽性桿菌の断面が多数観察される.

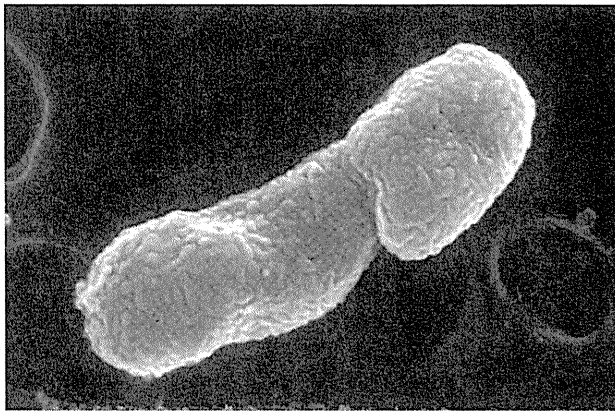


図 16. ジフテリア菌の走査電顕像 (固定液から回収). 鞭毛を欠き、一側端が棍棒状に隆起する (*Corynebacterium* の特徴) (名古屋第一赤病院, 伊藤雅文博士のご厚意による).

た. 直接診断を担当された名古屋第一赤十字病院病理部, 伊藤雅文博士のプロとしてのこだわりを敬意を表したい.

ジフテリア菌は患者の咽頭, 喉頭, 気管, 鼻粘膜, まれに皮膚で局所的に増殖して, 特徴的な厚い偽膜を形成する. ここで産生されるジフテリア毒素が血流に入って, 心筋や運動系脳神経が冒される. 死因は, 偽膜による窒息, 心筋傷害, 横隔神経麻痺である. 治療は抗血清投与につづき. 予防には 3 種混合ワクチンが用いられる. 1990 年以降, 旧ソビエト連邦では予防接種率の低下と社会的混乱が相まって, ジフテリアが流行した¹²⁾.

9) 劇症型髄膜炎菌性髄膜炎

(Waterhouse-Friderichsen 症候群)

30 代女性. 沖縄旅行の翌日から, 高熱とともに意識障害, 眼球運動障害, けいれんが出現したため, 救急車で来院した. 頭部 CT でくも膜下出血を認めた. 来院直後にショック状態となり, 抗生物質療法を施行されることなく, 6 時間後に死亡した. 剖検時, 前頭部を主体とするくも膜下出血とともに, 高度の化膿性髄膜炎が観察された (図 17 左). 出血は炎症および出血傾向による二次変化と

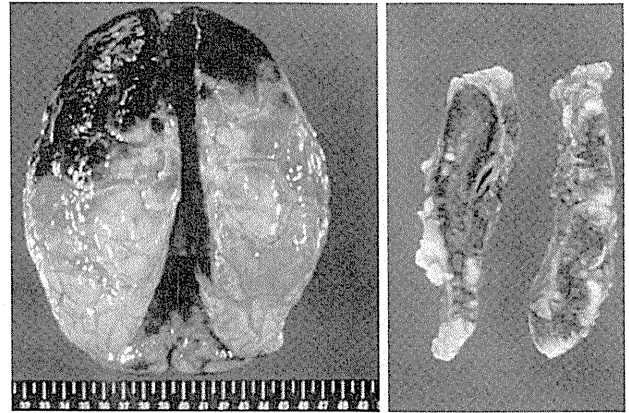


図 17. 髄膜炎菌性髄膜炎 (左) と両側性副腎出血 (右). 出血化膿性髄膜炎に伴う高度の副腎出血による急性副腎不全は Waterhouse-Friderichsen 症候群と称される.

みなされた. 両側副腎には高度の出血を認めた (図 17 右). 本例におけるショックおよび DIC は, 急性副腎不全による Waterhouse-Friderichsen 症候群による病態と判断された.

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*, *Meningococcus*) による急性化膿性髄膜炎, すなわち髄膜炎菌性髄膜炎は重症化しやすく, 流行性脳脊髄膜炎の名称で長く法定伝染病として取り扱われてきた. 現在は五類感染症に再分類されている. 感染は, 患者あるいは健康保菌者 (咽頭粘膜に保菌) からの飛沫感染による. 患者の同居人が髄膜炎に進展する危険性は 500~4,000 倍とされるため, リファンピシンの予防投薬が行われる. 治療薬の第一選択はペニシリン G である. 診断には髄液沈渣のグラム染色標本でグラム陰性双球菌を検索する. 通常, 菌量は少ない. 菌血症を伴うことが多いので, 培養は髄液と血液から行う. 迅速診断のためにラテックス凝集反応が用いられる¹³⁾.

髄膜炎菌はきわめてナイーブな細菌であり, 乾燥や低温暴露で容易に死滅する. 髄液培養の際は, 採取した検体を人肌に暖めながら速やかに検査室に運ぶべきである. 本例では, 剖検時の髄液から髄膜炎菌は培養されなかった. 死後時間の経過した遺体から本菌が培養される確率は低い. しかし, このことは, 剖検時のバイオハザード対策をゆるめる言い訳にならない. 幸いにも, 剖検執刀者・介助者は剖検後に異常を訴えなかった.

10) 腸管出血性大腸菌感染症

1996 年夏に大阪堺市で集団発生した腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC) 感染症である. 大腸菌の血清型は O-157, H7 だった. 幼稚園女児の死亡例における大腸の肉眼所見を示す (図 18). 組織学的に, 出血性びらんが高度だった. 本菌による感染はヒト→ヒトの二次感染を生じる「伝染病」である (法的には「三類感染症」). 小児における溶血性尿毒症症候群 (hemorrhagic uremic syndrome: HUS) および脳症の

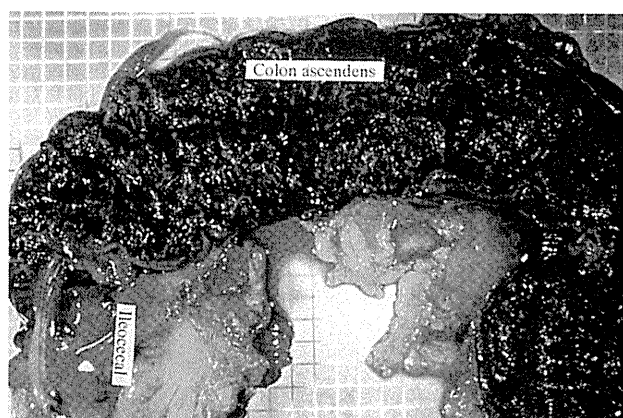


図 18. 腸管出血性大腸菌 O-157, H7 感染症 (小児死亡例の肉眼所見). 著しい出血性病変が全結腸に観察される (Raffles Japanese Clinic, 永山憲市博士のご厚意による).

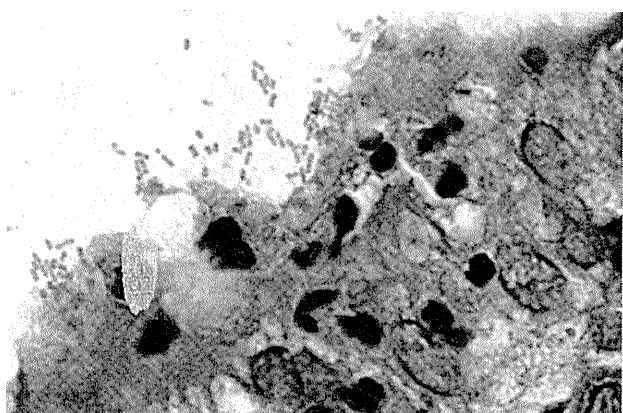


図 19. 大腸生検で診断された腸管出血性大腸菌 O-157, H7 感染症 (HE 染色高倍率). 大腸粘膜表層にヘマトキシリンに染色する桿菌が付着し, 腸管付着性大腸菌が推定される。

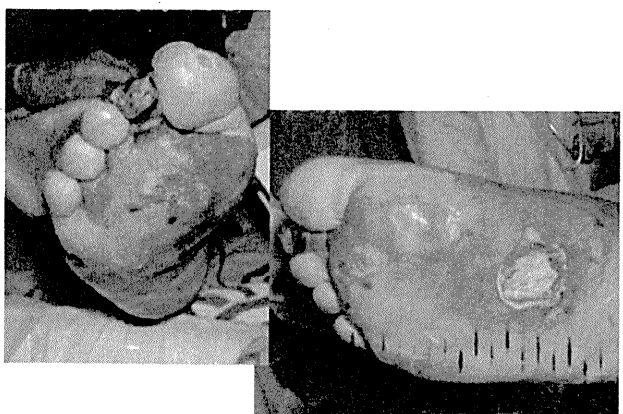


図 20. 糖尿病性末梢神経障害による高度の火傷と壊死性筋膜炎の随伴。知覚消失, 循環障害, 易感染性によって, 感染が重症化した。第 2 趾には乾性壊疽を伴っている。

続発が厄介な合併症である。本症例は, 脳症が原因で死亡した。

腸管出血性大腸菌は, 食中毒菌に属する下痢原性大腸菌 (diarrheogenic *E. coli*) の 1 つである。ペロ毒素 Verotoxin (志賀毒素 Shiga toxin) 産生性であり, ペロ

毒素産生性大腸菌 (VTEC) とも称される。血清型として, O-157, H7 が最も有名である。本菌の産生するペロ毒素は赤痢菌と同一で, 血管内皮や尿管上皮を傷害する¹⁴⁾。

感染性腸炎 (20 代女性例) の内視鏡生検に, 図 19 のような, 腸管表面に付着しつつ増殖するグラム陰性桿菌が観察されることがある。粘膜固有層には炎症細胞浸潤が目立つが, 潰瘍形成はみられない。病原性大腸菌の一種である腸管付着性大腸菌感染症とみなされ, 培養によって腸管出血性大腸菌感染症 (O-157, H7) が確定された。感染性大腸炎が疑われる生検材料では, 注意深い顕微鏡観察により, 迅速かつ正確な病理診断が可能となる。

11) 糖尿病に伴う劇症型壊死性筋膜炎

コントロール不良の糖尿病による末梢神経障害 (知覚障害) と足趾の壊疽を有する 60 代男性が, 冬季にファンヒーターで足を温めていた。知覚欠如の結果, 重症の火傷となり, 足底部に深い潰瘍が形成された。感染が下肢の軟部組織に及ぶ結果, 高度の炎症性浮腫を伴う壊死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis) の状態となった (図 20)。高熱と意識障害を認め, 敗血症状態を呈して, 救命救急外来に搬送された。緊急で膝下レベルでの切断が施行され, かりうじて救命された。

壊死性筋膜炎は A 群 β 溶連菌あるいは黄色ブドウ球菌による深部感染症の一型であり, 皮膚の紅斑が急速に広がる。壊死性筋膜炎は下肢に多く生じ, 筋膜に沿った壊疽によって, 痛みを伴わない皮膚潰瘍に至る。外科的処置 (筋膜切開) を行わないと toxic shock-like syndrome でしばしば致死的となる¹⁵⁾。

12) 糖尿病に続発した致死性鼻脳型ムコル症

図 21 に, 高血糖状態が持続するコントロール不良の糖尿病患者に随伴した致死性鼻脳型ムコル症 (mucormycosis) による顔面と脳の病変を提示する: 片側性の顔面腫脹に始まり, 髄膜炎を併発して死に至った。

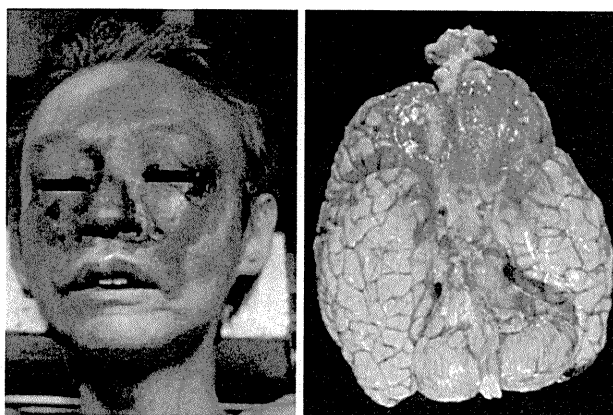


図 21. 重症糖尿病に随伴した鼻脳型ムコル症 (左: 顔面, 右: 脳底部)。副鼻腔から血管内に入ってきたムコル菌が, 鼻腔から脳底部に高度の循環障害をもたらした。

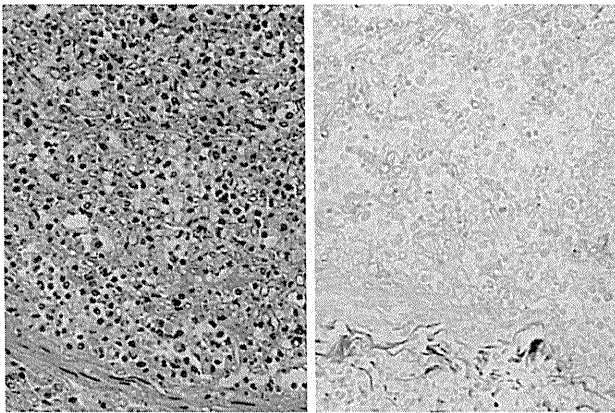


図 22. 鼻脳型ムコール症における感染性塞栓 (左: HE 染色, 右: Grocott 染色). 動脈枝内腔に, HE・Grocott 染色ともに染色性の悪い幅広菌糸の増殖が観察される.

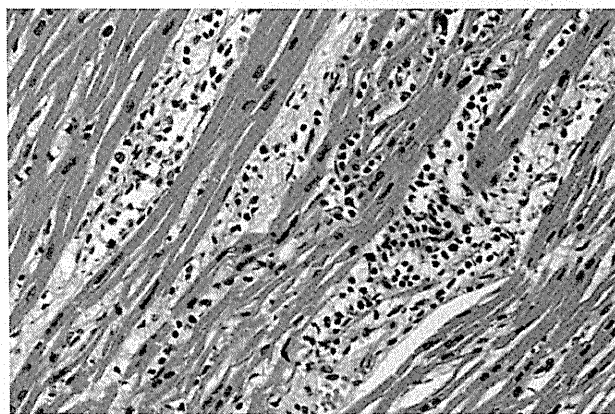


図 23. サイトメガロウイルス性心筋炎 (HE 染色). 4 ヶ月男児の突然死例で, 心筋の巣状壊死と同部のリンパ球浸潤を散在性に認める. 核内封入体は明瞭でない.

本例では, 鼻腔, 眼球および前頭葉下面が著しい出血性壊死に陥っていた. 糖尿病に伴う好中球機能不全によってもたらされた日和見感染症だった. 組織学的に, 好塩基性に乏しく, 内部が中空状にみえる太い菌糸が動脈腔内で増殖している. 菌糸に隔壁 (septum) を認めず, 分岐角度が不規則で, しばしば 90° 以上の分岐角を示す. Grocott 染色や PAS 染色は陽性だが, その染色性が弱い点が特徴である (図 22).

ムコール菌症は接合菌属 (*Zygomycetes*) による真菌症の総称で, 接合菌症 (*zygomycosis*) とも称される. ヒトに感染するのは *Mucor ramosissimus*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus oryzae* など 11 種 8 科知られている. 臨床病型としては, 皮膚型, 皮下型, 全身型, 鼻脳型の 4 種がある. これらの真菌は土壌や食品に広く生息する雑菌 (ケカビ類) で, 抵抗力減弱状態で感染が成立する. 白血球や大量ステロイド治療に続発する全身感染症の頻度が高い. 鼻脳型ムコール菌症は重症糖尿病に合併する. 鉄キレート剤使用中の腎透析患者もリスクが高い¹⁶⁾. 空気中の胞子を吸入して, 副鼻腔や肺に感染が生じる. ム

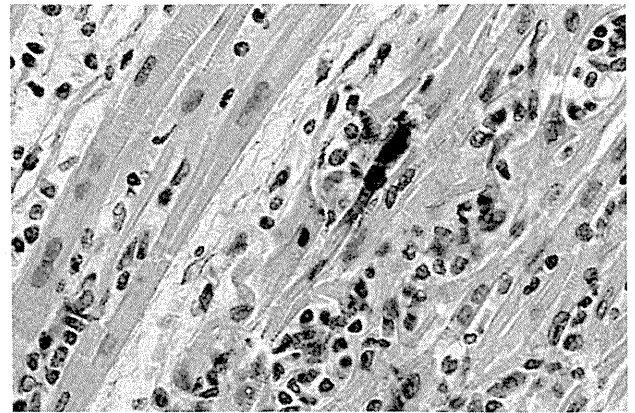


図 24. サイトメガロウイルス性心筋炎 (免疫染色). 抗 CMV 抗体を用いた免疫染色により, 炎症局所における CMV 感染が明瞭に示されている.

コールは血管親和性が高く, 真菌性塞栓を形成して諸臓器に出血性梗塞をもたらす. 肺では, 葉を越えて融合する大きく硬い出血性梗塞が観察される. 真菌性塞栓による心筋梗塞や脳梗塞が死因となる. 心臓内腔に硬い血栓状の菌塊を認めることもある. 本菌は培養されにくく, たとえ菌塊自体を培養に提出しても陰性となる場合がある.

13) 劇症型ウイルス性心筋炎

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染による心筋炎の乳児男児例を提示する. 正常分娩 (41 週) で生まれ, 3 ヶ月検診でも異常なかったが, 4 ヶ月目に突然死した (法医解剖例). CMV 感染は肺 (とくに気管支周囲) および心筋にみられ, 単核球浸潤を伴っていた (図 23). 本例の心筋病変には典型的な巨細胞封入体は観察されず, 免疫染色ならびに *in situ* hybridization (ISH) 法によって CMV 感染が確定された (図 24).

急性重症心筋炎の原因はウイルス感染が多い. B 群コクサッキーウイルス (とくに B4 型) の頻度が高い. 乳児期に生じやすいが, 成人例もある. 組織・体液からのウイルス分離は難しいため, 血清診断 (ウイルス抗体価の測定) が用いられる. 確定診断には, 発症直後と発症 2 週以降のペア血清で, 中和抗体価に 4 倍以上の変動の確認が求められる. しかし, 剖検で経験されるウイルス性心筋炎 (劇症型) の大部分は急性期例である. 肉眼的に, 心臓は重量増加と内腔拡張がみられ, 硬度は軟で, 心内膜や心外膜に出血斑を認める. 組織学的に, 小範囲の心筋壊死巣が多発し, 浮腫状を呈する間質へリンパ球・組織球を主体とする単核球が浸潤する¹⁷⁾. 図 25 に, B 型インフルエンザウイルスによる劇症型心筋炎の組織所見を示す. この例ではインフルエンザ症状は軽く, 急性心不全によって急死した. 小壊死巣周囲の炎症細胞浸潤はいまだ軽微に留まっている.

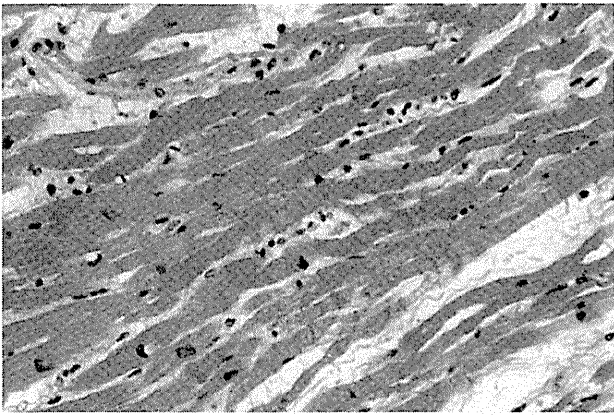


図 25. B型インフルエンザウイルス感染による急性劇症型心筋炎 (HE 染色). 超急性期に死亡したため, 心筋壊死部に炎症反応が乏しい. 気管支粘膜にウイルス抗原陽性だった.

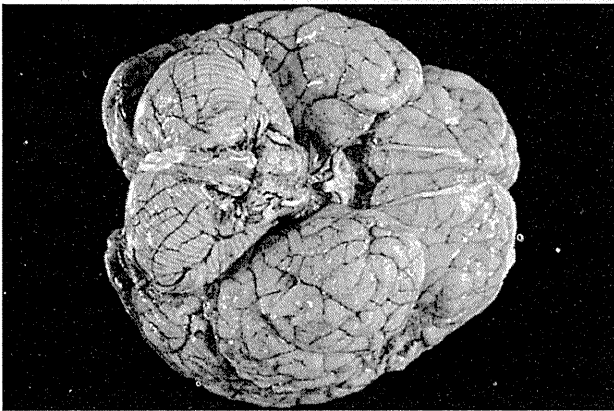


図 26. ライ症候群における脳腫脹. インフルエンザ脳症に対する解熱剤の使用が6歳女児に著しい脳腫脹, そして意識障害・けいれんをもたらした.

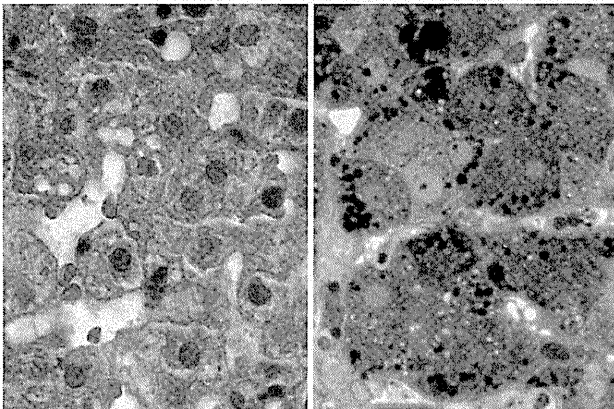


図 27. ライ症候群における小滴性脂肪肝 (左: HE 染色, 右: 厚切り切片のトルイジン青染色). ミトコンドリア傷害によって肝細胞に生じた小型脂肪滴が空胞状に観察される.

14) インフルエンザ脳症とライ症候群

6歳女児がA型インフルエンザに罹患した. 高熱が続く, 意識がもうろうとしてきたため, 家族によって解熱剤 (ボルタレン) が座薬投与された. 翌日, 再度高熱, けいれんと進行性意識障害が生じ, 肝機能障害を併発して4

日目に死亡した. 剖検時, 脳は著しく腫脹し (図 26), 肝臓は微小滴性脂肪肝によって柔らかく腫大していた (図 27). ライ症候群 (Reye syndrome) に相当する病態である.

季節性インフルエンザに罹患する学齢期小児は年間50~100万人とされ, そのうちの数百人が脳症に至る. 5歳ごろまでの乳幼児に多く, 発症から数日で悪化し, 発熱やけいれん, 幻覚・幻聴が現れる. 死亡率は3割前後で, 身体障害やてんかん, 学習障害などの後遺症が残ることも少なくない. インフルエンザ脳症の治療に非ステロイド系消炎剤のジクロフェナクナトリウム (商品名: ボルタレン) やメフェナム酸 (商品名: ポンタール) を使うと死亡率が高まることが知られている. ライ症候群はインフルエンザや水痘の高熱に対してアスピリンを投与された小児に生じる致死病的病態が典型的であり, 急性肝機能障害と脳浮腫によるけいれん・意識障害をきたす. 脂質過酸化反応によるミトコンドリア傷害が本態とされている¹⁸⁾.

高齢者や小児, 糖尿病患者, 血液透析患者などのハイリスク群では, 季節性インフルエンザが致死的となることがある. 細菌性肺炎の続発とともに, 脳症, 心筋炎が死因となる. インフルエンザワクチンの接種は, とくにハイリスク群に対して意義がある. 不活化ワクチンは発症そのものを防げないものの, 重症化を阻止できる. 医療者も積極的にワクチン接種を受けて, 患者へのウイルス媒介者とならないようにする心掛けが大切である.

15) 新型インフルエンザとびまん性肺胞傷害

特発性心筋症を罹患する30代男性が2009年9月に新型 (豚) インフルエンザ (H1N1) に罹患した. 急激に進行する呼吸不全を来し, 全経過8日で死亡した. 胸部エックス線上, 肺野はびまん性浸潤影を呈していた. 剖検時, 肺はびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) の所見を呈し, 硝子膜形成, II型肺胞上皮腫大, 肺胞マクロファージの析出, 肺胞内出血を認めた (図 28). 細菌性肺炎の続発はみられなかった. A型インフルエンザウイルスのコア蛋白に対する抗体で染色すると, II型肺胞上皮の細胞質と核内にウイルス抗原が多数観察された (図 29). 気管支上皮では細胞質に限って陽性所見を認めた. ウイルス性肺炎の所見だった. II型肺胞上皮への感染は, 季節性インフルエンザではまず認められない所見である.

インフルエンザウイルスはエンベロープを有する一本鎖RNAウイルスであり, A型ウイルスは, エンベロープの表面抗原である赤血球凝集素 (HA) およびノイラミニダーゼ (NA) の抗原性によって多種の亜型に分けられる. トリ, とくに水禽はこれらすべての亜型を保有する. 1997年に香港で発生したA型H5N1ウイルスはニワ

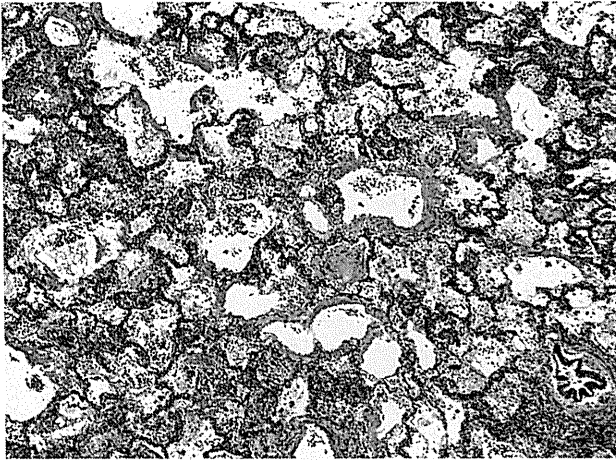


図 28. 新型(豚)インフルエンザ A 型 (H1N1) によるびまん性肺胞傷害 (HE 染色). 硝子膜形成, II 型肺胞上皮腫大, 肺胞マクロファージの動員, うっ血水腫が観察される.

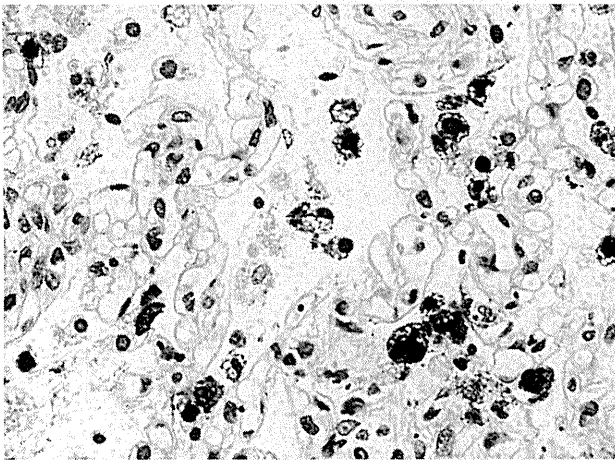


図 29. 新型(豚)インフルエンザ A 型 (H1N1) によるウイルス性肺炎 (免疫染色). 腫大した肺胞上皮の細胞質ならびに核内に A 型ウイルス抗原が陽性を呈している.

トリの保有する強毒のトリウイルスのヒトへの交差感染だった。2009 年, メキシコに端を発した新型(豚)インフルエンザは, 感染力が高く, 世界的なパンデミックに至り, 日本でも多数の感染者がでた。日本での死亡率は低かったが, 死亡例ではほぼ例外なく, びまん性肺胞傷害を呈した¹⁹⁾。

16) 日本脳炎

昭和 30 年代の夏, 東京で死亡した 5 歳男児の日本脳炎 (Japanese encephalitis) 剖検例を提示する。当時, 日本脳炎死亡者の大部分は免疫のない小児だった。

コガタアカイエカによって媒介される日本脳炎ウイルスは, 黄熱病ウイルス, デング熱ウイルスとともに, Arbovirus (arthropod-borne virus) 科の Flavivirus に分類される節足動物媒介性ウイルスである。ブタが日本脳炎ウイルスの非症候性キャリアとなる。最近では, 西日本を中心に少数例の発生が夏季にみられるに過ぎな

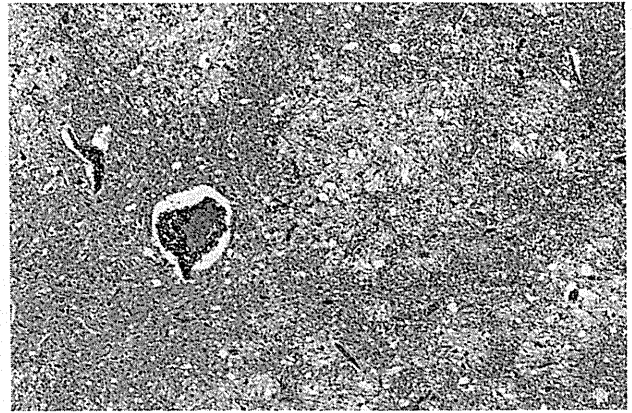


図 30. 日本脳炎の低倍率組織像 (HE 染色). つよい炎症性浮腫により, 大脳皮質はスポンジ状の淡明化壊死を伴っている。血管壁に単核球浸潤が観察される。

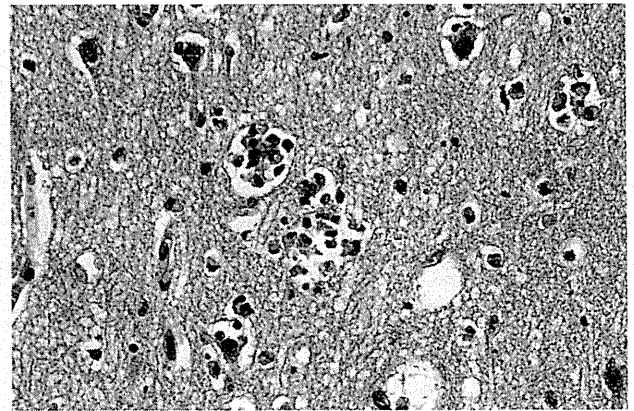


図 31. 日本脳炎の高倍率組織像 (HE 染色). 神経細胞を中心としたミクログリアの集簇 (neuronophagia) が特徴的である。封入体形成はみられない。

いが, インドから東南アジア諸国では現在でも社会的問題であり続けている。発症率は低いものの, 致死率は 20~50% と高く, 生存者の半数も精神・神経障害を残すやっかいな急性脳炎である。

組織学的特徴は, セントルイス脳炎, 西ナイル脳炎, ロシア春夏脳炎 (マダニ媒介性脳炎) といった他のウイルス性脳炎と基本的に同一で, 脳全体をつよいうっ血水腫に加えて, neuronophagia を伴う神経細胞壊死, 血管周囲性のリンパ球・組織球浸潤, microglial nodule の形成, 髄膜の慢性炎症所見が観察される (図 30, 31)。大脳皮質, 視床, 基底核がとくにつよく冒される。これら部位の限局性淡明化壊死巣は, 日本脳炎に比較的特異的な組織所見とされている。封入体形成はみられない²⁰⁾。

17) 脳性マラリア

図 32 に, 脳症で死亡した熱帯熱マラリア剖検例の末梢血所見を示す。赤血球の多くに輪状体が感染していた。患者はサファリ専門の日本人カメラマンで, 感染はケニアで生じた。帰国後, 発熱, 黄疸, 意識障害で来院し, 半日

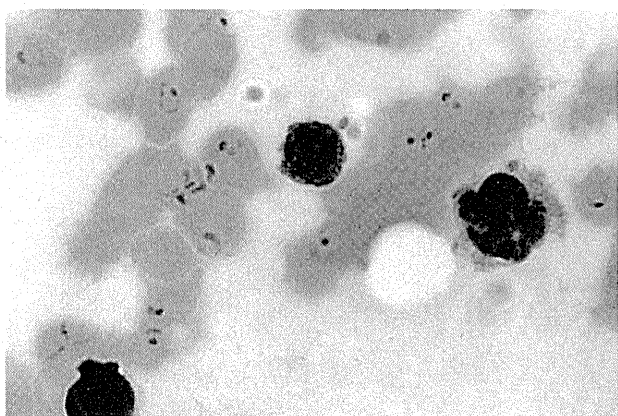


図 32. 熱帯熱マラリアの末梢血塗抹所見 (May-Giemsa 染色). 多くの赤血球に輪状体が感染している. また, 一つの赤血球に複数の輪状体が観察される.

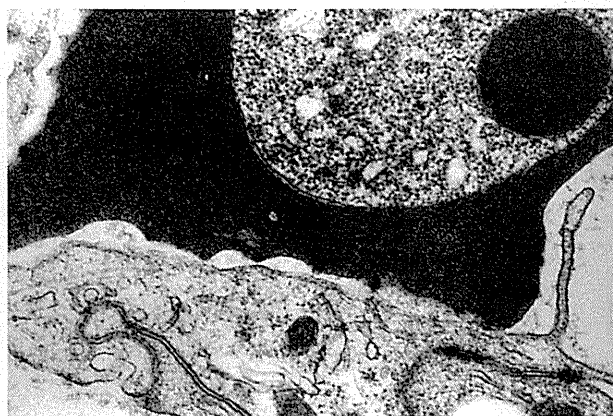


図 35. 脳性マラリアにおける“繁殖体”感染赤血球 (電顕). 細胞表面に knob と称される小突起が形成され, 同部に発現する接着分子が感染赤血球の血管内皮接着を促進する.

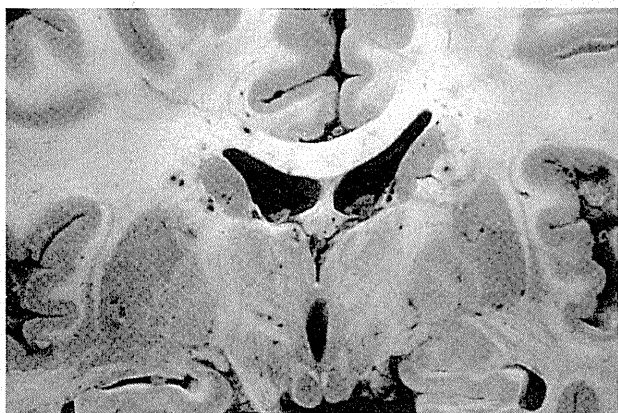


図 33. 脳性マラリアの肉眼所見 (ホルマリン固定後の大脳前額断面). 脳は全体に褐色調の色調が増している. 白質や基底核を中心に多数の点状出血が観察される.

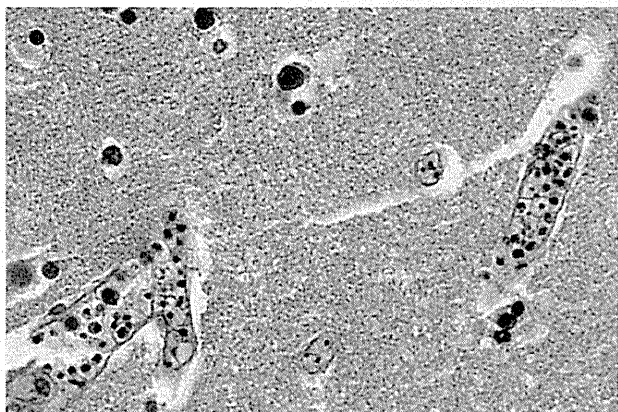


図 34. 脳性マラリアの組織像 (大脳半球の HE 染色). 毛細血管内に, 黒色のマラリア色素が沈着する赤血球が充満している.

の急激な経過で死亡した. 脳の断面は淡い黒色調を呈し, 点状出血が散見される (図 33). 組織学的には, 脳の毛細血管内にマラリア色素を有する赤血球のうっ滞がめだつ (図 34). 感染赤血球の膜表面に認められる knob (電子密度の高い小突起) に細胞接着分子が強発現し, 血管内皮

細胞膜上の受容体 (CD36, ICAM-I など) と接着することを通して毛細血管閉塞を惹起するのが「脳性マラリア (cerebral malaria)」(悪性マラリア) の本態である (図 35). Knob は, 熱帯熱マラリア原虫が輪状体から繁殖体や分裂体へと変化すると生じる. これらはすべて血管内皮にトラップされて, 末梢血へは出現しない. 局所循環不全が諸臓器に生じ, 急性腎不全, 心不全, 肺水腫, 消化管出血などをもたらす場合がある²¹⁾.

マラリアは, ハマダラカによって媒介される熱帯・亜熱帯性疾患であり, 高熱発作, 貧血, 脾腫が三主徴である. マラリア患者は毎年世界で 3~5 億人を数え, 死者は 200 万人を超える. 患者の半数と死者の多くは 5 歳未満の幼児である. 病原体は, 孢子虫類に属するプラスモジウム属原虫で, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* および *P. ovale* の 4 種がヒトを終宿主とする. それぞれ, 熱帯熱マラリア, 三日熱マラリア, 四日熱マラリアおよび卵型マラリアを引き起こす. 死亡例の多くは熱帯熱マラリアによる. クロロキシン耐性熱帯熱マラリア原虫がその流行地域を拡大しつつある.

18) ネグレリア性劇症型髄膜脳炎

夏に滝壺に飛び込んだ 7 日後に頭痛と意識障害をきたした 20 代女性例 (九州在住) を提示する. 脳病変は抗菌剤治療に反応せず進行性で, 発症 6 日目に死亡した. 剖検時, 急性化膿性髄膜炎および大脳皮質の急性出血性壊死性炎症を認めた. 嗅球の出血・壊死性病変がとくにめだつた. 組織学的には, 7~15 μm 大のアメーバ虫体が Virchow-Robin 腔を主体に見いだされた. 胞体は空胞状で, 2~3 μm 大の円形核の中央に好酸性で大型のカリオソームが観察された (図 36). 広い細胞質には多数の食空胞がみられた. 嚢子形成はない.

原発性アメーバ性髄膜脳炎 (primary amebic meningoencephalitis) は, *Naegleria fowleri* が原因で

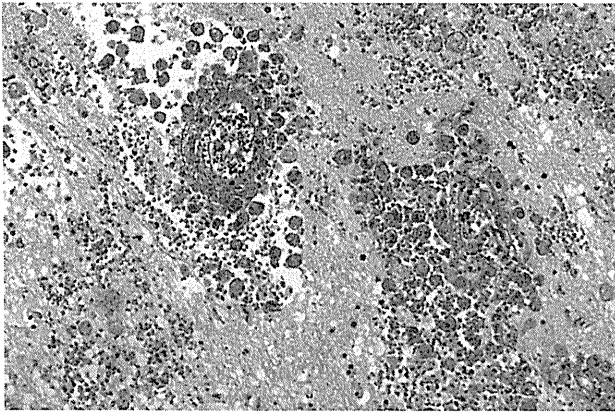


図 36. ネグレリア性髄膜炎の組織像 (HE 染色). Virchow-Robin 腔に好酸性空胞状細胞質と好酸性カリオソームを有するアメーバ栄養型が集簇する. 嚢子形成なし. 出血を伴う.

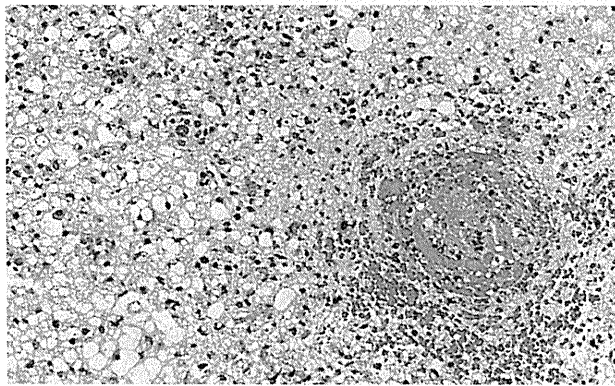


図 37. アカントアメーバ脳炎の組織像 (HE 染色). 肝硬変症に伴う日和見感染であり, 小血管周囲性出血, 空胞化とグリオーシスが認められる. 脳実質内に原虫体が分布している.

ある. 温水中での水泳, とくに飛び込みにより, アメーバ栄養体が鼻粘膜から侵入し, 病変がクモ膜下腔から Virchow-Robin 腔に沿って血管周囲性に皮質内へと広がる (この自由生活性アメーバは温水中に広く分布する). 感染は健康人に生じ, 小児あるいは若年成人に多い. 臨床経過はきわめて劇症で, 多くは 1 週間程度で死に至る²²⁾.

19) アカントアメーバ脳炎

アルコール性肝硬変患者 (60 代男性) に観察されたアカントアメーバ脳炎を提示する. 左片麻痺が次第に悪化するため, 減圧開頭術と脳生検が施行された. CT で, 右半球に多発性低吸収域と脳腫脹を認めた. 多発性脳出血を続発して全経過 2 ヶ月で死亡した. 血清 HIV 抗体は陰性だった. 生検脳組織には血管周囲性に慢性炎症所見がめだち, 血管周囲性に栄養体と嚢子が観察された (図 37). 患者本人の血清 (500 倍希釈) を用いた酵素抗体法間接法で, 原虫体に一致した陽性像を得た (図 38). *Acanthamoeba culbertsoni* マウス抗血清でも陽性だったが, *A. polyphaga* 抗血清, *A. castellanii* モノクロー

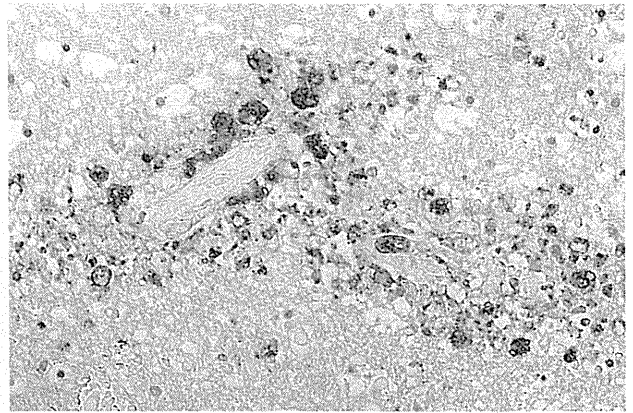


図 38. アカントアメーバ脳炎 (患者血清を用いた免疫染色). 患者自身の血清中に含まれる抗病原体抗体によって, 感染アメーバ原虫が特異的に染色されている.

ナル抗体 4 種では陰性だった. 血清抗体価も *A. culbertsoni* に対してのみ高値だった. 以上より, *A. culbertsoni* による日和見脳炎が確定された²³⁾²⁴⁾.

アカントアメーバ類による中枢神経系感染症として肉芽腫性アメーバ性脳炎が知られる. アカントアメーバはネグレリアよりも増殖速度が遅いため, 慢性肉芽腫性炎症反応が生じる. エイズなどの免疫不全状態患者に日和見感染症として発生しやすい. 嚢子の気道内吸引あるいは皮膚への感染から血行性に脳炎が生じ, 髄膜炎が続発する (健康人の鼻粘膜から侵入するネグレリアと対照的). ネグレリアと異なり, 本症では栄養体と嚢子がともに組織内に観察される. 栄養体は単核で, 一見マクロファージに類似する. 核中央部の大型 karyosome が特徴的である. 嚢子は外壁がトゲ状に波打って見える (命名の由来)²⁵⁾.

20) 内臓リーシュマニア症

4 年間インド在住, その後 1 年間オーストラリアに滞在した 30 代男性が, 頭痛, 高熱, 血小板減少 (DIC), 肝機能障害を訴えて来院した. 肝生検では肝実質に類上皮細胞

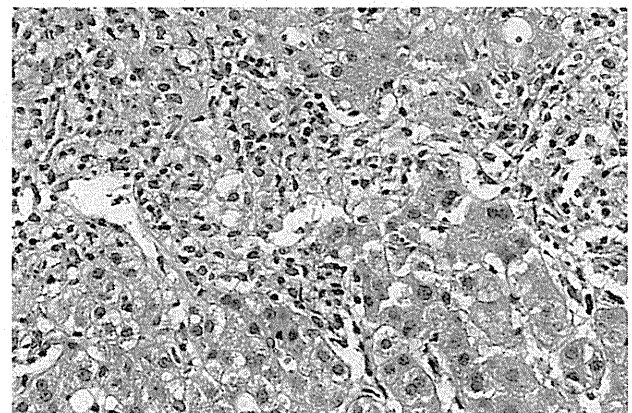


図 39. 内臓リーシュマニア症における肝生検 (HE 染色). 肝内に類上皮細胞小肉芽腫が形成されている. インドで感染した Kala Azar の所見として矛盾しない.

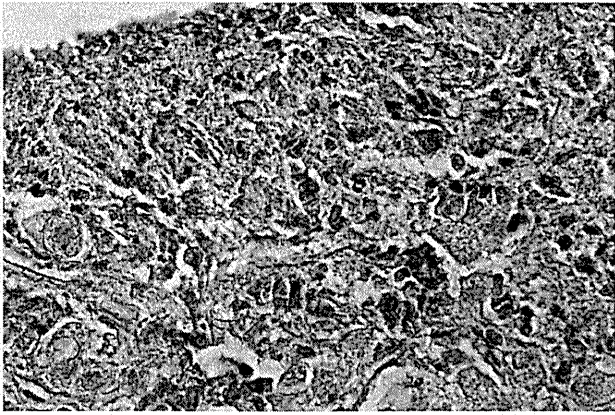


図 40. 内臓リーシュマニア症 (患者血清を用いた免疫染色). 患者自身の血清の抗病原体抗体によって, マクロファージに貪食された原虫体が小肉芽腫に一致して染めだされる.

胞肉芽腫が形成され (図 39), 組織学的に Q 熱, ブルセラ症, 非結核性抗酸菌症が疑われた. 血清抗体価の検討で内臓型リーシュマニア症 (Kala Azar) と診断された. 患者自身の希釈血清 (500 倍希釈) を利用した酵素抗体法間接法で, マクロファージに貪食されるリーシュマニア原虫に一致した陽性所見が観察され, 組織学的に内臓型リーシュマニア症と最終診断された (図 40)²⁴⁾.

内臓型リーシュマニア症は熱帯～亜熱帯に広く分布する *Leishmania donovani* complex による予後不良の輸入感染症である. 感染は肝, 脾, 骨髄など全身のマクロファージに生じ, 細胞質内に Leishman-Donovan 小体 ($4 \times 3 \mu\text{m}$ 大, 球形～長楕円形の原虫体) が観察される. 発熱, 肝脾腫, リンパ節腫大, 浮腫, 皮膚色素沈着, 下痢や汎血球減少症 (脾機能亢進症) を伴う. 免疫複合体沈着による腎糸球体病変を伴うこともある²⁵⁾. インド型, 東アフリカ型, 地中海・中央アジア型, アメリカ型の 4 型がある. インド型 (本例) はヒトのみが宿主であり, 致死率が高い. 東アフリカでは齧歯類が保虫宿主で, ヒトには急性劇症型発症が多い. ユーラシア大陸と中南米ではイヌが保虫宿主であり, 小児に亜急性～慢性の病態が成立しやすい. 病原体の名称は, インド型・東アフリカ型を *L. donovani*, 地中海・中央アジア型を *L. infantum*, アメリカ型を *L. chagasi* と呼び分ける.

ま と め

症例提示の形で劇症型感染症の病理を提示した. 詳細な病歴聴取や適切な検査が感染症の診断に重要であることは言うまでもないが, それがままならないのが今回紹介したような急性感染症の病態であることもまた事実である. したがって, 病理解剖ないし法理解剖での適切な診断が求められることが少なくない. そこでは, 解剖医あるいは解剖介助者に対するバイオハザード対策が厳しく求められる. 入院歴のある患者の場合, 医療事故と紛

らわしい病態を示すことがあり, 迅速かつ適切な診断が要求される. まず, 疑うことが診断の第一歩である. そして, 病原体同定のために適切な方法論の選択が必要となる.

劇症型感染症に対する正しい解剖診断は, “死者に優しい医療” につながるのみでなく, これら感染症の脅威から社会を守る “社会の安全維持” に欠くことができない. 解剖医の腕の見せどころでもある. プロフェッショナルな解剖医に密かな期待が集まっていると考えるべきである.

文 献

- 1) 堤 寛. 感染症病理アトラス. 東京; 文光堂, 2000. (全 349 ページ). (復刻版あり)
- 2) Tsutsumi Y. Pathology of infectious diseases (CD-ROM: web page in English). <http://info.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/>
- 3) 大江健二. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. 新興再興感染症 (山口恵三編). 東京; 日本医事新報社, 1997. pp. 66-71.
- 4) 大國壽士, 留目優子, 渡邊ユキノ. レンサ球菌性毒素性ショック症候群. 知っておきたい現代感染症事情 1 (中山宏明, 多田 功, 南嶋洋一編). 東京; 医歯薬出版, 1999. pp. 16-23.
- 5) Hally RJ, Rubin RA, Fraimow HS, *et al.* Fatal *Vibrio parahaemolyticus* septicemia in a patient with cirrhosis. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 1257-60.
- 6) 篠田純男. ビブリオ・バルニフィカス感染症. 毒素産生菌とその感染症 (竹田美文, 本田武司編), 大阪; 医薬ジャーナル社, 1998, pp. 193-201.
- 7) 五十嵐英夫. ブドウ球菌感染症 (toxic shock syndrome を含む). 毒素産生菌とその感染症 (竹田美文, 本田武司編). 大阪; 医薬ジャーナル, 1998. pp. 28-44.
- 8) Waghorn DJ, Mayon-White RT. A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: Is current guideline for asplenic individuals being followed? *J Infect* 1997; **35**: 289-94.
- 9) 朝野和典. 薬剤耐性肺炎球菌の臨床的意義と対策. 肺炎. 化学療法の領域 1998; **14**: 1360-4.
- 10) 館田一博, 山口恵三. レジオネラ肺炎. 新興再興感染症 (山口恵三編). 東京; 日本医事新報社, 1997. pp. 6-13.
- 11) 西出和幸, 杉本 侃. ガス産生性感染症 (ガス壊疽). 救急医学 1986; **10**: 1457-66.
- 12) Golaz A, Hardy LA, Strelbel P, *et al.* Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the Former Soviet Union: Implications for diphtheria control in the United States. *J Infect Dis*

- 2000; 181 (Suppl 1): S237-S 243.
- 13) Cartwright KAV. Bacterial meningitis. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections (eds. Collier L, Balows A, Sussman M). London; Arnold, 1998. pp. 299-318.
 - 14) 竹田美文 (編). 腸管出血性大腸菌感染症. 医学のあゆみ 1996; **178**: 909-24.
 - 15) 石井 寛, 成澤 寛, 幸田 弘. 壊死性筋膜炎 10 例の統計学的観察. I 型と II 型の比較. 臨皮 1996; **50**: 18-20.
 - 16) 仙崎英人, 植村芳子, 水岡 寛, 他. ムーコル塞栓を両心室にみた, desferrioxamine 投与を受けていた不応性貧血の一部検例. ムーコル症と鉄代謝, desferrioxamine の関連性について. 病理と臨床 1999; **17**: 981-5.
 - 17) 白澤健二郎, 干川就可, 倉田 毅. コクサッキーウイルス感染症. B 群ウイルスによる心筋炎について. 病理と臨床 1985; **3**: 704-11.
 - 18) 吉田一郎. ライ症候群におけるミトコンドリア異常. 小児内科 1998; **30**: 1190-3.
 - 19) 羽田 悟, 佐多徹太郎. 新型インフルエンザ A/H1N1 肺炎の一部検例. 第 45 回 (社) 日本病理学会関東支部学術集会. case 808, 2009; p. 4.
 - 20) 青山友三. 日本脳炎の病理. 病理と臨床 1984; **2**: 1189-97.
 - 21) 相川正道. 脳性マラリアの病態生理. Modern Physician 1997; **17**: 857-9.
 - 22) Martinez AJ. Free-living amebas: Infection of the central nervous system. Mt Sinai J Med 1993; **60**: 271-8.
 - 23) Orihel TC, Ash LR. *Acanthamoeba* species and *Balamuthia mandrillaris* and *Naegleria fowleri*. In: *Parasites in Human Tissues* (eds. Orihel TC, Ash LR). ASCP Press, Chicago, 1995; pp. 10-19.
 - 24) Tsutsumi Y, Tachibana H, Azuma S, Ariwa R. Acanthamebic meningoencephalitis associated with alcoholic liver cirrhosis. Pathol Case Reviews 2002; **7**(6): 273-7.
 - 25) Tsutsumi Y. Histopathological diagnosis of infectious diseases using patients' sera. Semin Diagnost Pathol 2007; **24**(4): 243-52.
 - 26) 野中薫雄, 細川 篤. リーシュマニア症. 医学のあゆみ 1995; **175**: 430-3.

感染症における病理診断の役割

堤 寛*

はじめに

細胞診クラス分類や胃生検のグループ分類に象徴されるように、病理診断の現場は悪性腫瘍の診断に重点が置かれ、感染症の質的診断は不十分になりがちである。一方、クリプトスポリジウム症、病原性大腸菌O-157、H7感染症などの新興感染症やマラリア、リーシュマニア症といった再興・輸入感染症の病理標本に接する機会はありうるし、多様な日和見感染症が容赦なく病理関係者のもとを訪れるだろう。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による院内感染や肺結核の剖検例に遭遇することも珍しくない。

感染症の病理診断が“肉芽腫性炎症”や“膿瘍”だけでは、腫瘍の診断を“上皮性悪性腫瘍”にとどめると同じで、全く不満足である。次の2点を考えると、感染症の病理診断は癌のそれと同等に重要である。

①正しい診断が患者の治療に直結する。

②診断結果に「社会性」がある。

新興・再興感染症、レジオネラ肺炎、MRSA感染症、性感染症や多くの伝染性疾患では、迅速な最終診断が社会秩序の保持に一役買う。梅毒やクラミジア症では迅速な病理診断が、本人の利益のみならず人間社会における性感染症の蔓延防止に役立つ。患者が通院する短期間のうちに適切な病理診断を返すことが重要となる。

感染症の病理組織像に関する知識と経験が適切な病理診断に重要なことは論を待たない^{1,2)}。臨床医と病理医の連携プレイもまた不可欠である³⁾。不十分な臨床情報しか入手できない状況で下された不満足な病理診断を、病理医だけの責任に転嫁すべきでない。臨床医が病理医に何を期待するのかを明記した病理診断申込用紙が望ましい。病理医からすれば、臨床医への電

話こそが的確な診断のキーとなるコミュニケーション手段となる。感染症病理のレファレンスセンター的機能を果たす機関が強く望まれる。

ここでは、感染症の病理診断、ことに社会的・臨床疫学的に貢献する病理診断における病理医の役割を述べたい。バイオハザード防止や院内感染防止対策における病理医の役割も再認識したい。

I. 日和見感染症の病理診断

高齢の入院患者や糖尿病・血液透析・肝硬変症といった慢性消耗性疾患患者の増加、化学療法・免疫抑制療法の普及・多用、エイズの蔓延などの要因から、日和見感染症は着実に増加している。活発な国際交流を背景に、感染症の多様化は避けられない。結果的に、適切な治療に直結する正しい病理診断の要求される頻度が増している^{1,2)}。

1. 感染防御における好中球、リンパ球および血中抗体の役割

日和見感染症を考える上で、感染防御の主体が好中球である病原体(一般化膿菌、アスペルギルス、深在性カンジダ症)とリンパ球(CD8⁺キラーT細胞)である病原体(抗酸菌、クリプトコッカス、表在性カンジダ症、ウイルス、原虫類)の識別は重要である³⁾。エイズでは末期まで好中球が正常であるため、MRSAを含む化膿菌感染症やアスペルギルス症に必ずしも罹患しやすいわけではない。リンパ球減少のない再生不良性貧血や無顆粒球症では、結核やクリプトコッカスに比べて、腸内細菌による敗血症のリスクが高い。ステロイド治療はリンパ球減少と好中球増多をきたす。免疫抑制剤のシクロホスファミドはリンパ球全体の減少を、シクロスポリンはCD4⁺ヘルパーT細胞の特異的減少を誘導する。

一方、血中抗体が感染防御に働く病原体には、莢膜産生菌、毒素産生菌、細胞融解型ウイルス(エンテロ

*藤田保健衛生大学医学部第一病理学

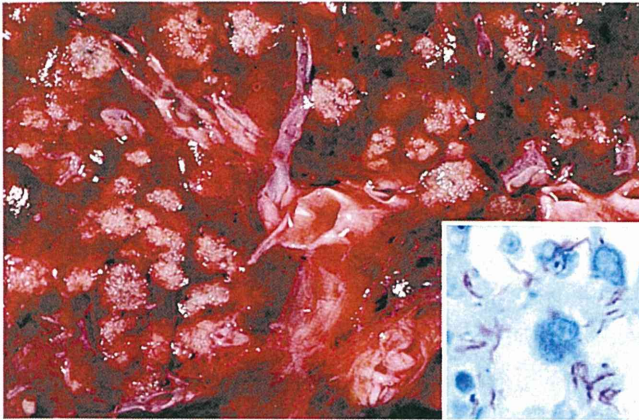


図1 滲出性肺結核症の肉眼所見 ステロイド治療に続発した病変で、高いバイオハザードを示す。病変内に無数の結核菌が証明される。本来、未固定状態の肺断面の写真撮影は厳禁である。inset: 抗酸菌染色。

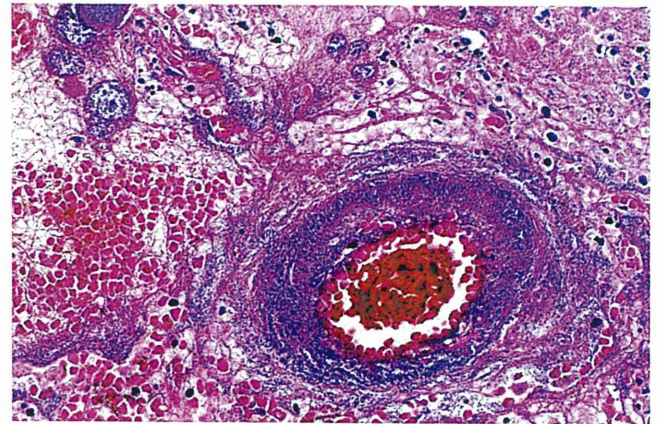


図2 緑膿菌性肺炎 無顆粒球状態に続発した緑膿菌性敗血症で、無数のグラム陰性桿菌が肺動脈壁を置換している。好中球反応はみられない。

ウイルス、アルボウイルス)やB型肝炎ウイルスがある。補体欠損症では、髄膜炎菌性髄膜炎に罹患しやすい。IgG₂欠損症では、莢膜形成菌(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌)による気道感染症が多い。分泌型IgAが感染防御の主体となる粘膜感染症には、ポリオとインフルエンザが挙げられる。

生体反応の視点からみると、好中球減少状態における細菌感染では、膿瘍形成に乏しく、出血と壊死が主体になる。細胞性免疫不全に合併した結核では、肉芽腫形成を欠く滲出性炎症の形態像をとり(図1)、無数の結核菌が観察される。こうした非定型的組織反応の場合、バイオハザードが特に高い。肉眼診断の重要性が強調される。

2. 感染症の疫学に関する正しい知識の必要性

日和見感染症の多くは、常在弱毒菌による感染あるいは潜在・持続感染性病原体(結核菌、ヘルペス属ウイルス、パポウイルスやトキソプラズマ)の再活性化による。これら内因性感染症は、患者の個室隔離や無菌室管理で防止できないし、手洗いの励行やマスクの着用も無効である。一方、アスペルギルス、クリプトコッカス、クリプトスポリジウムや輸入感染症などは外因性感染症に属す。接触感染による緑膿菌・MRSAの院内感染の多くも外因性感染症である^{1,4)}。

エイズでは、結核や非結核性抗酸菌症による日和見感染がしばしば問題となるが、輸入感染症に関する的確な知識も求められる¹⁾。タイではマルネフェイ型ペニシリウム症や糞線虫症、米国ではヒストプラズマ症やコクシジオイデス症、南米ではパラコクシジオイデス症、アフリカではクリプトスポリジウム症やイソス

ポーラ症を特に念頭に置きたい。家畜やペットから感染する病原体に対する知識も必要となる。特に、我が国の飼いネコにはネコエイズの可能性が高く、ニューモシスティス肺炎、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、バルトネラ症(ネコひっかき病)といった人畜共通感染症のリスクが無視できない。糞線虫症は我が国では沖縄・奄美地方に多く、エイズや成人T細胞性白血病(ATL)に合併する頻度が高い。男性同性愛者のエイズ患者では、赤痢アメーバ、ランブル鞭毛虫症、クリプトスポリジウム症といった消化管原虫症が少なくない(gay bowel syndrome)。脾摘患者では、マダニに媒介されるバベシア症や劇症型肺炎球菌感染症のリスクが高い。

3. 肺炎の起因菌推定

剖検例の肺炎組織に見出されるグラム陽性球菌は黄色ブドウ球菌が多く、その約半数はMRSAと推定される。誤嚥性肺炎は、口腔内常在菌である嫌気的な緑色連鎖球菌が主な原因となる。好中球減少症に合併する緑膿菌感染(敗血症)では、グラム陰性桿菌が血管周囲に集簇するperivascular hazeが特徴である(図2)。肺炎桿菌(クレブシエラ)は莢膜を有する大型グラム陰性桿菌で、好中球貪食所見を欠く。レジオネラ肺炎は、貪食性マクロファージのびまん性浸潤を伴う大葉性肺炎を呈し、Warthin-Starry 鍍銀染色で貪食細胞の細胞質内に短桿菌が多数認められる(図3)⁵⁾。技術的に難しい特殊染色を再現性よく提供する病理検査技師の“プロの腕前”が期待される。

4. エイズにおける日和見感染症

エイズにみられる日和見感染は部位別に次のように

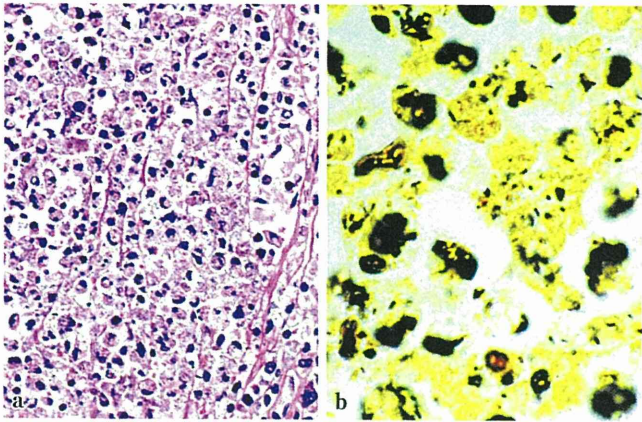


図3 レジオネラ肺炎 a: HE染色, b: Warthin-Starry染色. 肺胞内にマクロファージが充満している. マクロファージ内で増殖する短桿菌がWarthin-Starry染色で, 黒色に鍍銀されている.

分けられる^{1,4)}.

- ①肺病変: ニューモシステイス肺炎, サイトメガロウイルス (CMV) 肺炎, 肺結核症, 肺非結核性抗酸菌症, ノカルジア症.
- ②消化管病変: 口腔・食道カンジダ症, CMV腸炎, 非結核性抗酸菌腸炎, 消化管原虫症 (アメーバ赤痢, ランブル鞭毛虫症, クリプトスポリジウム症, イソスポーラ症, ミクロスポリジウム症), 糞線虫症, 腸スピロヘータ症.
- ③脳病変: トキソプラズマ脳炎, アカントアメーバ脳炎, ミクロスポリジウム脳炎, 進行性多巣性白質脳症, クリプトコッカス髄膜炎, 水痘・带状疱疹ウイルス性脳炎, CMV性網膜炎・脳室炎, EBウイルス感染に基づくB細胞性脳リンパ腫.
- ④その他: BKウイルスやアデノウイルスによる出血性膀胱炎, 高度の伝染性軟属腫, 全身性带状疱疹, ノルウェー疥癬 (全身皮膚における高度の疥癬虫の感染), ヒトヘルペスウイルス8型感染によるKaposi肉腫・体腔型悪性リンパ腫, ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸癌, サルモネラ敗血症.

5. 造血幹細胞移植, その他の日和見感染症

造血幹細胞移植後1ヵ月までは最大の免疫抑制状態にあり, 顆粒球消失による化膿菌, カンジダ, アスペルギルス感染の危険性が高い. 単純ヘルペスウイルス感染の再燃もこの時期に多い. 移植片が生着した移植後1~3ヵ月 (急性GVHDの好発時期) では, 顆粒球は回復し, 細胞性免疫不全による感染 (CMV感染症, ニューモシステイス肺炎, 出血性膀胱炎, 原虫症) が

主体となる. T細胞数が回復し, 慢性GVHDの生じる移植後3~4ヵ月以降は, 带状疱疹が多い. EBウイルスによるリンパ増殖性疾患もこの時期に生じる^{1,4)}. 有荚膜菌による気道感染も生じるが, ニューモシステイス肺炎予防の目的で投与されるST合剤で抑制される.

その他, 知っておくべき特殊な日和見感染症として, 肝硬変症患者に四肢壊疽をもたらす *Vibrio vulnificus* 敗血症, 血液透析 (特にデスフェール使用例)・糖尿病性昏睡における全身性ムコール症, 慢性肉芽腫症 (遺伝性好中球機能異常症) におけるクローン病様回腸病変, エイズ・ATLにおける全身性糞線虫症 (日和見感染を生じる唯一の蠕虫症) などが挙げられる^{1,2)}.

II. 輸入感染症, 新興・再興感染症の病理診断

経済活動の活発化や交通網の発達に伴う人的・物的往来の増加により, 本来我が国にない感染症が輸入される事例が増加している. 腸チフス, 細菌性赤痢, ジフテリア, 髄膜炎菌性髄膜炎などの細菌感染症, ヒストプラズマ症, コクシジオイデス症, ブラストミセス症といった真菌感染症, 黄熱, デング熱, 鳥インフルエンザ, 狂犬病などのウイルス感染症, マラリア, リーシュマニア症, トリパノソーマ症などの原虫症, 顎口虫症, オンコセルカ症や住血吸虫症といった蠕虫症など, 多様な疾患が輸入感染症となる⁶⁾.

一方, 新興感染症は「1970年以降に出現し, 公衆衛生上問題となる新たな感染症」であり, 30種以上が知られている. 再興感染症は「かつて存在した感染症で, 公衆衛生上ほとんど問題にならない状態になっていたが, 近年再び増加してきた, あるいはその可能性の高い感染症」を指す⁴⁾.

こうした頻度の低い感染症を正しく病理診断するためには, 個々の感染症の臨床疫学や病原体の特徴に関する適切な知識が要求される. バイオハザードや感染防止方法に関する知識やアドバイスは, 社会的観点から特に重要である. 「日本にない疾患だから知らなくてよい」といった安易な考えは国際的に通用しない.

新興・再興感染症の病理解剖は, 病態解明の意味でも重要度・必要性が高い⁷⁾. 逆に, 病理解剖でこれら感染症が初めて確定診断された場合は, 感染症新法に則って, 速やかに保健所へ報告されねばならない. 出血熱やペストといった感染性が特に高い一類感染症が疑われる場合, バイオハザード対策の整った剖検室で

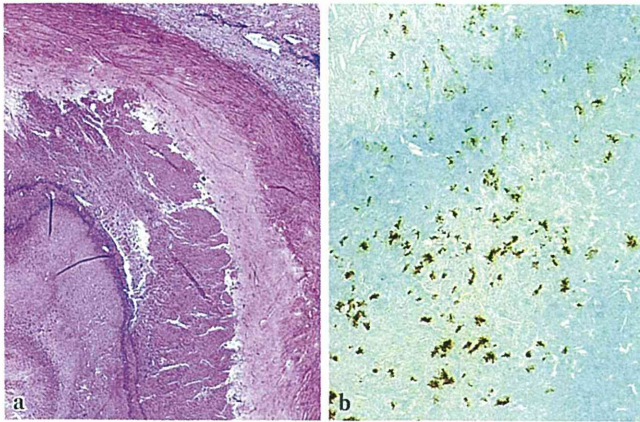


図4 陳旧性肺結核病変におけるBCG染色 a: HE染色, b: BCG抗原. 完全に石灰化した陳旧性病巣に, BCG抗原の存在が明らかである. 抗酸菌染色は陰性であった.

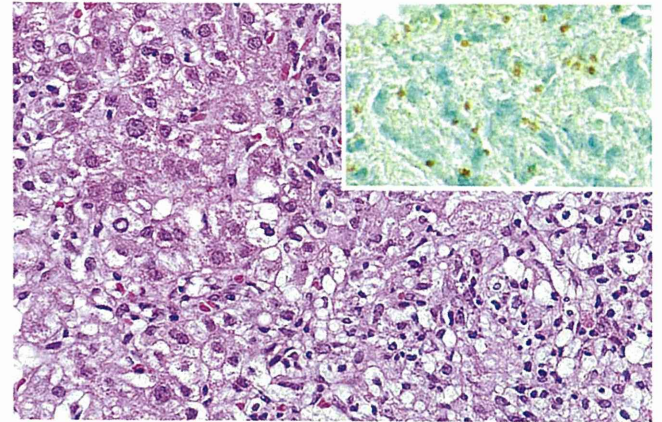


図5 患者血清(500倍希釈)を用いた免疫染色Ⅰ 内臓リーシュマニア症(Kala-Azar)における肝生検(パラフィン切片, 酵素抗体法間接法). 肝に小肉芽腫が形成されている. 類上皮細胞の細胞質にリーシュマニア原虫に相当する顆粒状陽性像を認める(インドからの輸入感染症). inset: 酵素抗体法間接法.

の解剖が必須となる.

Ⅲ. 感染症の病理診断における免疫染色および *in situ* hybridization 法の有用性

免疫染色や *in situ* hybridization (ISH) 法は組織内に感染する病原体の特異的同定法として有用性が高い⁸⁻¹¹⁾. 一般に, 細菌や真菌に対する抗血清は交差反応が多く, 菌の同定には十分でない. 例えば, 大腸菌抗体はグラム陰性桿菌や一部のグラム陽性球菌に広く反応する. しかし, 抗BCG抗体による免疫染色は, 結核や非結核性抗酸菌症の病理診断に不可欠である(図4). モノクローナル抗体は, 特異性が狭すぎて, かえって使いにくい場合がある. ウイルスや寄生虫に対する抗体は交差反応性が少なく, 病原体種の同定に適している. 病原体ゲノムはヒト組織に存在しないため, ISH法による同定に適している. ヒトパピローマウイルスやEBウイルスなどの腫瘍原性ウイルス(ウイルスゲノムの一部が宿主細胞のDNAにintegrateされる)では, ウイルス抗原陰性, ウイルスゲノム陽性となる場合が多い.

組織化学的手法の積極的な導入によって, HE染色では診断できなかった感染症が確定診断できる. そうした経験を大切にして, 患者さんのためになる, そして感染症蔓延防止に役立つ「社会性の高い」病理診断を目指したい.

患者血清中の抗病原体特異抗体を, パラフィン切片中に眠る病原体の同定に利用できる. 特に, 膿瘍や肉

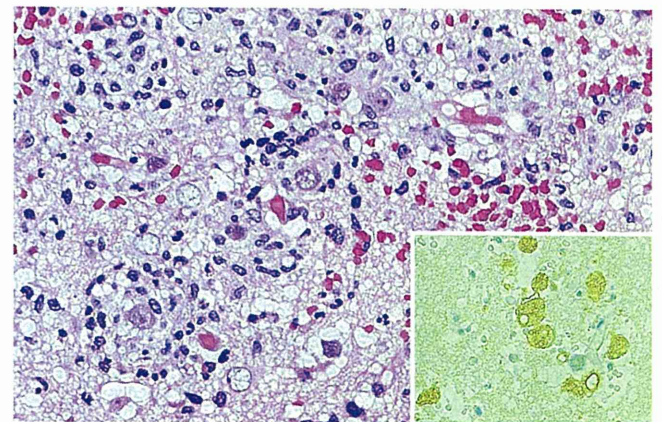


図6 患者血清(500倍希釈)を用いた免疫染色Ⅱ 脳アcantアメーバ症における脳生検(パラフィン切片, 酵素抗体法間接法). 血管周囲性にアメーバ虫体が分布し, 患者血清によって虫体のみが陽性を呈している(肝硬変に合併した日和見感染症). inset: 酵素抗体法間接法.

芽腫形成といった生体反応が病理組織学的に確認できる場合は, 患者血中には高タイターの特異抗体が存在する. 患者血清は500~1,000倍希釈が可能である. 組織内の内在性IgGによる背景染色を避ける目的で, 酵素抗体法間接法が選ばれる. 市販抗体の入手しにくい稀な輸入感染症や新興・再興感染症におけるこの方法の有用性は格別である. 実例として, リーシュマニア(図5), 赤痢アメーバ, アcantアメーバ(図6), トキソプラズマ, クリプトスポリジウムといった原虫や回虫, 顎口虫, 広東住血線虫, ビルハルツ住血吸虫

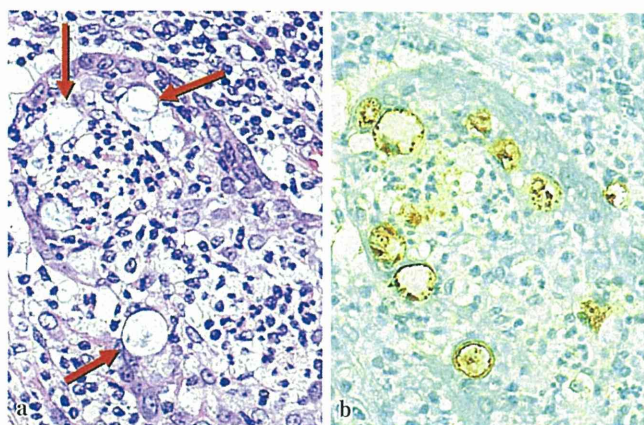


図7 クラミジア性副睾丸炎 a: HE 染色, b: クラミジア・トラコマティス抗原, 高度のリンパ球・形質細胞浸潤が導管上皮内外に認められる(導管腔内には好中球を認める). 上皮細胞の細胞質内に形成された空胞(矢印)に一致して, クラミジア抗原が陽性を示している.

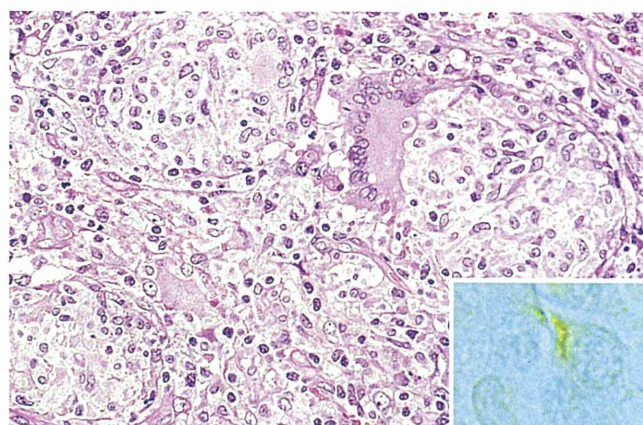


図8 梅毒性リンパ節炎, 第3期梅毒 悪性リンパ腫を疑われて生検された頸部リンパ節に非乾酪性肉芽腫を認める. 免疫染色によって肉芽腫病変内に梅毒感染が少数証明され, 梅毒の病理診断が確定した. inset: *Treponema pallidum* 抗原.

といった蠕虫類の感染症が挙げられる。さらに、水痘・带状疱疹ウイルス感染症、ツツガムシ病、ネコひっかき病、ブドウ球菌性膿皮症などでも、回復期患者血清によって、パラフィン切片内の感染病原体の局在が観察できる。バイオハザード防止の観点から、B型・C型肝炎ウイルスやHIVキャリアの血清は使用しない。

IV. 性感染症の病理診断

性感染症の迅速かつ正確な診断は、患者個人の利益にとどまらず、社会的見地からも意義深い¹²⁾。適切な病理診断は無用な二次感染の防止につながる。近年の性風俗の変化とともに、我が国における性感染症の臨床像、疾病の質や罹患部位が変わりつつある。単純ヘルペスウイルス感染症では、1型は口腔・口唇病変、2型は外陰部病変が古典的だったが、最近の外陰部ヘルペスの約半数は1型ウイルスによる。現在、我が国における男性淋疾の多くは、女性の無症候性淋菌性咽頭炎からの感染である。クラミジア症でも同様の傾向が明らかである。エイズキャンペーンの効果で、風俗業で直接的性的接触を回避する傾向が強いためである。梅毒性咽頭潰瘍を罹患する女性もいる。同性愛男性では、赤痢アメーバ症、ランブル鞭毛虫症といった原虫感染症が増加している。腔トリコモナス症は減少傾向にある。

クラミジア症は現代の性感染症の代表である。女性に症状が乏しいことが本疾患蔓延の要因である。女性

では、頸管炎から不妊症の原因となる卵管炎をきたす。臨床的検査(分泌物の培養、蛍光抗体法、ELISA法、血清学的検査およびPCR法)で*Chlamydia trachomatis* 感染症を確定できる。子宮頸部擦過細胞診で上皮細胞の細胞質にクラミジア性封入体(星雲状小体 nebular inclusion body)を見出すことは、サイトスクリーナーおよび病理医に課せられた重要な課題である。モノクローナル抗体を用いた免疫染色でクラミジア抗原が可視化される。

男性では、非淋菌性尿道炎に引き続いて副睾丸炎や前立腺炎が生じる。クラミジア性副睾丸炎は臨床的な炎症像に乏しく、若年者に副睾丸腫瘍を思わせるしこりをきたす。組織学的には、腺管構造の破壊に乏しく、導管上皮細胞の反応性増生、扁平上皮化生やリンパ球の上皮への浸潤、少数の上皮細胞内クラミジア抗原陽性封入体が観察される(図7)。クラミジア性卵管炎でも同様の所見が観察される。クラミジア性直腸炎や結膜炎も稀でない。

クラミジア感染症がHE染色やPapanicolaou染色で推定診断可能な点は、治療的視点のみならず、社会的見地からも重要である。

未治療の梅毒が皮膚、胃粘膜やリンパ節の生検標本で病理診断されることがある¹⁾。形質細胞浸潤が目立ち、内皮細胞が腫大する病変をみて、あるいは肉芽腫性病変をみたとき、梅毒の可能性が挙げられるかどうか、HE染色の見方が最大のポイントとなる。臨床的ないし組織学的に梅毒が疑われれば、免疫染色による最終診断に至るであろう(図8)。

V. 院内感染防止における病理医の役割

1. MRSA 院内感染の防止

MRSA は院内感染の悪役である。医療者の手指を介して接触感染する MRSA の院内感染を防ぐためには、徹底した手洗いと病室内では肩から上に手をあげないこと（顔を触らない習慣づけ：顔には MRSA が常在しているとみなして対処する）の安全教育が大切である¹³⁾。残念なことに、我が国では MRSA 肺炎・敗血症による死亡が珍しくない。入院患者から培養される黄色ブドウ球菌のうち MRSA の占める割合は MRSA 率と称される。院内感染対策の進んだ北欧の MRSA 率は 1% 以下、ドイツ・英国が数%、南欧・米国が 30%、そして我が国ではこの数値が 50~70% に達する¹⁴⁾。MRSA は常在菌的性格が強く、菌が分離培養されたことと感染症の原因菌であることは厳密に区別すべきである。

病理解剖は病変と病因の関係を明らかにできる直接かつ最終の方法（最後の医療）である。病理解剖で得られる貴重な情報を積極的に院内感染防止対策に活用したい。剖検時に心臓血および肺組織から細菌培養を行う習慣づけが大切である。MRSA 肺炎は、膿瘍（空洞）を形成する肺炎所見が特徴である。入院患者に異臭のない肺化膿症をみたら MRSA 肺炎の可能性を考えて、病巣部から細菌培養を行いたい。MRSA 肺炎が確定した場合、剖検結果は病棟と院内感染防止委員会に速やかに報告すべきである。感染症新法で MRSA 感染症は五類感染症であり、300 床以上の総合病院では全例届け出の義務がある。

2. 結核菌による業務感染の防止

結核菌は、剖検に携わる病理医や病理技師にとって由々しきバイオハザードとなる¹⁵⁾。その理由として、乾燥、酸・アルカリや低温に強いこと、感染力に富むこと（10の1乗オーダーの結核菌の吸入で免疫力のないヒトの半数が発症する）、空気感染（飛沫核感染）をすること、被包乾酪巣でも少数の結核菌が生き続けていること、陳旧性肺結核病変が少なからぬ日本人解剖例に観察されること、臨床的に診断されていない活動性結核症が稀でないこと（結核症の臨床的正診率が低い）、二次的な免疫不全状態の易感染性末期患者が増加していることなどが挙げられる。結核症罹患率が 600 人/年/10 万人を超える事実（1988 年時点）が、我が国における病理関係者の職業病としての肺結核症の実態を端的に示している。病理解剖室における結核菌



図9 結核菌の空気感染防止用ハイラック 350 マスク N95 マスクと同じ機能を発揮する、長時間装着可能な空気感染防止対策用マスクである。剖検室にはこのタイプのマスクが常備されねばならない。

に対する無防備さの問題は、感染防止対策の設備の遅れのみではなく、病理解剖に臨む病理スタッフの問題意識の低さとも関係が深い。

結核症に罹患した病理関係者の多くは BCG 接種によるツ反陽転者である。BCG 接種によるツ反陽転は結核感染防御に無効であると認識したい。結核症の疑われる剖検例では見学者は入室禁止とする。剖検室入室者は N95 微粒子用マスク（空気感染対策用の特殊マスク）を着用する（本来の N95 マスクは息苦しいため、長時間装着可能なハイラック 350（興研）が推奨される、図 9）。新鮮臓器の写真撮影は行わない。結核病変の肉眼診断が特に重要である。上述のごとく、免疫不全患者における滲出性肺結核症（図 1）では、極めて高い感染性が予想される。

結核症に対するバイオハザードは術中迅速診断でも発生する。結核か癌かの鑑別診断が求められる肺の coin lesion では、肉眼的に結核と診断されれば、凍結切片作製は行わない方針が正しい。結核菌は -20°C のクリオスタットの庫内で簡単には死滅しないし、クリオスプレイを利用する薄切操作で結核菌が部屋中に飛散する。

結核菌培養検査、気管支鏡検査や結核病巣の手術切除に際しても同様のバイオハザードは発生する。結核症に対する感染防止措置と早期発見のための健康診断

が大切である。医療者への「意識改革」というワクチン接種が望まれる。病理医による警鐘が重要となる。

文 献

- 1) 堤 寛：感染症病理アトラス。文光堂，東京，2000
- 2) Tsutsumi, Y. : Pathology of Infectious Diseases (English version). 2003
URL : <http://info.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/>
- 3) 堤 寛. 臨床医のための人体病理学. 感染症. 現代医療 2001, 33 : 99-110
- 4) 堤 寛 : 感染症. 標準病理学, 第3版(秦 順一, 坂本穆彦 編), 医学書院, 東京, 2006, 65-90
- 5) 堤 寛 : 肺感染症の病理. 呼吸 1998, 17 : 778-793
- 6) 山口恵三(編). 新興再興感染症. 日本医事新報社, 東京, 1997
- 7) Schwartz, D.A. : Emerging and reemerging infections. Progress and challenges in the subspecialty of infectious disease pathology. Arch Pathol Lab Med 1997, 121 : 776-784
- 8) Tsutsumi, Y. : Application of the immunoperoxidase method for histopathological diagnosis of infectious diseases. Acta Histochem Cytochem 1994, 27 : 547-560
- 9) 堤 寛 : 免疫組織化学. 感染症診断への応用. 病理と臨床 2000, 18(臨増) : 216-221
- 10) 堤 寛 : *In situ* hybridization. 感染症診断への応用. 病理と臨床 2000, 18(臨増) : 277-283
- 11) Tsutsumi, Y. : Histopathological diagnosis of infectious diseases using patients' sera. Semin Diagnost Pathol 2007, 24 : 243-252
- 12) 堤 寛 : 性感染症(STD). 顕微鏡による同定. 免疫組織化学と *in situ* hybridization 法. 臨床検査 1996, 40 : 679-686
- 13) 「医療の安全に関する研究会」安全教育分科会 : ユニバーサルプレコーション実践マニュアル. 新しい感染予防対策. 南江堂, 東京, 1998
- 14) 堤 寛 : 病院でもらう病気で死ぬな. 現役医師が問う, 日本の病院の非常識度. 角川oneテーマ21 (A-11), 東京, 2001
- 15) 堤 寛 : 病理検査, 病理解剖における感染対策. 改訂2版エビデンスに基づいた感染制御, 第1集(小林寛伊, 吉倉廣, 荒川宣親 編). メヂカルフレンド社, 東京, 2003, 153-172

日本紅斑熱，つつが虫病の臨床と 保険診療の課題



馬原文彦 Fumihiko MAHARA

藤田保健衛生大学医学部客員教授，馬原医院アカリ疾患研究センター

日本紅斑熱，つつが虫病は 1999 年施行の感染症法で第 4 類感染症に指定され，診断した医師は直ちに届出する義務がある。ところが両疾患ともに届出のための検査や治療薬は健康保険ではほとんど認められていない。また，ロッキー山紅斑熱など類似疾患についても同様である。本稿では，両疾患の疫学と臨床について述べるとともに，実際にこれらの疾患に遭遇した場合の保険診療上の問題点を指摘したい。

■疫学

つつが虫病は *Orientia tsutsugamushi* による感染症で，1940 年代以降ほとんど発生がなくなり，過去の病気とされていた。しかし，抗生物質の変遷とともに 1980 年代初め頃から患者数が増え始め，全国的な拡がりとなり，死亡例が出るにおよんで注意が喚起された。発生時期は，北陸，東北地方では春と秋，本州の関東から西方，四国，九州では，秋から冬にかけて主に発生がみられる。わが国では，北海道を除く日本全域に発生が確認され，毎年約 300～1,000 例が報告されている(図 1)。つつが虫病はアジアを中心として幅広く分布しており，ツツガムシトライアングル(西はパキスタン，南はオーストラリア北部，東は極東ロシア)といわれている。特に，韓国，中国や東南アジアで近年多発しているとの報告もあり，輸入感染症としても注意が必要である。

日本紅斑熱は，1984 年，馬原らにより初めて報告された新興感染症である¹⁾。病原体は 1992 年国際規約に基づき *Rickettsia japonica* とされた。発生数は 1984 年の発見以来，希少感染症として研究

者の間で集計され，年間患者発生数は 10～20 例であったが，感染症法により届出義務が生じたことから，年間 40 例前後が報告され徐々に増加し，2008 年は 132 例が報告された。発生地域も拡がりをみせ，九州，四国では沖縄，香川を除く全域，本州では関東以西の比較的温暖な太平洋岸沿いに多く発生していたが，鳥根，鳥取や福井など日本海側，さらに東北地方でも発生が報告されている(図 1)²⁾。また，近年遺伝子解析などの発達に伴い，日本紅斑熱とされた症例の中に，*R. japonica* の他にきわめて稀であるが *R. helvetica*，*R. heilongjiangensis* などの混在も指摘されている。

■臨床症状

病原リケッチアを保有したダニ類に刺咬後，潜伏期(日本紅斑熱：2～10 日，つつが虫病：10～14 日)を経て，2～3 日不明熱が続いた後，発熱，悪寒戦慄をもって急激に発症する。その他，関節痛，筋肉痛，手足のしびれ感を訴えることもある。他覚所見は高熱，発疹，刺し口が 3 徴候。急性期には 39～40℃以上の弛張熱が多く，悪寒戦慄を伴う。日本紅斑熱の日中最高体温は，38.7～40.8℃，平均 39.5℃であり，これはつつが虫の最高体温と比較して，やや高く重症感がある。

発疹は掻痒感，疼痛がないのが特徴的であり，速やかに全身に拡がる(図 2)。両疾患とも重症化した症例では，次第に出血性となる。手掌紅斑は日本紅斑熱に特徴的な所見である。

刺し口は，ほとんど全症例で認められる。刺し口を見つけると臨床的な決め手になるので，下着で覆われたところや毛髪部位も注意深く観察する