

## ●症 例

## 免疫介在性末梢神経障害を合併した縦隔リンパ節結核の1例

増本 菜美<sup>a</sup> 後藤 秀人<sup>a</sup> 池田 秀平<sup>a</sup>  
 田中 恭子<sup>a,b</sup> 椿原 基史<sup>a</sup> 金子 猛<sup>c</sup>

要旨：症例は25歳、男性。2週間前より徐々に進行した両下腿筋痛、歩行障害を主訴に当院を受診した。入院時の胸部単純CTにて縦隔リンパ節腫大を認め、超音波気管支鏡ガイド下針生検の検体より結核菌PCR陽性となり、縦隔リンパ節結核と診断した。筋生検では筋炎・血管炎所見は乏しく、神経伝導速度検査で左下肢の軸索障害を認めた。その後抗結核療法およびステロイドパルス療法を行い、縦隔リンパ節腫大の縮小と自覚症状の改善を認め、歩行可能となった。臨床経過より結核感染に起因した免疫介在性末梢神経障害と考えられた。

キーワード：結核、縦隔リンパ節腫大、末梢神経障害、免疫介在性神経障害、Guillain-Barré 症候群  
 Tuberculosis, Mediastinal lymphadenopathy, Peripheral neuropathy,  
 Immune mediated neuropathy, Guillain-Barré syndrome

## 緒 言

我が国の2015年の結核罹患数は人口10万人あたり14.4人で欧米先進国と比べて高く、依然として結核の「中蔓延国」とされている<sup>1)</sup>。

結核が初期に中枢神経系に影響を及ぼす合併症として、直接的な機序のもの<sup>2)</sup>や、視神経脊髄炎のような結核感染による免疫反応の関与の可能性を指摘されたもの<sup>3)</sup>が報告されている。一方、結核の末梢神経への影響はきわめてまれである<sup>2)</sup>。今回我々は、成人発症の縦隔リンパ節結核に、結核感染に起因する免疫介在性末梢神経障害を合併したと考えられる1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：25歳、男性。

主訴：両側下肢の筋痛、歩行障害。

既往歴：両側単純性股関節炎、腰椎椎間板ヘルニア。

職業歴：会社員。

生活歴：喫煙は20本/日（20歳～現在まで）。BCG接種歴あり。

現病歴：2015年7月中旬より両側下腿の筋痛を自覚し、下旬より増強を認めた。8月1日より大腿部痛が加わり、歩行困難となったため、4日当院整形外科を受診した。筋挫傷として非ステロイド性抗炎症薬を処方されたが疼痛の軽減は得られず、20日車椅子で当院を受診した。筋炎、血管炎などが疑われ、当院神経内科に併診され、同日、精査加療目的に緊急入院した。

入院時現症：身長173.0cm、体重59.3kg、体温36.7℃、血圧125/64mmHg、脈拍57/min・整。表在リンパ節は触知せず。両側下腿に紅斑および筋腫脹、疼痛、圧痛を認めた。徒手筋力テストでは両側前脛骨筋3-/5、両側腓腹筋2/5であり、下肢遠位筋群の筋力低下を認めた。深部腱反射は膝蓋腱、アキレス腱で低下。触覚、痛覚、関節位置覚は正常。脳神経学的所見に異常はなく、病的反射や膀胱直腸障害は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：血液生化学検査では特記すべき異常所見はなく、軽度の炎症所見、血沈の亢進のみ認めた。T-スポット<sup>®</sup>.TB (T-SPOT.TB)は陽性であったが、喀痰抗酸菌塗抹・培養検査は陰性であった。髄液検査では異常所見を認めなかった。

入院時胸部X線写真：明らかな異常所見は認めなかった。

入院時全身単純CT（図1）：縦隔リンパ節腫大（#4R、#3a、#7、#12）を認めたが、その他リンパ節腫大は認めなかった。末梢肺に微細粒状影は認めなかった。

連絡先：増本 菜美

〒245-8575 神奈川県横浜市戸塚区原宿3-60-2

<sup>a</sup>独立行政法人国立病院機構横浜医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup>大和東クリニック

<sup>c</sup>横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学  
 (E-mail: syounandreams@yahoo.co.jp)

(Received 5 Jan 2017/Accepted 26 May 2017)

表 1 入院時検査所見

血算		生化学・血清		ANA	(-)
WBC	12,500/ $\mu$ l	AST	13 U/L	RF	(-)
Neut	84.6%	ALT	14 U/L	Anti-DNA Ab	(-)
Lym	7.7%	LDH	131 U/L	Anti SS-A Ab	(-)
Mon	6.7%	CK	34 IU/L	Anti JO-1 Ab	(-)
Eos	0.6%	Aldolase	10.0 IU/L	Anti RNP Ab	<2.0 U/ml
Bas	0.3%	FBS	80 mg/dl	Anti ARS Ab	(-)
RBC	$515 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	8.1 mg/dl	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
Hb	15.2 g/dl	Cr	0.76 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
Plt	$31.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	TP	7.3 g/dl	Cryoglobulin	(-)
ESR	20 mm/h	Alb	53.1%	喀痰検査	
感染症		$\alpha$ 1	3.4%	抗酸菌塗抹/培養	(-)/( -)
RPR/TPHA	(-)/( -)	$\alpha$ 2	11.8%	髄液検査	
HBs Ag	(-)	$\beta$	9.5%	Cell	2/ $\mu$ l
HBs Ab	0.02 mIU/ml	$\gamma$	22.2%	Sugar	58 mg/dl
HCV Ab	(-)	Ca	9.4 mg/dl	Protein	33 mg/dl
HCV Ab	(-)	Myoglobin	<21 ng/ml		
T-SPOT.TB	(+)	CRP	7.08 mg/dl		
Anti-HIV Ab	(-)	ACE	7.8 IU/L		

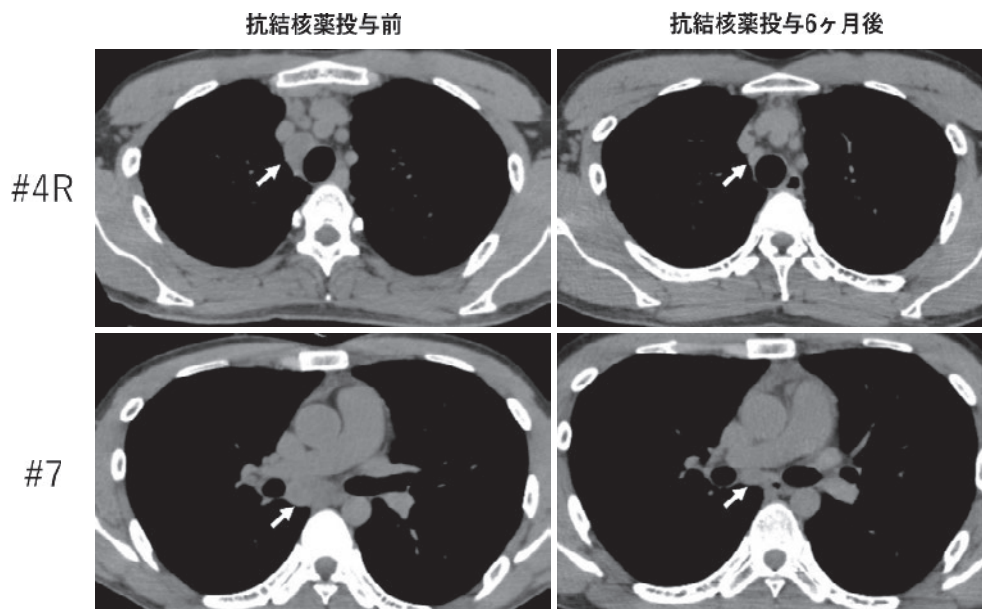


図 1 胸部単純 CT 画像  
抗結核薬の投与により、縦隔リンパ節の縮小を認めた。

腰椎単純 MRI：腰椎椎間板ヘルニアのみで、両下肢遠位筋群の筋力低下の原因や悪性所見を示唆する所見はなかった。

入院後経過：入院時両側下腿に紅斑を認めたため、入院 5 日後に皮膚生検を施行した。皮膚生検施行時には両側足背～下腿にかけて爪甲大の淡い紅斑を認めたが、紅斑の色調は改善傾向であった。左下腿紅斑の hematoxylin-eosin 染色像では肉芽腫は認めず、真皮から脂肪織境界部の静脈内の一部に、好中球の集簇と核塵、出血、フィ

ブリンを認め、静脈壁はリンパ球が浸潤し破壊されていた。血栓像や脂肪変性はなく、静脈炎が主体と判断した。また、抗酸菌染色は陰性であった。

歩行障害の精査として、神経伝導速度検査と左腓腹筋生検を行った。左上下肢で行った神経伝導速度検査では、腓骨神経のみ複合筋活動電位 (CMAP) 振幅の低下を認めたが、伝導速度の低下や遠位潜時の延長は認めなかった。知覚神経伝導速度検査では異常を認めず、左下肢の軸索障害と診断した。左腓腹筋生検では、血管炎所

見や肉芽腫は認めなかった。1ヶ所筋周膜の血管周囲に炎症細胞浸潤を認めたが、フィブリノイド壊死や筋内鞘の線維化は認めず、非特異的な所見と判断した<sup>4)</sup>。

縦隔リンパ節腫大に対して、超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行した。#7縦隔リンパ節生検の組織から肉芽腫は認めなかったが、生検針洗浄液にて結核菌PCR陽性と判明し、画像と合わせ、縦隔リンパ節結核と診断した。

結核の診断後、9月4日からイソニアジド (isoniazid : INH)、リファンピシン (rifampicin : RFP)、エタンブトール (ethambutol : EB)、ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) による抗結核療法を開始した。前述の生検針洗浄液では7週間で小川培養陽性であり、薬剤感受性検査では耐性を認めなかった。

治療開始1週間以内に左下腿の紅斑は消失した。臨床経過から左下腿紅斑は結核疹であったと判断した。治療開始1ヶ月後には炎症反応の低下、両側下腿の筋腫脹、疼痛、圧痛は改善したが、歩行障害の改善は軽度であり、ADLは杖歩行であった。同時期に両下肢で施行した神経伝導速度検査では、入院時と同様の所見であった。左下肢の軸索障害の原因として免疫介在性、血管炎を疑い、さらなる神経障害増悪の可能性も考慮し、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1 g/day×3日間による副腎皮質ステロイドパルス療法を開始し、1週ごとに計3回施行した。神経障害の増悪をきたすことなく経過したが、ステロイドが奏効したと判断できるだけの歩行障害の明らかな改善は得られなかったため、後療法や免疫グロブリン投与は行わなかった。

抗結核療法開始2ヶ月後の神経伝導速度検査で、腓骨神経のCMAP振幅の低下は改善した。ADLは静立位が可能になった。退院後外来で抗結核療法のみ継続したが、治療6ヶ月後の終了時には縦隔リンパ節腫大の縮小を認め、神経障害は消失し歩行可能となった。治療終了後1年が経過しているが、神経症状、結核の再燃は認めていない。

## 考 察

我が国の2015年結核年報<sup>1)</sup>によると、新規登録患者18,280例中、成人発症の肺門・縦隔リンパ節結核は116例(0.63%)と少ない。さらにその多くは肺野の病変を伴っており、本症例のように縦隔リンパ節に病変が限局した症例は全結核患者の0.18%と報告されている<sup>5)</sup>ように、まれである。

本症例では、縦隔リンパ節結核に末梢神経障害を合併した。結核関連の末梢神経障害の原因として過去に6つの機序<sup>6)</sup>、すなわち、①抗結核化学療法の副作用(特にRFP, SM, EB)、②免疫介在性、③神経への直接浸潤、④血管炎、⑤圧迫性、⑥髄膜炎による反応、が報告され

ている。本症例では、抗結核薬投与前に末梢神経障害を発症し、結核の治療により改善が得られたこと、筋生検の結果が非特異的であり、結核菌の直接浸潤を示唆する所見を認めなかったこと、画像所見で神経の圧迫を認めなかったこと、腰椎穿刺で髄膜炎所見を認めなかったことから、末梢神経障害の原因として免疫介在性もしくは血管炎の可能性が考えられた。

ただし、一般的に末梢神経障害をきたす血管炎症候群の罹患血管は小型動脈～毛細血管であり、多発単神経炎の症状として初期には知覚過敏、知覚鈍麻のような感覚障害を認め、進行期に運動障害を併発する。本症例では感覚障害はなく、血清学的、病理学的にも血管炎を支持する所見は得られず、否定的であった。

免疫介在性末梢神経障害は、急性発症型のGuillain-Barré症候群(GBS)と、亜急性～慢性発症型の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、多巣性運動性ニューロパチーに大きく分けられる。日本神経学会のGBS診療ガイドライン(2013)によると、GBSの診断に必要な特徴として、①2肢以上の進行性の筋力低下と②深部反射消失をあげており、本症例はいずれも合致していた。また診断を強く支持する臨床的特徴7つのうち、①筋力低下は急速に出現するが4週までに進行は停止、②神経障害が比較的対称に出現する、③症状の進行停止後1～数ヶ月で回復しはじめ、最終的に機能的に回復することが多い、④神経症状の発症時に発熱を認めない、の4つが合致し、GBSとして矛盾しないと判断した。また電気診断基準をふまえ、本例は軸索型GBSと診断した<sup>7)</sup>。

本症例では、入院時に結核菌に対するアレルギー反応である結核疹を認めた。真皮深層～脂肪織境界部での病変分布から結節性結核性静脈炎(phlebitis tuberculosa nodosa : PTN)もしくはBazin硬結性紅斑と考えた。欧米では両者を分類しないことも多いが、我が国の報告ではPTNは、Bazin硬結性紅斑と比較して病変が血管のみに限局する点が特異とされている<sup>8)</sup>。本症例でも炎症細胞浸潤は血管周囲に限局しており、PTNと診断した。結核疹の存在は、本症例において、結核に対する免疫異常が生じていたことを示す重要な所見と考えられた。

結核に起因する免疫介在性末梢神経障害はきわめてまれであり<sup>2)</sup>、英語文献として検索しえた症例報告は5例であった<sup>2)9)~12)</sup>。既出報告と本症例の概要を表2に示す。症例1は免疫介在性末梢神経障害の鑑別はされておらず、症例2はCIDP、症例3～5はGBSであった。軸索型GBSと診断した本症例は、既出報告と比較し結核が軽症であったことが特筆すべき点と考えられた。

軸索型GBSの発症機序の一つとして、*Campylobacter jejuni*と運動神経軸索の分子相同性がすでに示されている<sup>13)</sup>。分子相同性とは、本来無関係である感染微生物抗

表2 結核に起因する免疫介在性末梢神経障害の報告例 (5例) および自験例

症例	年齢/ 性別	神経障害 運動/感覚	結核発症 部位	治療					神経症状の 治療反応 性・経過	神経症状 の再燃	転帰	出典
				抗結核療法	IVIG	血漿 交換	mPSL pulse	免疫 抑制剤				
1	40/M	+/- (結核治療 中に出現)	肺	HREZ 療法	+	+	-	-	進行なし 治療中止後, 麻痺が進行 →人工呼吸 管理	+	死亡	9)
2	70/M	+/-	腸	HREZ 療法 + VitB6	-	-	+	+	良好 (初期 のみ人工呼 吸管理)	+	生存	10)
3	25/F	-/+	肺, 胸壁	HREZ 療法 + VitB6	-	-	-	-	良好	-	生存	2)
4	47/M	+/-	肺	HREZ 療法	+	-	-	-	良好	-	生存	11)
5	25/M	+/+	肺	HREZ 療法	+	-	± (cortico- steroid 投与量 不詳)	-	一部改善 下肢筋力低 下, 足の感 覚消失・神 経痛が残存	-	生存	12)
6	25/M	+/-	縦隔, リンパ節	HREZ 療法 + VitB6	-	-	+	-	良好	-	生存	自験例

M : male, F : female, HREZ : INH + RFP + EB + PZA, AZP : azathioprine, IVIG : intravenous immunoglobulin, mPSL pulse : methylprednisolone 1 g/day × 3 days.

原と宿主抗原の間に一次構造,あるいは高次構造の類似性が存在することを指す。それにより,①両者間で免疫学的に交差反応が生じ,自己抗原に対して抗体が産生される,②T細胞を介した免疫応答により自己組織の障害が起こる,ことが自己免疫性疾患の発症機序の一つとして考えられている<sup>14)</sup>。結核菌を含む *Mycobacterium* 属細菌に,グラム陰性菌と類似したエンベロープ構造を有する可能性が指摘されており<sup>15)</sup>, *C. jejuni* と同様の機序で軸索型 GBS を発症したという可能性も考えられる。

今回,我々は免疫介在性末梢神経障害を合併した縦隔リンパ節結核の症例を報告した。末梢神経障害の鑑別には,まれではあるが,結核に起因する免疫介在性の可能性を想起する必要がある。

謝辞:今回,病理組織学的所見につきましてご教示いただきました,国立精神・神経医療研究センター病理 西野一三先生,および当院神経内科 高橋竜哉先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示:本論文発表内容に関して特に申告なし。

#### 引用文献

1) 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター. 結核の統計 年報 2015 (2016.9 up). <http://>

[www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/)

- 2) Naha K, et al. Tubercular neuritis. A new manifestation of an ancient disease. *Australas Med J* 2011; 4: 674-6.
- 3) Zatzirua V, et al. Neuromyelitis optica and pulmonary tuberculosis: a case-control study. *INT J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1675-9.
- 4) 西野一三. 筋病理の基本. *臨床神経* 2011; 51: 669-76.
- 5) 金地伸拓, 他. 成人発症の縦隔リンパ節結核の 1 例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 857-61.
- 6) Warpe BM, et al. Tuberculous neuritis: A rare sequel of a common disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 69-71.
- 7) 国分則人, 他. Guillain-Barre 症候群の電気診断. *臨神生* 2013; 41: 103-11.
- 8) 鈴木 琢, 他. 皮疹を契機に気管支・肺結核を発見した結節性結核性静脈炎の 1 例. *臨皮* 2007; 61: 731-3.
- 9) Soehardy Z, et al. AMSAN Variant of Guillain Barre syndrome progressing to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with Marfan's syndrome and pulmonary tuberculosis. *Med J Malaysia* 2005; 60: 655-6.
- 10) Chong VH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with intestinal tu-

- berculosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 377-80.
- 11) Taha AA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with pulmonary tuberculosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. doi: 10.1136/bcr-01-2012-5484
- 12) Canham EM, et al. Guillain-Barre syndrome related to pulmonary tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 855-7.
- 13) 結城伸泰. 糖鎖相同性による自己免疫疾患の発症機序. *生化学* 2015; 87: 337-41.
- 14) 立石晶子, 他. Molecular mimicryと自己免疫疾患. *ウイルス* 2002; 52: 251-5.
- 15) 松葉隆司, 他. 結核菌のエンベロープ構造と成分. *日細菌誌* 2010; 65: 355-68.

### Abstract

#### A case of mediastinal lymph node tuberculosis with immune-mediated peripheral neuropathy

Nami Masumoto<sup>a</sup>, Hideto Goto<sup>a</sup>, Shuhei Ikeda<sup>a</sup>,  
Kyoko Tanaka<sup>a,b</sup>, Motofumi Tsubakihara<sup>a</sup> and Takeshi Kaneko<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Yokohama Medical Center

<sup>b</sup>Yamatohigashi Clinic

<sup>c</sup>Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 25-year-old man was admitted to our hospital with gait disturbance and muscle pain in both lower legs, which gradually progressed in two weeks. A chest computed tomography scan revealed no abnormal lung opacities, but mediastinal lymphadenopathy was present. Using a specimen obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, we performed a PCR to check for *Mycobacterium tuberculosis*. The result was positive, and he was diagnosed with mediastinal lymph node tuberculosis. Pathological findings of the muscle were not indicative of myositis or vasculitis and revealed no lesion of caseating granulomas. A nerve conduction study showed axonal involvement of the lower limbs. Subsequently, a combined antituberculous and steroid pulse treatment was initiated. Patient symptoms and mediastinal lymphadenopathy improved significantly, and he eventually became ambulatory. The *M. tuberculosis* infection was suggested to have triggered the immune-mediated peripheral neuropathy.