

成人における急性トキソプラズマ症の臨床所見

鈴木俊夫† 石郷岡清基†
三浦亮§ 小野巖‡

(昭和54年3月13日 受領)

わが国各地で実施された一般住民についてのトキソプラズマ (以下 TP と略す) 抗体の調査から、検査法、調査地ならびに調査対象などによつて多少の差はみられるものの、およそ20~30パーセントの住民が TP に感染していると推定されている。しかし、そのように高い感染率を示す病原体でありながら臨床 TP 症と診断される例がきわめて少ないということは、TP には不顕性感染がはなはだ多いということにも依るのであるが、発症しても病像があまりに多彩なため TP 症とは気付かないということの方より主な要因があるように思われる。

今回報告する急性 TP 症の4症例も臨床所見はかなり異なっており、いずれの例も臨床からは他の疾患が疑われた。ことに、慢性リンパ性白血病に合併した例では生前 TP 症の合併には全く気付いておらず、剖検によつてはじめて確認された。

症 例

症例1. 24歳, 男

現病歴: 昭和52年6月17日より全身倦怠感があり、口内にアフターが現われた。6月19日より悪感を伴う発熱 (38.5C) があり、頸部リンパ節の疼痛性腫脹に気付いた。6月21日日本学第三内科を受診し、その時の検査で末梢血液中に63%の異型リンパ球を認め、肝機能にも異常が認められたため“伝染性単核症”を疑い、6月25日

入院。

入院時の検査: Table 1 に示した如くである。末梢血液中の白血球数は軽度に減少を示し、リンパ球の増多ことに異型リンパ球の増多が著明である。また、肝機能はかなり低下している。Paul-Bunnell 試験は陰性であるが、TP に対する間接赤血球凝集反応 (Jacobs and Lunde, 1957; 以下 IHA と略す) では $\geq 1:8,192$, 色素試験 (Sabin and Feldman, 1948; 以下 DT と略す) では1:64を示した。しかし、間接蛍光抗体法による IgM 抗体の検査では陰性であつた。

経過: 入院後、安静と食事制限を行ない5%ブドウ糖液に Tathion, Vitamin B₁, B₂, C を加えて点滴静注を続けたところ、入院3日目頃より体温が漸次低下し、自覚症状もやや軽減してきた。それにも拘わらず、リンパ節腫脹は更に進行し鼠径部リンパ節も触知するようになったため急性 TP 症を疑い、7月13日より Pyrimethamine (初回100mg, 以後50mg を持続) と Sulfamonomethoxine (2g) の連日経口投与に Leucovorin (3mg) の隔日筋肉注射を8月9日まで継続した。治療開始後症状は急速に改善し、TP 抗体価も低下し、8月9日には IHA で1:128であつた。

リンパ節生検: 発症後44日目の7月30日に左頸部よりリンパ節生検を行なつた。摘出後直ちにクリオスタット切片標本ならびに断面スタンプ標本を作製し、蛍光抗体染色を施して観察したが TP を検出することができなかった。また、その一部をエマルジョンとしてマウスの腹腔内に接続して分離を試みたが成功しなかつた。組織学的にはリンパ節の基本構造はよく保たれており、細網細胞、類上皮細胞の増生が著明で、ことに類上皮細胞が数個集簇した不規則な小結節が多数みられた。しかし、巨

本研究は文部省科学研究総合「研究人畜共通寄生虫病の研究」(課題番号 337016) の補助を受けて行なわれた。記して謝意を表す。

† 秋田大学医学部寄生虫学教室

§ 第三内科学教室

‡ 第一病理学教室

Table 1 Laboratory findings at the first hospital day

Case No.	1	2	3	4
Peripheral blood				
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	505	...	325	287
Hb ($\times \text{g/dl}$)	16.5	...	10.3	10.2
Ht (%)	48.7	...	29.1	27.2
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	104.1	...	268.8	278.9
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5,100	13,000	4,800	3,500
Seg (%)	12	...	25	23
Band	7	...	14	22
Eo	0	...	20	3
Baso	0	...	0	1
Mono	0	...	12	2
Lymph	0	...	23	18
Atypical lymph	63	...	3	19
ESR (mm)	5-12	12-36	73-90	37-70
Blood chemistry				
GOT (mU/ml)	206	106	14	35
GPT	350	100	53	73
LDH	390	1,253	234	427
Al-phos	207	100	53	73
Total prot (mg/dl)	7.4	8.2	8.4	6.7
Alb (%)	56.4	59.7	40.6	51.4
α_1	4.2	5.0	3.9	5.4
α_2	7.8	15.3	7.4	1.1
β	9.5	7.3	8.7	7.8
γ	19.9	12.3	38.8	23.2
Immunological tests				
CRP	+	...	+	++
Paul-Bunnell	-	-	-	(-)*
Anti- <i>Toxoplasma</i>				
IHA	$\geq 1:8,192$	1:1,024	$\geq 1:8,192$	(1:65,536)*
DT	1:64	1:16	1:64	(1:4,096)*

* Parentheses indicates the value determined after the death

細胞は認められなかつた。このような増殖性病変は、わが国で一般にピリングル・リンパ節点と称している所見に一致するものである (Fig. 1)。

感染源：発病の約1週間前、かなり大量の羊肉をホットプレートで焼きながら喰べているので、その折撰取した羊肉が TP によつて汚染されていたと考えられる。

症例2. 51歳, 男

現病歴：昭和53年8月10日頃、入浴中右腋下の腫脹に気付いたが疼痛がないので放置した。8月19日朝から全身倦怠感があり、夕刻より悪感を伴う発熱 (38.5C)

と強い頭痛とがあり市販の解熱薬を服用している。翌日も発熱が続き昼と夜に解熱薬を服用している。8月21日某医を受診し“恙虫病”の疑いで即日入院した。

入院時の検査：入院した施設が農村の診療所であり、しかも恙虫病を疑っているため入院時には白血球数と赤血球沈降速度の検査しか行なわれていない。したがつて、Table 1 に示した数値は入院2日後の成績である。白血球数は中等度に増多を示し、赤血球沈降速度もやや亢進している。肝機能の低下も認められ、とくに LDH が異常高値を示している。Paul-Bunnell 試験ならびに

Weil-Felix 反応 (OXK) はいずれも陰性。IHA は 1 : 1,024, DT は 1 : 16であった。また、*Rickettsia tsutsugamushi* を用いての間接蛍光抗体法でも陰性反応を示した。

経過：入院後 Chloromycetin (2g) の内服と 5%ブドウ糖に Vitamin B₁, B₂, C を加えて点滴静注を続けたが、38°C 前後の発熱が持続し、8月23日には39.3°Cまで上昇し、全身に粟粒大の発疹が多射出した。しかし、8月27日頃から次第に快方に向い、発疹は漸次退色するとともに、体温も平熱化した。リンパ節腫脹は持続し、9月21日退院後20日して受診した折にも右腋下リンパ節は母指頭大であった。なお、8月23日、9月21日、10月23日に採取した血清について行なった検査では *R. tsutsugamushi* に対する抗体は検出されず、いずれも IHA は 1 : 1,024, DT は 1 : 16と不変で、IgM 抗体は検出されなかった。

病原体の検出：8月23日患者の静脈血を採取して5匹のマウスの腹腔内に0.3ml ずつ接種した。1週間後そのうち3匹を殺し、腹水および腹膜内皮細胞の塗抹標本を作り、ギムザー染色ならびに *R. tsutsugamushi* に対する蛍光抗体による染色を施して鏡検したが何らの病原体も発見できなかった。そのため、それらのマウスの脾と肝の一部を無菌的に取り、エマルジョンとして他の健康な5匹のマウスの腹腔内に接種したところ、3日目より全てのマウスが立毛して腹水の貯留が認められるようになったので、5日目に殺して腹水を塗抹してギムザー染色を施し鏡検したところ、多数の Tp 栄養型が認められた。なお、分離した Tp のマウスに対する病害状は RH 株とほぼ同程度と思われた。

感染源：症例1と同じく、発病の約1週間前に豚肉を焼肉として摂取しており、これがおそらく感染源となったものであろう。

症例3. 58歳、女

現病歴：昭和53年6月初旬、左頸部のリンパ節腫脹に気付いたが、疼痛もなく、また全身的な異常も感じなかったため放置した。ところが6月中旬になると、右頸部、項部、顎下リンパ節も腫脹し軽度の圧痛も感じられるようになった。また同時に、全身に粟粒大より母指頭大のやや隆起した痒痒性の皮疹も出現した。6月22日某病院を受診し「悪性リンパ腫」の疑いで本学耳鼻咽喉科に紹介され、更に精査のため放射線科に紹介され、7月7日に入院した。

入院時の検査：末梢血液では貧血と白血球減少を示し、2%の異型リンパ球が認められた。血清蛋白分画

では γ -グロブリンが38.8%と異常高値を示しており、免疫グロブリンの定量でも IgG 3,140mg/dl, IgA 306mg/dl, IgM 512mg/dl といずれもきわめて高い値であった。IHA は $\geq 1 : 8,192$, DT は 1 : 64と高値であるが、とくに IgM 抗体が 1 : 1,024と異常に高い値を示した (Table. 3)。

経過：入院当日の7月7日に左頸部リンパ節の生検を行なった。組織学的には“Immunoblastic lymphadenopathy”に類似した所見と見做された。入院後皮疹は更に増加し、リンパ節腫脹も増強してきた。また、7月20日頃より37.5°C前後の発熱がしばしばあり、全身倦怠感を訴えるようになったため、8月3日第三内科に転科した。同じ頃から、特に夜間咳嗽が出て安眠できないと訴えており、8月10日の胸部X線検査でも肺野全体に軽度のびまん性混濁を認めている。8月30日より Levamisole (150mg) を11日間隔で3日連続投与を行なうとともに、9月5日より Prednisone (50mg) の併用を始めたところ、皮疹はかなり消退し、リンパ節の腫脹もやや縮小してきたが、咳嗽はますます増強し、微熱が持続するようになった。10月中旬頃から呼吸困難を訴えるようになり、肺の陰影もいちじるしく増強してきた。Fig. 2に示したX線写真は症状が最も強かった10月28日に撮影したものである。この時点では未だ Tp を検出していないが、IHA で高値であるばかりか IgM 抗体価もきわめて高いということから Tp 症の急性増悪を疑い、10月28日より Levamisole の投与を中止し Prednisolone を漸減して、かわりに Pyrimethamine (最初の3日間は100mg, 後25 mg を持続) と Sulfamonomethoxine (2g) の投与を開始したところ、呼吸困難は次第に軽減し肺の陰影も急速に消失した。2月末現在自我覚症状ともほとんど改善し、IHA 値も 1 : 512に低下してきているので休薬し経過観察中である。

リンパ節ならびに皮膚生検：リンパ節は7月7日と8月16日の2回生検を行なった。それらの組織所見は Fig. 3および4にみる如く、リンパ節の基本構造は保たれているものの細網細胞とリンパ球ならびにその幼弱型とみられる細胞の著明な増生がみられ、正常の髄索の所見はほとんど消失している。また、毛細管内皮細胞の腫大増生や好酸球増多などもみられ、細胞分裂像もかなり目に付く。しかしながら、Reed-Sternberg 細胞はみられず、この症例のリンパ節腫脹は反応性的変化と判断した。皮膚生検は8月28日と9月5日に実施した。それらの組織所見は Fig. 5に示す如く、真皮下への著明な細胞浸潤である。浸潤細胞のほとんどがリンパ球とその幼

弱型によつて占められている。

病原体の検出：10月21日に患者の静脈血0.3ml ずつ腹腔内に接種した5匹のマウスの中の3匹を、11月2日に殺して腹水を鏡検したがTpは発見できなかった。そのため、脾のエマルジョンを作り他の5匹のマウスに接種したところ、全てのマウスが5日目頃から立毛し腹水の貯留が認められた。11月10日にマウスの腹水を塗抹して鏡検したところ、Tp栄養型の増殖が確認された。分離株のマウスに対する病害性はRH株と差がないようである。

感染源：この症例での症状発現の時期は明らかでないため、感染源ならびに感染時期は不明である。

症例4. 60歳, 女

現病歴：昭和52年4月12日、右季肋痛を訴え某病院を受診し、検査の結果、末梢血液中の白血球数が42,000/mm³ あつたため“慢性リンパ球白血病”と診断され、4月14日に入院している。入院後6-MP (50mg) およびPredonin (30mg, 漸次減量) の治療によつて白血球数は減少し、自覚症状もやや軽減したため5月20日退院し、以後外来で6-MP (50mg) とPredonin (10mg) の投与を受けている。退院後も全身倦怠感、食欲不振が続いており、しばしば38C前後の発熱もみられている。7月6日にも38Cの発熱と頭痛および眩暈があり、本学第三内科を受診し、7月7日に入院した。

入院時の検査：貧血が強く、赤血球沈降速度もやや亢進している。白血球数も治療のため3,500/mm³ と減少しており、血液像では異型性の強いリンパ球が19%みられた。肝機能はLDHがかなり高いほかは正常値の上限をわずかに越える程度で、この時期では肝障害の程度は軽いと思われた。Tpに対する抗体は入院時に採取して保存してあつた血清について死後検査したものであるが、IHAでは1:65,536、DTでは $\geq 1:4,096$ と異常高値を示したが、IgM抗体は検出できなかった。

経過：入院後も発熱が持続するため6-MP、Predoninの投与を中止し、かわりにCepolan (4g) とBiklin (800mg) を8日間投与したところ、平熱となり、自覚症状もかなり軽減した。しかし、白血球数は再び増加し始め、肝脾腫脹と頸部リンパ節腫脹が現われ次第に拡大してきたため、8月11日より再び6-MP (200mg) とPredonin (30mg) の投与を始めた。しかしながら、症状は悪化の一途を辿り、しばしば発熱がみられるようになるとともに、8月下旬からは腹水の貯留がみられ、呼吸困難を訴えるようになった。胸部X線検査でも肺門部の陰影が次第に拡大し、肺野全体の混濁も増強する傾向

がみられた。8月24日よりCepolan (4g) を7日間投与したが効果はなく、AB Penicillin (5g) に換えて3日間投与したが同様に効果はみられず、38~40Cの高熱が続き、肺野の陰影の増強に加えて胸水の貯留も認められるようになってきた。Fig. 6は9月5日に撮影した胸部X線写真である。9月11日より無尿となり血液人工透析を3日間連続して行ない利尿がついたが、呼吸困難が更に深まり9月18日死亡した。

病理解剖所見：全身のリンパ節はいちぢるしく腫大し、ことに後腹膜部で著明であつた。組織学的にはリンパ節の基本構造はほぼ保たれてはいるものの、リンパ小節は明らかではなく、細網細胞および類上皮細胞の著明な増殖と壊死とが認められた。また、小型ないしは中型リンパ球に混つて白血病細胞と思われる異型細胞も散在性に認められた。脾臓も中等度に腫大し、組織学的には濾胞様構造の増加がみられ、白血病細胞と見做される異型細胞も少数認められた。肺臓は実質的で弾力を失ない組織学的にも肺胞は線維素性の浸出物で充満していた。肺胞壁は著明に肥厚し、肺胞のマクロファージ内には多数のTpの増殖が認められた (Fig. 6)。食道、胃、腸壁にも多数の潰瘍がみられ、組織学的にも潰瘍周辺部の壁はいちぢるしく肥厚し、壊死巣が潰瘍底を中心に多数あり、そうした壊死巣の周辺にTpの増殖が認められた。壊死巣周囲の細胞浸潤はリンパ球が主で炎症細胞はきわめて少なかつた。また、脾臓周囲結合織や大網リンパ節にも壊死巣がみられ、それらにもTpの増殖が認められた。しかしながら、脳ならびに髄膜には肉眼的にも組織学的にも異常が認められず、Tpも発見できなかった。

臨床所見の総括

上記4症例の入院直後の臨床症状ならびに血液検査成績を一括表示したのがTable 2 および3である。ただし、入院時には認められず治療経過中に出現した所見、また症例4では死後に判明した所見等は括弧中に記入した。

発熱：全例でみられたが、熱型は症例ごとに異なっている。症例1および2ではかなり急激に上昇し、数日間持続したあと再び急激に下熱しているのに対して、症例3での発熱は軽度であるが長期に互り弛張する熱型を示している。症例4は白血病が基礎疾患としてあるため単純ではないが、頸部リンパ節腫脹と肺炎が現われてから40C前後に上昇して死亡するまでの約10日間持続していることから、発熱はTp症の急性増悪によると理解さ

Table 2 Summary of clinical symptoms

Case No.	Fever (C)	Skin rash	Swelling of lymph node	Liver impairment	Pneumonia	Abnormal ECG	Neurological signs	Clinical diagnosis
1	38.5	—	Cervical Axillary Inguinal	Present	—	—	—	Infectious mononucleosis
2	39.3	Macropapular	Axillary	Present	—	—	—	Tsutsugamushi disease
3	38.0	Macropapular ~Nodular	Cervical Axillary Inguinal Hilar	—	Occurred (after immuno- suppressive therapy)	—	—	Immunoblastic lymphadenopathy
4	40.5	—	Entirely (by autopsy)	Present	Occurred (after immuno- suppressive therapy)	—	—	Bacterial infection complicated with leukemia

Table 3 Summary of blood examination

Case No.	Leukocyte	γ -globulins (%)	Immunoglobulins (mg/dl)			Antibody titers			Parasite
			G	A	M	IHA*	DT**	IgM-FA***	
1	Leukopenia Atypical lymph (63%)	19.9	1,280	390	300	$\geq 8,192$	64	<16	Not isolated from lymph node
2	Leukocytosis	12.3	1,820	300	280	1,024	16	<16	Isolated from peripheral blood
3	Leukopenia Atypical lymph (3%)	38.8	3,140	306	512	$\geq 8,192$	64	1,024	Isolated from peripheral blood
4	Leukopenia (due to the treatment of leukemia)	23.2	1,700	260	89	65,536	4,096	<16	Detected in various organs (by autopsy)

* Indirect hemagglutination test

** Dye test

*** Indirect fluorescent antibody test for IgM antibody

れる。

皮疹：症例2と4の2例でみられたが、その形状はかなり異なっている。すなわち、症例2では軀幹、大腿、上腕に多く、粟粒大の麻疹様の発疹で一部融合するものもみられた。また、皮疹は全身症状の改善とともに急速に消退し、1カ月後来診の折には全く痕跡を留めていなかった。それに対して、症例3では粟粒大より母指頭大のやや隆起した、一部結節状の紅斑で、全身に散在性にみられたものの頸部、胸部、背部などの上半身に多くみられた。しかも、消失した後でも紫斑状の痕跡として残っていた。

リンパ節腫脹：全例で認められている。症例1では発熱に引き続いて頸部から腋下と軽度の圧痛を伴う腫脹

が起っている。発病後1カ月半経過して行なった生検では反応性の病変とみられ、亜急性Tp性リンパ節炎にかなり特徴的と見做されている類上皮細胞の集簇している像も認められた。症例2では腋下リンパ節腫脹が最初に気付かれ、発熱は遅れて現われている点症例1と異なる。しかし、この例では急性症状が消失してしまうまでTp症が疑われておらず、腋下以外のリンパ節については調べられていない。症例3でも初発症状はリンパ節腫脹であり、副腎皮質ステロイドによる治療を行なうまでは亜急性の経過をとっている。それにも拘わらず、リンパ節の組織所見はTpに特有とされる病変との類似性は少なく“Immunoblastic lymphadenopathy”により類似したものであった。症例4でのリンパ節腫脹はかなり晩

期、つまり死亡2カ月前頃より現われている。剖検によっても全身、ことに傍大動脈リンパ節の腫脹が著明であった。組織学的には細網細胞の増殖がいちじるしく、細胞壊死も随所に認められた。

肝障害：症例3を除く3例で認められた。症例1では下熱して急性症状が消失するに伴ない肝機能も急速に改善しているのに対して、症例4では病勢の進展とともに肝機能も低下している。

肺炎：症例3と4の2例でみられたが、いずれも免疫抑制剤および副腎皮質ステロイドによる治療中に発生している。症例3では肺炎発生後直ちにステロイドを減量するとともにPyrimethamineとSulfa剤を投与することによつて治療せしめることができた。それに対して、症例4では生前Tp症の合併には気付かず白血病の治療を継続したため肺炎は更に増悪し、呼吸機能の低下が直接の死因となつた。

心筋障害、脳障害：いずれの例にも認められなかった。

末梢血液：白血球数は症例1と3で減少、症例2で増加がみられた。症例4でも入院時白血球減少を示したが、白血球の治療に依るためでありTp症に依るものとはされない。また、症例1と3で異型リンパ球がそれぞれ63%と2%にみられたが、症例2では血液像の検査はなされていない。

血清蛋白：総量は症例4を除きやや増加している。また、 γ -グロブリンは症例3と4で増加がみられ、ことに症例3ではいちぢるしい高値を示している。免疫グロブリンは症例1および2でAとM、症例4でGがそれぞれ軽度増加していたが、症例3ではG、A、Mのいずれもがいちぢるしく増加している。

Tp抗体価：全ての例で高値を示し、ことに症例4で最も高い。症例1では治療による症状の改善について抗体価も急速に低下したが、症例2では6カ月後でも不変であつた。症例3では治療により抗体価は一旦はやや低下したが、再度上昇して以後高い値のまま変動していない。IgM抗体は症例3できわめて高い値を示し、しかも長期持続した上昇がみられたのに対して、他の3例では検出されなかった。

病原体検出：症例2および3では新鮮血液をマウスの腹腔内に接種してTpを検出しているが、回復期に生検リンパ節より検出を試みた症例1では成功していない。症例4では剖検によつてTpの合併が知られた。

考 察

不顕性感染が通常の形としてみられる成人のトキソプラズマ症で何らかの症状を現わしてくる背景は、宿主と病原体との相互の場を通してのみ理解される。これを著者らの例についてみると、症例1と2では宿主の感染初期における一次の防禦機能を凌駕するほど強い病原性を持ったTpが侵入してきたために急性症状を呈してきたものと理解される。両例とも発病の約1週間前に酒席でかなりの量の羊肉または豚肉を鉄板上で焼きながら食べていることから、調理不完全な食肉中のTpが感染源となつたと考えられる。ちなみに、症例1と酒席に連なつた2名について行なつた抗体検査では両者とも1:2,048の抗体価を示したが、自覚的に何らの症状も呈していなかつた。ともあれ、前記の2症例とも発病前は健康な成人であるから、二次的な防禦機能(免疫)の活動が強まるとともに病原体の増殖は抑えられ急速に回復してきたものと思われる。それに対して症例3の病像はやや複雑である。リンパ節腫脹、発疹、微熱などの症状が緩徐に進行していることから、高齢による防禦機能の低下がこの例での症状発現に大きく関与していることが窺われる。免疫抑制療法はそうした防禦機能の低下を更に助長してTpの増殖を促進させたと思われる。症例4は慢性リンパ性白血病に合併した重篤な全身性Tp症である。近年、悪性の消耗性疾患、ことに造血・脈管系器官の悪性腫瘍性疾患に合併した、いわゆる“Opportunistic infection”が一種の医原病として関心を集めてきている。すなわち、悪性腫瘍性疾患などに依り侵された生体の防禦機能が免疫抑制療法に依り更に助長され、通常健康人では病原性を示さないか、またはきわめて低い微生物の増殖を許して重篤な、そしてしばしば致死的な合併症にまで発展するというものであり、数種のビールス、細菌、真菌、原虫などが病原体として知られている。そのうち寄生虫学領域で取扱うものとして *Pneumocystis carinii* と *Toxoplasma gondii* がある。わが国でも最近ようやくそうした感染症に注意が向けられるようになり、*P. carinii* 肺炎に関してはかなりの数の報告が見受けられるようになってきた。それに対して、Tpの合併症についての報告はきわめて少なく、著者らの知る限り青山(1974)のホジキン病に合併した例、Kishida *et al.* (1974)の骨髄性白血病に合併した例、佐久間ら(1977)のホジキン病、肺結核、咽頭癌にそれぞれ合併した3例の計5例の報告をみるのみである(最近著者らは、東京警察病院より提供を受けた乳癌術後の抗腫瘍剤

による治療中に脳症状を呈して死亡した婦人の45歳の脳標本中にTpを発見している。未発表)。Remington (1974)が欧米でそれまでに報告された悪性腫瘍に合併したTp症59例について論評しているが、基礎疾患として最も多かったのがホジキン病の21例、次いで白血病の16例であったという。同様の報告は欧米から数多く出されているが、著者らの例のように慢性骨髄性白血病に合併した例は比較的少ないようである。Tpの検出された臓器もわが国の例は全て脳であり、欧米の例でも大部分が脳から検出されたと報告されているが、著者らの例では各種の器官から検出できたにも拘わらず、脳内には証明できなかった。

Tp症の症状中最も高い頻度でしかも早期に気付かれるのはリンパ節腫脹である。Siim (1951)のTpによるリンパ節炎についての最初の報告があつてから、Piringer-Kuchinka (1951, 1959), Beverley and Beattie (1958), Roth und Piekarski (1958), Saxén *et al.* (1958, 1962)等による報告が相次いでいる。それらの記載の主要部分を要約すると：(1)リンパ節の基本構造は破壊されない。(2)壊死巣を形成しない。(3)類上皮細胞の結節性集簇。(4)細網細胞の増生。(5)毛細管内皮細胞の腫大増生。(6)線維増生病変を欠く。(7)好酸球、好塩基球、形質細胞の増加。(8)洞カタルおよび被膜内浸潤などである。著者らの症例1のリンパ節の所見は上記の定型像によく一致していたが、症例3ではそれとはかなり異なる所見を示した。確かに基本構造は比較的良好に保持され、細網細胞や類上皮細胞の増生を伴う反応性変化ではあるが小、中リンパ球のほかにその幼稚型とみられる細胞がいちぢるしく増加している点は“Immunoblastic Lymphadenopathy”に類似している。Immunoblastic Lymphadenopathyの名称はLukes (1975)が全身性リンパ節腫脹と肝脾腫に高グロブリン血症を伴い、病理組織学的にはホジキン病に類似するがSternberg-Reed細胞は認められず、あくまで「反応性リンパ節腫脹」の形をとりながら、臨床的に悪性リンパ腫と同様多くは致死的な経過をとる一群の疾患に付けられたもので、以前より“Lymphoreticulosis hyperglobulinemia” (Jahnke and Scholtan, 1960)とか“間葉失調症候群”(畔柳, 1966)などと呼ばれた包括的な症候群の中から更に一定の特徴を持った群として分離させたものである。しかし、現在なおこれら一群の疾患の成因については統一した説明がなされていない。興味あることは、著者らの例を含めて、わが国でImmunoblastic Lymphadenopathyとされた例でTp抗体価の上昇を認

めたという報告がはなはだ多いという点ある。現段階ではTpがこうした一群のリンパ節における増殖性病変の成立に直接関与する病因の1つなのか、またはこれら症候群でのT-細胞機能の欠落がTpの感染あるいは再燃を容易にしているためなのか明らかではない。いずれにせよ、原因か結果かは分らぬまでも、両者間には少なからざる関連があるように見受けられる。現在、著者らはその関連を裏付けるためのデーターの集積を進めており、近日別報で詳述したい。ちなみに、最近わが国各地から報告されている“壊死性リンパ節炎”(若狭, 1975)と名付けられた良性のリンパ節疾患とTpとの関連が論議されているが(菊地, 1977)、著者らが東北大学第一病理学教室より供与を受けた本症患者22例からの血清について調べたところでは、Tp抗体価はいずれも低く、両者間には密接な関連はないように思われた。症例4におけるリンパ節の病変もいわゆる定型像とはかなり異なり、しかも壊死巣が随所に認められた。しかし、この例は白血病に合併したものであるからTp症単独の病変とは見做されない。

皮疹について最初に記載したPinkerton and Henderson (1941)は“rickettsiosis-like exanthema”と表現している。その後欧米で報告された急性Tp症の症例ではほとんど同様の皮疹の出現を記録している。一方、Brennan *et al.* (1949), Reich (1951)等の結節状紅斑の出現した例についての報告もみられる。著者らの症例2ははじめ恙虫病を疑ったほど皮疹はそれに類似したものであつたが、症例3では丘疹状ないしは結節状で、組織学的にもリンパ球系の細胞浸潤を主体とした病変であつてReichの記載によく一致するものであつた。

肝機能の低下が急性Tp症でみられることはKabelitz (1962)が最初、記載している。Vischer *et al.* (1967)もビールス性肝炎の疑われた2例でTpが検出されたことから、急性Tp症がビールス性肝炎と混同される可能性のあることを示唆している。著者らの症例3ではLDHが高値であるほか特に肝障害を示す所見は認められなかったが、他の3例では明らかな肝機能の低下を示していた。

肺病変についての記載はPinkerton and Henderson (1941)の肺炎により死の転帰をとつた2例の報告が最初である。その後欧米からは同様の報告がしばしば出されているが、わが国での報告は著者らの知る限り西脇ら (1977)の1例のみのようである。Ludlam and Beattie (1963)はX線上では異型肺炎に似た所見を呈するため鑑別の必要性を強調しているが、免疫抑制療法患者での

肺炎併発の場合でも早期に発見し処置する必要があることは著者らの症例からも知られるところである。

以上に述べた如く、多彩な臨床症状を示しける Tp 症、ことに成人の急性 Tp 症にあつては最初から Tp 症と診断される場合はきわめて稀であり、通常は臨床所見から Tp 症より発生頻度の高い疾患が先ず疑われる。ことに発熱とリンパ節腫脹、さらに末梢血液中に異型リンパ球の出現した例では伝染性単核症との鑑別が必要であつたという記載が欧米の報告の中にはしばしば見受けられるが、わが国ではそうした報告が殆んど無い。Remington *et al.* (1962) は伝染性単核症の疑いで入院した154名の学生の3名からは生検リンパ節より、他の1名からは末梢血液より Tp を検出したという報告は注目に値する。ちなみに、伝染性単核症では Paul-Bunnell 試験が陽性となると成書には記されているが、わが国で発生する例では諸外国の例に比べて本反応の陽転率がきわめて低いという論議がしばしばなされており、少なくともわが国では本反応を伝染性単核症診断の決め手とはされていない。現在、著者らは伝染性単核症についても Tp の検索を進めつつあるので別報で詳述したい。

Tp 抗原による免疫血清反応は言うまでもなく Tp 症診断の最初の手がかりを与えるものであつて、その診断上の価値は疑いもない。しかしながら、成人の Tp 症には不顕性感染がはなはだ多いという実情から直ちに顕現症状を Tp 感染に結びつけることができないのもまた当然である。Remington *et al.* (1968) は IgM 抗体の検出が急性 Tp 症の診断にきわめて価値があると述べており、Lunde *et al.* (1969) も悪性疾患に合併した急性 Tp 症にあつてもかなり信頼性の高い血清診断法であるとしている。確かに、著者らの症例3では IgM 抗体はきわめて高い値を示し、またそのことが原虫検出を試みる動機ともなつたものであるが、他の3例、ことに定型的な急性症状を示した最初の2例で IgM 抗体が検出できなかった。最近受け取つた Remington の私信でも著者らと同様の経験があり、未だ理由については充分解明されていないとのことであつた。

結 語

成人で発症をみた4例の急性トキソプラズマ (Tp) 症の臨床所見と経過について述べた。

症例1. 24歳、男、高熱、頸部、腋下、鼠径リンパ節腫脹、異型リンパ球出現などによりはじめ伝染性単核症を疑つたが、Paul-Bunnell 試験陰性で Tp 抗体価が高いことから急性 Tp 症と診断した。また、頸部リンパ節

生検に依つても Tp 症にかなり特有と見做される類上皮細胞の集簇を伴ないリンパ濾胞の腫大した所見が認められた。

症例2. 51歳、男、高熱、腋下リンパ節腫脹、丘疹性紅斑の出現からはじめ恙虫病を疑つたが、末梢血液より Tp が分離されたことから診断が確定した。

症例3. 58歳、女、微熱、頸部、腋下、鼠径リンパ節腫脹、丘疹性ならびに結節性紅斑が出現、さらに免疫抑制剤の治療によつて肺炎を併発した。生検リンパ節の病理組織所見は Immunoblastic lymphadenopathy に類似した増殖性変化とみられた。末梢血液より Tp が出検され、しかも Pyrimethamine と Sulfa 剤の併用によつて治癒した。

症例4. 60歳、女、慢性リンパ性白血病の免疫抑制剤による治療肺炎を併発して死亡した。剖検により脳を除く多くの器官に Tp の増殖が認められた。

稿を終るに当り、色素試験を実施して下さい下さった慈恵会医科大学寄生虫学教室小林昭夫教授、また貴重な患者血清を御恵贈下さった東北大学医学部 第一病理学教室若狭治毅助教授に深謝します。

文 献

- 1) 青山友三 (1974) : トキソプラズマ症の病理・寄生虫誌, 23(1, 補), 21-22.
- 2) Beverley, J. K. A. and Beattie, C. P. (1952) : Glandular toxoplasmosis. *Lancet*, 2, 279-283.
- 3) Brennan, A. J., Brown, T. McP., Warren, J. and Vranian, G. (1949) : Syndrome characterized by generalized cutaneous eruption, chorioretinitis and eosinophilia, probably due to chronic *Toxoplasma* infection. *Am. J. Med.*, 7, 431-436.
- 4) Jacobs, L. and Lunde, M. N. (1958) : A hemagglutination test for toxoplasmosis. *J. Parasit.*, 43, 308-314.
- 5) Jahnke, K. and Scholtan, I. W. (1960) : Die Bluteiweisskörper in der Ultracentrifuge. *George Thieme, Stuttgart*, 84-86.
- 6) Kabelitz, J. (1964) : Lebererkrankungen bei postnatal erworbener Toxoplasmose. *Wien. Klin. Wschr.*, 74, 310-311.
- 7) 菊地晶弘・吉住孝之・名嘉村博 (1977) : 亜急性壊死性リンパ節炎は急性トキソプラズマ性リンパ節炎か? . *医学のあゆみ*, 102, 527-529.
- 8) Kishida, S., Yoshie, Y. and Hamamoto, Y. (1974) : An autopsy case of toxoplasmosis associated with myelocytic leukemia. *Acta Path. Jap.*, 24, 541-550.
- 9) 畔柳武雄・倉科周介・木村 健 (1966) : 間葉先

- 調症候群. 日本医事新報, No. 2195, 3-10.
- 10) Ludlam, G. B. and Beatie, C. P. (1963) : Pulmonary toxoplasmosis? *Lancet*, 2, 1136-1138.
 - 11) Lukes, R. J. and Tindle, B. H. (1975) : Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N. Engl. Am. J. Med.*, 292, 1-8.
 - 12) Lunde, M. N., Gelderman, A.H., Hayes, S. L. and Vogel, C. L. (1970) : Serologic diagnosis of active toxoplasmosis complicating malignant disease. *Cancer*, 25, 637-643.
 - 13) 西脇敬祐・伊藤和彦・岩倉 盈・水谷宜美・加納 薫・天野 泉・杉山 敏・太田和宏(1956) : 経過中に特異な胸部 X 線所見を呈したトキソプラズマ症の 1 例. *日胸*, 35, 790-794.
 - 14) Pinkerton, H. and Henderson, R. G. (1941) : A previously unrecognized disease entity resembling the typhus-spotted fever group. *J.A.M.A.*, 116, 807-814.
 - 15) Piringer-Kuchinka, A. M. I. (1952) : Eigenartige mikroskopische Befunde an excidierten. *Verh. Deutsch. Ges. Path.*, 36, 352-362.
 - 16) Piringer-Kuchinka, A. M. I. und Thalhammer, O. (1958) : Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadinitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung. *Virchows Arch. Path. Anat.*, 331, 522-535.
 - 17) Reich, H. (1952) : Zur Histologie der Hauttoxoplasmose (unter Berücksichtigung der bisherigen Toxoplasmose-Gesamtliteratur). *Arch. Dermat. Syph.*, 194, 194-224.
 - 18) Remington, J. S. (1974) : Toxoplasmosis in the adult. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 50, 211-227.
 - 19) Remington, J. S., Meikel, M. and Lunde, M. N. (1962) : Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *Arch. Intern. Med.*, 110, 744-753.
 - 20) Remington, J. S., Miller, M. J. and Brownlee, I. (1968) : IgM antibodies in acute toxoplasmosis. II. Prevalence and significance in acquired cases. *J. Lab. Clin. Med.*, 71, 855-866.
 - 21) Roth, F. und Piekarski, G. (1959) : Über die Lymphknotentoxoplasmose der Erwachsener. *Virchows Arch. Path. Anat.*, 332, 181-203.
 - 22) Sabin, A. B. and Feldman, H. A. (1948) : Dyes as microchemical indicators of new immunity phenomena affecting protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science*, 108, 660-663.
 - 23) 佐久間由吉・細川義則・福田芳郎(1977) : 後天性トキソプラズマ症の形態学的診断. *臨床病理*, 26, 214-220.
 - 24) Saxén, E., Saxén, L. and Grönroos, P. (1958) : Glandular toxoplasmosis. A report on 23 histologically diagnosed cases. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 44, 319-328.
 - 25) Saxén, L., Saxén, E. and Tenhunen, A. (1962) : The significance of histologic diagnosis in glandular toxoplasmosis. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 56, 284-291.
 - 26) Siim, J. Chr. (1951) : Acquired toxoplasmosis. Report of seven cases with strongly positive serologic reactions. *J.A.M.A.*, 147, 1641-1645.
 - 27) Vischer, T. L., Bernheim, C. and Engelbrecht, E. (1967) : Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. *Lancet*, 2, 912-921.
 - 28) 若狭治毅・木村伯子・高橋 弘(1975) : 小膿死巣を伴う特異なリンパ節炎 (Necrotizing lymphadenitis). *日本臨床*, 33, 172-177.

Abstract

CLINICAL FINDINGS OF ACUTE TOXOPLASMOSIS IN THE ADULT

TOSHIO SUZUKI, SEIKI ISHIGOOKA

(Department of Parasitology, Akita University School of Medicine, Akita, Japan)

AKIRA MIURA

*(Third Department of Internal Medicine, Akita University School of
Medicine, Akita, Japan)*

AND

IWAHO ONO

*(First Department of Pathology, Akita University School of
Medicine, Akita, Japan)*

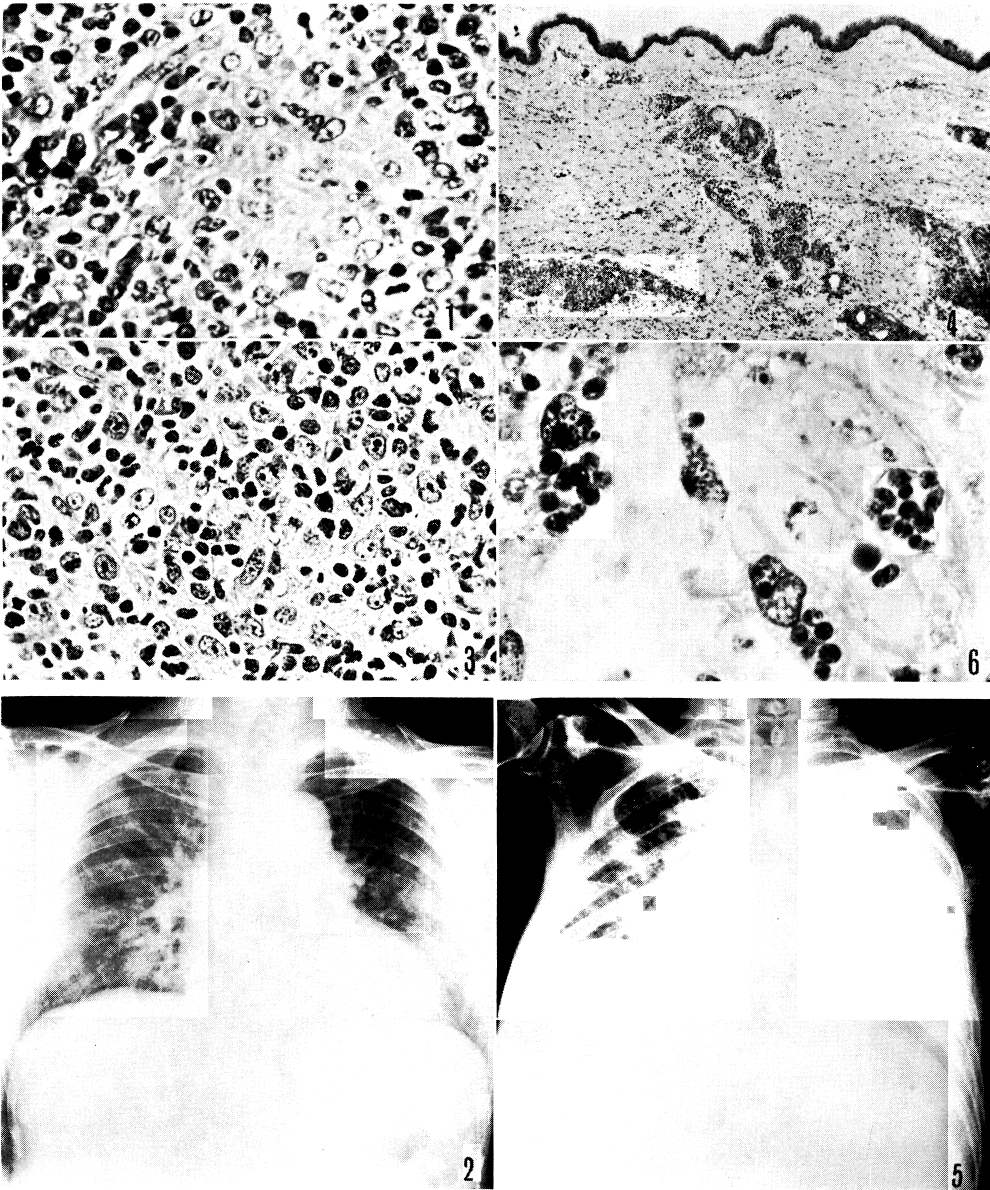
Clinical and laboratory details of acute toxoplasmosis in 4 adults are described.

Case 1 is a 24-year-old male with high fever, swelling of cervical, axillary and inguinal lymph nodes. In peripheral blood a high percentage of atypical lymphocytes was observed. The clinical diagnosis of infectious mononucleosis was later revised to acute toxoplasmosis because of the lack of a heterophil antibody but the presence of high anti-*Toxoplasma* antibody titers. Cervical lymph node biopsy revealed a reactive change exhibiting follicular hyperplasia associated with the presence of irregular clusters of epithelioid cells.

Case 2 is a 51-year-old male with high fever, swelling of axillary lymph nodes and maculopapular skin rash. The clinical diagnosis of tsutsugamushi disease (scrub typhus) was later revised to acute toxoplasmosis since *Toxoplasma* was isolated from peripheral blood but *Rickettsia* was not.

Case 3 is a 58-year-old female with mild fever, swelling of cervical, axillary and inguinal lymph nodes, maculopapular or nodular skin rash and hyperglobulinemia. Pneumonia occurred after the treatment with corticosteroid. Cervical lymph node biopsies revealed a marked lymphoproliferative change simulating immunoblastic lymphadenopathy. *Toxoplasma* was isolated from peripheral blood and consequently the symptoms improved considerably by treatment with pyrimethamine and sulfamonomethoxine.

Case 4 is a 60-year-old female with chronic lymphocytic leukemia. The disease was controlled by treatment with immunosuppressive agents and corticosteroid, but a subsequent febrile illness with severe pneumonia caused the patient's death. At autopsy *Toxoplasma* was found distributed throughout the organs examined, except for brain.



Explanation of Figures

- Fig. 1 Lymph node from Case 1, showing follicular hyperplasia with epithelioid cell cluster.
- Fig. 2 Early stage of acute pneumonia from Case 3. A pronounced increasing in the hilar shadows with accentuation of the lung markings radiating outward into both lungs is resemble to atypical pneumonia.
- Fig. 3 Lymph node from Case 3, showing reticulum cell hyperplasia.
- Fig. 4 Skin from Case 3, showing marked lymphogenous cell infiltration in the subcutaneous tissue.
- Fig. 5 Later stage of acute pneumonia from Case 4. The blotchy peribronchial infiltration and the marked alveolar exudation give the appearance of bronchopneumonia. Diaphragm is elevated by ascites.
- Fig. 6 Lung from Case 4. *Toxoplasma* tachyzoites are observed in the alveolar epithelial cells.