

原 著

## 人 工 透 析 と 結 核 症

## 第 1 編 人工透析療法患者に発症した粟粒結核症

藤 野 忠 彦

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和 51 年 7 月 2 日

MILIARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS  
UNDER DIALYSIS THERAPY

Tadahiko FUJINO\*

(Received for publication July 2, 1976)

Risk of developing miliary tuberculosis is increased in a variety of disorders in which host defence mechanisms are impaired. We are presenting four cases of miliary tuberculosis which developed during dialysis therapy for chronic renal failure.

The patients' age ranged from 34 to 59 years. None of them received corticosteroids or immunosuppressive therapy during their hospital treatment. These four patients had been treated at different time and different hospitals except cases 2 and 3. A previous history of tuberculosis was recorded only in case 2. The clinical symptoms of these cases were fever of unknown origin, and cough and sputum during the period of dialysis therapy. Fever was the most frequently observed sign, which raised to 37~39°C after the dialysis or in the evening. The intermittent fever persisted without response to various antibiotics including CER, CEZ, TC, PC, etc. Two of them complained headache and became comatose in the final stage. Miliary lesions were not visible on the chest radiograms, even just before the time of death. The infiltrative shadows in S<sub>6</sub> and pleural effusion were found in some cases temporarily on the chest radiograms during the clinical course. The duration of fever ranged from one month to 3 years. In case 2, the smear examination of sputum for acid-fast bacilli was negative, but positive culture was obtained one month after the death of patient. In case 3, one colony of acid-fast bacilli was cultured from the pleural effusion which disappeared without any antituberculous treatment. The serum BUN and creatinine levels were well controlled by the dialysis therapy in these four cases. The diagnosis of miliary tuberculosis were finally obtained by postmortem examination in all cases.

The tuberculin skin test was not performed in these patients. It is well established that chronic uremia may influence certain immunological reactions and depress tuberculin skin test. This experience suggests that patients under dialysis therapy have a greater risk of developing miliary tuberculosis, and if fever of unknown origin is observed or tuberculosis is suspected, the prompt institution of antituberculous therapy including prophylactic ones is requested.

\* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, KEIO University, 35-Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

## 結 言

粟粒結核症は小児において初感染 2~3 カ月後に発症するか、または結核症の終末像と考えられていた。ところが最近成人にいわゆる cryptic type として発症するものが増加している。われわれは慢性腎不全で人工透析療法患者に発症した粟粒結核症を 4 例経験したので、これらの症例を報告するとともに粟粒結核症の発症要因に関して考察を加えた。

## 症 例

症例 1： ██████████ 59歳女性

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：母、糖尿病、その他特記すべきものなし。

臨床経過：54歳時に生命保険加入のための検尿で蛋白尿を指摘された。以後加療を続けていたが59歳時、昭和46年3月30日腎不全のため人工透析療法を目的として入院した。

入院時咳嗽、喀痰が時々あり、理学的所見では左背下部に湿性ラ音を聴取した。胸部X線像は縦隔影のやや拡大と左 S<sub>6</sub> に浸潤影を認め、左中肺野には石灰化像があった (Photo. 1a)。4月7日より腹膜灌流を開始した。4月12日に血痰および全身の振せんを認め、幻覚症状および無目的な行動が始まったが、頭痛を訴えることはなく、項部硬直はなかつた。神経学的反射はチャドック反射以外の病的反射は認められなかつた。4月19日から傾眠状態となり、幻覚症状、見当識障害が増悪した。

4月23日の検査成績は赤血球数 194 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 7,600/mm<sup>3</sup>、ヘマトクリット 13.5%、白血球百分率：好中球 72%、好酸球 4%、好塩基球 1%、リンパ球 17.5%、単球 4.5%、尿素窒素 90 mg/dl、Na 141 mEq/l、K 4.4 mEq/l、Cl 105 mEq/l、血清総蛋白 7.1 g/dl であった。

4月30日まで腹膜灌流 4 回施行し、以後血液透析を行なった。血液透析 5 回目、5月10日頃より 37°C 台の稽留熱があり、5月22日頃からは 38°C に達する弛張熱となつた。セファロリジン、ペニシリン、ホスタサイクリン等の抗生物質投与を行なつたが、症状の改善をみず、5月30日頃より昏睡状態となつた。胸部X線像では浸潤像の明らかな悪化像はなく、結核結節の播種像と思われるものも認められなかつた (Photo. 1b)。6月16日、血液透析11回目に死亡した。

死亡前の検査成績は赤血球数 289 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 3,700/mm<sup>3</sup>、ヘマトクリット 25%、白血球百分率：好中球 85%、リンパ球 9%、単球 6%、尿素窒素 99.8 mg/dl、クレアチニン 6.8 mg/dl、Na 142 mEq/l、K 3.8 mEq/l、Cl 104 mEq/l、血清総蛋白 6.6 g/dl であった。

剖検では播種型肺結核で、気管分岐部リンパ節の結核性乾酪巣が播種源と考えられ、腎、肝、骨髄にも多数の結節性結核巣があり、粟粒結核症と診断された。

症例 2： ██████████ 34歳男性

既往歴：13歳時虫垂炎切除術。26歳時肺結核、腎結核で 1 年半治療した。

家族歴：父は老衰死。母は脳軟化症にて死亡。同胞健在。

臨床経過：26歳時肺結核で普通 3 者併用療法を 1 年半受けた。当時排尿障害があり、両側腎に結核性病変が発見された。以後放置し、31歳時、昭和43年3月腎不全のため人工透析療法を開始した。血液透析開始 1 年後の昭和44年1月より、透析後に原因不明の 40°C 台に及ぶ発熱を認めるようになった。同年8月に右胸水貯留を認め (Photo. 2)、穿刺排液したが、これより抗酸菌は証明されなかつた。セファロリジンを投与したが、発熱は原因不明のまま持続し、一方胸水は自然消失した。昭和47年10月より腰痛が出現した。11月16日には体動時に咳嗽を認めるようになった。胸部X線像では両側肺尖部に散布した石灰化像はあるが、活動性病巣と考えられるものはなかつた。11月27日に結核症の再燃が疑われ INH 単独投与を開始した。翌日には下熱したが、11月29日消化管出血のため、透析療法 3 年 10 カ月目に死亡した。

原因不明の発熱が始まった昭和44年1月の検査成績は次の通りである。赤血球数 202 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 7,700/mm<sup>3</sup>、血清総蛋白 7.4 g/dl、尿素窒素 100 mg/dl、Na 137.5 mEq/l、K 7.5 mEq/l、Cl 111 mEq/l であった。昭和47年1月には赤血球数 290 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 3,500/mm<sup>3</sup>、白血球百分率：好中球 60%、好酸球 16%、好塩基球 2%、リンパ球 17%、単球 5% であり、死亡前には次のごとくであった。赤血球数 283 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 10,200/mm<sup>3</sup>、白血球百分率：好中球 88%、リンパ球 10%、単球 2% であった。喀痰検査は昭和47年7月より頻回に行なわれていたが、死亡直前の喀痰より培養にて 1 コロニーの微量排菌が判明した以外はすべて陰性であった。また胸水、腹水の培養も陰性であった。

剖検では腎盂腎炎性萎縮腎および水腎症、腎結核治癒像があり、左肺上葉に石灰化被包乾酪巣 3 コを中心に両側に播種性結核病巣、結核性脊椎炎、肝、脾、副腎、心外膜にも多数の結核結節を認め、粟粒結核症と診断された。

症例 3： ██████████ 49歳女性

既往歴：12歳時虫垂炎切除術。27歳時流産、28歳と32歳時に出産。36歳時卵巣のう腫。43歳時痔核。

家族歴：夫に結核症の既往がある。子供 2 人健在。

臨床経過：19歳時入社体検にて蛋白尿を発見された。その後妊娠、出産を繰り返したが特別の注意を受けたことはなかつた。46歳時に再び蛋白尿と高血圧を指摘され

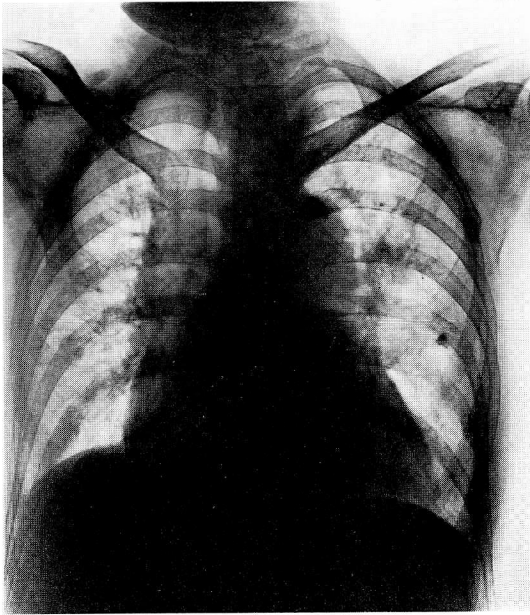


Photo. 1a 症例 1. 入院時

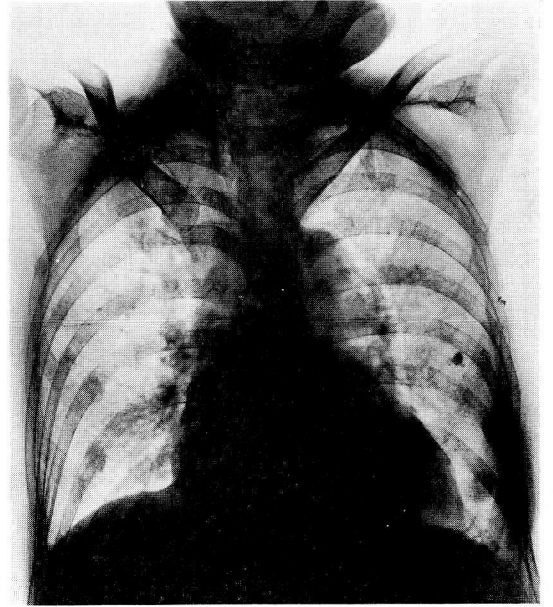


Photo. 1b 症例 1. 死亡前

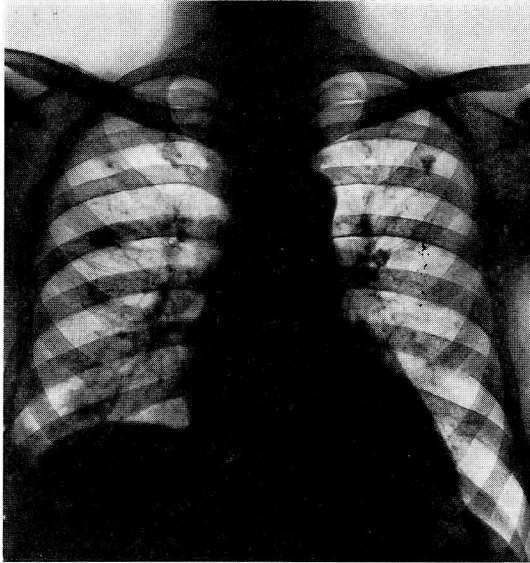


Photo. 2 症例 2. 昭和47年 8月 右胸水貯留

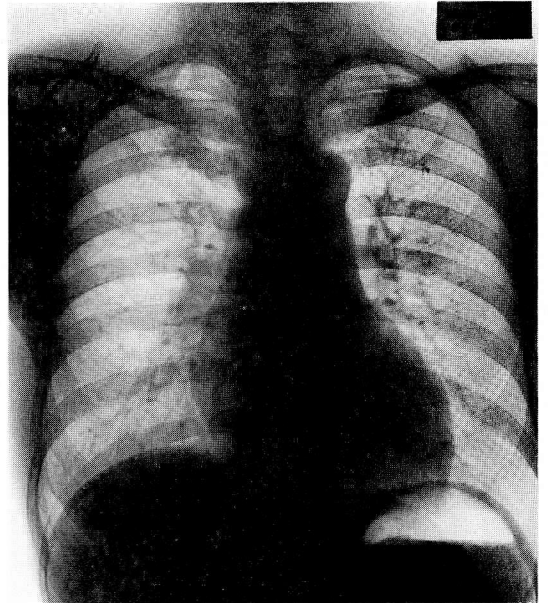


Photo. 3a 症例 3

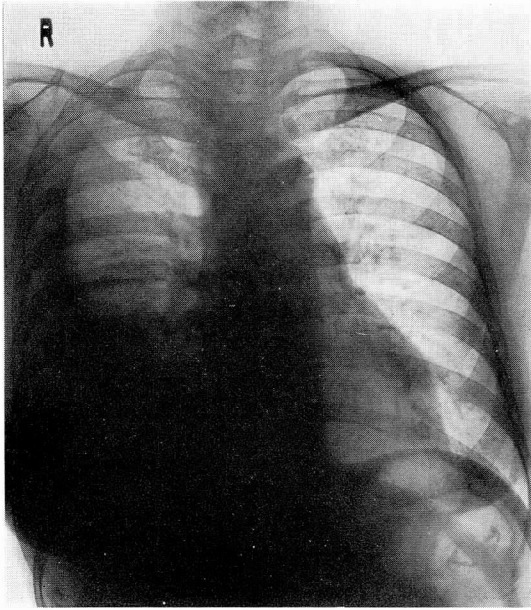


Photo. 3b 症例3. 右胸水貯留

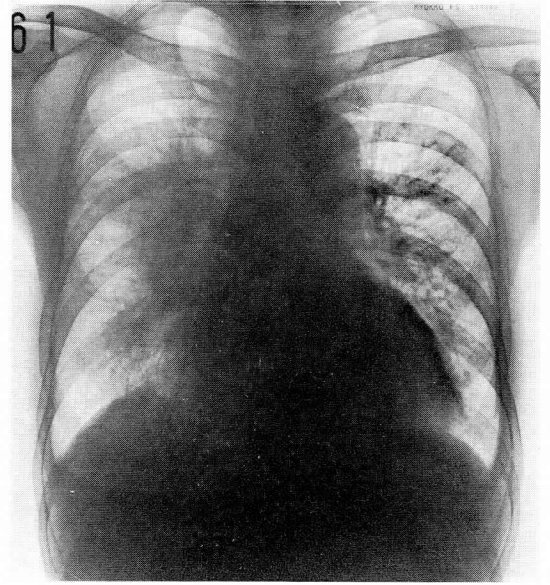


Photo. 4a 症例4. 入院時

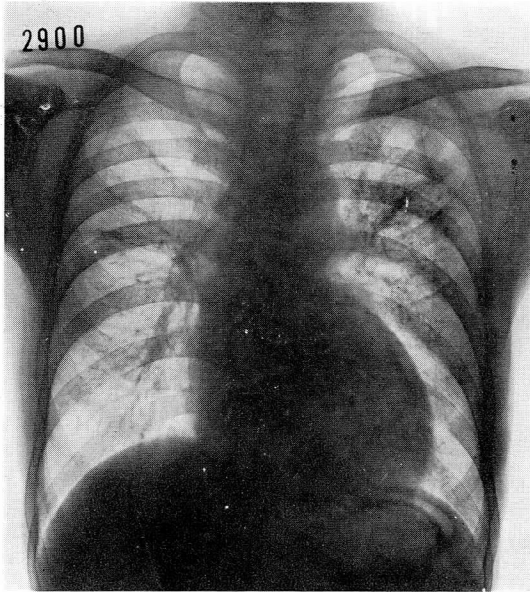


Photo. 4b 症例4

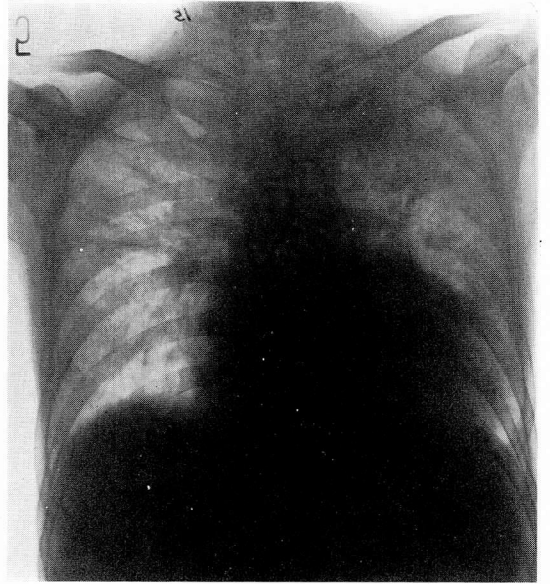


Photo. 4c 症例4. 死亡前

た。48歳時、昭和45年3月より耳鳴り、貧血、全身倦怠感が強くなり、同年10月より血液透析療法を開始した。

第1回透析開始時の検査成績は、赤血球数225万/mm<sup>3</sup>、白血球数3,500/mm<sup>3</sup>、白血球百分率：好中球73%、好酸球4%、リンパ球22%、単球1%、尿素窒素100.4 mg/dl、クレアチニン9.2 mg/dl、Na 135 mEq/l、K 5.0 mEq/lであつた。胸部X線像は結核性病巣と考えられる異常影は認められなかつた(Photo. 3a)。

翌46年2月頃より原因不明の発熱を認めるようになった。はじめは透析後2~4時間後に、それ以後は透析とは関係なく夕方に39℃台に及ぶようになった。4月頃より咳嗽、時に下痢が始まつた。原因不明の発熱に対しセファゾリン、アミノペンシリン、フラグマンチンの投与を行なつたが、いずれも効果がなかつた。5月7日には胸部X線写真上右胸水を認めた(Photo. 3b)。しかしこれは一過性で、自然消失した。胸水中より抗酸菌培養にて1コロニー陽性であり、後にこれはナイアシン陽性で人型結核菌であることがわかつた。当時カナマイシンを1カ月間投与したが効果はなかつた。昭和46年10月7日自宅にて意識不明となり突然死亡した。死亡前の検査成績は赤血球数165万/mm<sup>3</sup>、白血球数4,800/mm<sup>3</sup>であつた。

剖検では右S<sub>6</sub>胸膜にやや古い乾酪壊死巣があり、肺内、脾、肝、骨髄、睪、リンパ節に播種型結核病巣が認められ、粟粒結核症と診断された。その他リウマチ様心内膜炎、心筋炎、リウマチ様関節炎が認められた。

症例4： 39歳男性

既往歴：小学校時に扁桃炎。

家族歴：特記すべきことなし。

臨床経過：39歳時(昭和45年)に口喝、顔面の浮腫を認め、はじめに腎疾患を指摘された。同年9月に腎不全のため透析療法の適応と考えられ入院した。入院時に発熱38.5℃、咳嗽、喀痰があつた。入院時検査成績では赤血球数156万/mm<sup>3</sup>、白血球数9,200/mm<sup>3</sup>、白血球百分率：好中球63%、好酸球5%、好塩基球5%、リンパ球27%、単球2%、その他2%、尿素窒素93.0 mg/dl、クレアチニン9.9 mg/dl、Na 140 mEq/l、K 5.88 mEq/l、Cl 107 mEq/lであつた。胸部X線像では右S<sub>6</sub>に気管支肺炎像があり(Photo. 4a)、喀痰中からクレブジラ菌が検出された。当時は喀痰の抗酸菌検査は行なつていなかった。セファゾリン、セファロシン、テトラサイクリン、カルボキシペニシリンなど投与したが著明な効果はなく、37℃台から39℃台の微熱が続いた。10月には腹水の貯留があり頭痛を訴えるようになった。10月12日より腹膜灌流を開始した。頭痛は一時消失したが、発熱、咳、喀痰はなお持続した。胸部X線写真にみられた右S<sub>6</sub>を中心とする肺炎像は前記の抗生物質投与にもかかわらず、約1年間陰影の改善は認められなかつた。

昭和48年3月9日には喀痰量も多く、血痰も時々あつた。喀痰の抗酸菌検査は陰性であつた。胸部X線写真では右S<sub>6</sub>の陰影は改善したが、左上肺野に淡い結節性陰影が出現し、1カ月後には索状影となつた(Photo. 4b)。当時の検査成績は赤血球数168万/mm<sup>3</sup>、白血球数8,000/mm<sup>3</sup>、白血球百分率：好中球68%、好酸球9%、リンパ球19%、単球4%、尿素窒素147.2 mg/dl、クレアチニン16 mg/dl、Na 138 mEq/l、K 4.7 mEq/l、Cl 98 mEq/lであつた。4月頃から不穏な行動、応答不正確、同じことを繰り返す質問するなどの精神症状が強くなつた。4月27日腹膜灌流143回目で死亡した。死亡前の胸部X線写真には、両側肺野に結節影から塊状影がびまん性に散布していた(Photo. 4c)。

剖検では萎縮腎のほか肺、肝、脾、睪、甲状腺、腸間膜リンパ節その他のリンパ節に播種型結核が認められ、粟粒結核症と診断された。

## 考 案

従来粟粒結核症は小児の初感染結核後に引き続き起こるか、または結核症の終末像と考えられていた<sup>1)</sup>。しかしながら平均寿命の延長、生活様式あるいは社会環境因子の変化に伴い、粟粒結核症の発病年齢、分布、発症頻度、発現様式、臨床症状あるいは予後などが変貌していることが国内・外で指摘されている。わが国でも剖検例中、粟粒結核症は昭和35年以後いつたん減少してきたものが、昭和45年頃より再び増加の傾向を示している。年齢別推移をみると昭和33年度では0~39歳が57%を占めていたが、昭和45年度では21%と減少し、60歳以上の老年層の増加が著明である<sup>2)</sup>。

粟粒結核症患者で誘因と考えられるか、または合併する非結核性疾患ないし状態をあげると次のようなものがある。アルコール性中毒、妊娠あるいは産後、悪性リンパ腫や白血病などの血液疾患、悪性腫瘍、糖尿病、中枢神経系疾患、SLEや関節リウマチなどの膠原病があげられている。このなかでいずれが誘因であり、いずれが偶然一致したものはなかなか決定し難いが、多くの臨床家の一致した印象として副腎ステロイドの投与は結核症の再燃、悪化の誘因であるとされている。

粟粒結核症の発病要因に関する重要なこととして、青柳<sup>3)</sup>は第48回日本結核病学会総会シンポジウム「最近の粟粒結核症」において、ステロイドあるいは免疫抑制剤の使用のほか、慢性腎不全で人工透析療法を受けているものに高率に粟粒結核症が発症していることをはじめに指摘した。青柳の共同研究者である私は人工透析と粟粒結核症の発症との関連につきその後も追究し、ここに報告したように、慢性腎不全のため人工透析療法を受けた患者4名に粟粒結核症の発症を認めたのである。これら4名のうち症例2および3は同一施設の患者であつた

表 透析後に発症した

症 例	既往歴	家族歴	臨床症状	発熱より死亡までの期間
1. ■■■■■ 59歳♀	特記すべきものなし	母, 糖尿病	咳嗽 発熱 喀痰 精神症状 血痰	昭和46年5月10日より (約1ヵ月) 昭和46年6月16日まで
2. ■■■■■ 34歳♂	13歳虫垂炎 26歳肺結核 腎結核	特記すべきものなし	発熱 咳嗽 腰痛	昭和44年1月 より (約3年) 昭和47年11月29日まで
3. ■■■■■ 49歳♀	12歳虫垂炎 27歳流産 28歳, 32歳出産 36歳卵巣のう腫 43歳痔核	夫, 結核症の 既往あり	発熱 咳嗽 下痢	昭和46年2月 より (約8ヵ月) 昭和46年10月7日まで
4. ■■■■■ 39歳♂	12歳扁桃炎	特記すべきものなし	発熱 血痰 咳嗽 腹水 喀痰	昭和46年9月 より (約1年 7ヵ月) 昭和48年4月27日まで

が異なる期間に透析を受けており、症例1および4はそれぞれ異なる施設の患者であつた。そしてこれら4例の発症と同一期間に慢性腎不全のためそれらの施設で人工透析療法を行なつた患者は約40数例であつたことを考えると、人工透析による粟粒結核症の発症は極めて高率であつたといえる。

人工透析療法の普及に伴い結核症の合併は無視できないことが近年指摘されてきており、例えば Pradhanら<sup>3)</sup>は136名の人工透析療法患者に5例の活動性結核症が発症したことを報告し、透析療法患者では結核症の再燃悪化の危険の高いことを指摘している。またわが国でも住吉<sup>2)</sup>、木本<sup>4)</sup>、林ら<sup>5)</sup>により人工透析療法中に粟粒結核症あるいは活動性結核症で死亡した症例が報告されている。

人工透析中に発症した粟粒結核症がいずれも死後剖検によりはじめて診断されたことは極めて重要なことである。すなわち、われわれが経験した症例の中には(表)原因不明の発熱の他、咳嗽、喀痰、時に血痰を訴えたものもあるが、原因不明の発熱はいずれの症例にもあり、それらに対し一般抗生物質が投与されており、それによつては全く症状の改善が認められなかつた。しかし原因不明の発熱の他は粟粒結核症としての臨床症状は乏しかつた。胸部X線写真においても典型的な粟粒陰影を示したものはなく、肺うつ血像が出没し、S<sub>6</sub>を中心とした肺炎像、胸水貯留像の認められるものがあつたが、これらの所見は尿毒症性肺炎との鑑別が困難であつた。粟粒結核症のうち、胸部X線写真上粟粒陰影があり、喀痰、尿、脳脊髄液中より結核菌が証明されるものは overt または classical type、明らかな臨床症状に乏しく胸部X

線像にも異常所見が認められないものは cryptic type と呼ばれているが<sup>7)</sup>、これに従うとここに報告した人工透析療法患者にみられた粟粒結核症例はすべて cryptic type といひうる。

また報告した4例中1例を除き結核症の既往はなく、家族歴にも明らかな感染源と思われるものはなかつた。透析回数は11回より450回であり、先述のようにそれぞれ異なつた時期に、異なつた施設で透析療法を行なつていた。不明の発熱のあつたときを粟粒結核症の発症、発病時期と考えると、発症の時期は透析療法開始後1ヵ月より3年までまちまちである。またいずれの症例も腎不全状態は人工透析療法によりコントロールされていた。

粟粒結核症患者におけるツベルクリン反応は多くの場合陰性を示すことが知られており<sup>8)</sup>、一方腎不全の際にも一般的に遅延型アレルギー皮内反応が減弱ないし消失すること<sup>9)~11)</sup>や、またその機序など<sup>5)12)13)</sup>についての報告もあるが、残念ながらここに報告した症例についてはツベルクリン反応は検索されていながつた。なお人工透析をうけている患者のツベルクリン反応については続報<sup>14)</sup>に述べる。

以上の症例から考えると人工透析療法は今後ますます普及するが、たとえ結核症の既往歴や胸部X線写真に結核病巣が認められなくとも人工透析中に原因不明の発熱を認めた際には結核症も鑑別診断に加えて、特に cryptic type の粟粒結核症には十分注意すべきである<sup>15)</sup>。1971年米国の結核および胸部疾患学会合同による「結核の予防に対する予防的化学療法に関する共同声明」<sup>16)</sup>では、「ツ反応既陽性者で次にかかざる場合には、過去に抗結核剤の投与を受けたことがあるなしにかかわらず、予防

## 粟粒結核症

透析回数	検査所見						尿素窒素
	白血球数 /mm <sup>3</sup>	白血球百分率(%)					
		好中球	好酸球	好塩基球	リンパ球	単球	
腹膜灌流 4回	7,600	72	4	入院時 1	17.5	4.5	90
血液透析 11回	3,700	85	—	死亡前 —	9	6	99.8
血液透析 450回	3,500	60	16	入院時 2	17	5	100
	10,200	88	—	死亡前 —	10	2	138.6
血液透析 81回	3,500	73	4	入院時 —	22	1	100.4
	4,800			死亡前 不検			110.0
腹膜灌流 164回	9,200	63	5	入院時 5	27	4	93.0
	8,000	68	9	死亡前 —	19	4	147.2

的投与の適応としている。①副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制剤投与中の症例，②胃切除術後，③白血病やホジキン病などの細網内皮系疾患，④重症糖尿病の不安定期，⑤けい肺症の場合である。私は，これに加うるに人工透析療法中に原因不明の発熱を示し，一般抗生物質にても効果が認められない場合は，治療的診断の意味も含め，また過去に結核症の既往のある患者はもちろん，予防的薬療法に適応に加えるべきであると考え。なお人工透析療法患者では腎不全のために腎よりの薬剤排泄機能が著しく低下しているので，Bowersox<sup>17)</sup>やKunin<sup>18)</sup>が腎機能低下を考慮してINH 1日量 200 mg, pyridoxin hydrochloride 50~100 mg, rifampin 600 mgを投与すべきであると勧告しているように，この際の薬剤投与に際しては，薬剤の副作用に対し十分な注意が必要である。

## 結 語

われわれは人工透析療法患者に4例の粟粒結核症を経験した。いずれも原因不明の発熱，咳嗽や喀痰，頭痛や精神症状があつた。胸部X線写真には明らかな結核性病巣は認められなかつた。肺炎像，胸水貯留像が認められる場合があつたが，これらは尿毒症性肺炎と鑑別が困難であつた。明らかな粟粒陰影を示したものはなかつた。

このように人工透析療法患者では高い頻度に，明白な臨床症状を示さないcryptic typeの粟粒結核症の発症が認められるので，臨床上特別の注意が必要である。人工透析療法中に不明の発熱を示す際には，治療的診断の意味から抗結核剤投与を考慮し，また結核症の既往歴のある際には抗結核剤の予防的投与を行なうべきである。

稿を終えるにあたり，ご指導，ご校閲を賜わつた前慶応義塾大学五味二郎教授に深甚なる謝意を表すとともに終始ご指導，ご助言を頂いた青柳昭雄博士，教室員各位に深謝致します。また貴重な症例を提示していただいた前済生会中央病院内科喜多川浩博士，現琉球大学大沢炯助教授，済生会宇都宮病院内科目黒輝雄，尼崎安紘学士に深甚の謝意を表します。

## 文 献

- 1) Boyd, W.: Textbook of Pathology, Lea and Febiger, Philadelphia, p. 656, 1961.
- 2) 萩原忠文: 結核, 48: 365, 1973.
- 3) Pradhan, R. P., Katz, L. A., Nidus, B. D., Matalon, R. and Eisinger, R. P.: JAMA, 229: 798, 1974.
- 4) 木本克彦・横井理: 日内会誌, 63: 1235, 1974.
- 5) 林和徳: 第86回結核病学会関東支部学会, 50: 43, 1975.
- 6) Conger, J. D., Hammond, W. S., Alfrey, A. C., Contiguglia, S. R., Stanford, R. E. and Huffer, W. E.: Ann. Intern. Med., 83: 330, 1975.
- 7) Proudfoot, A. T., Akhtahr, A. J., Douglas, A. C. and Horne, N. W.: Brit. Med. J., 273, May 3, 1969.
- 8) 青柳昭雄・五味二郎: Geriat. Med., 12: 1405, 1974.
- 9) Selroos, O., Pasternack, A. and Virolainen, M.: Clin. Exp. Immunol., 14: 365, 1973.
- 10) Huber, H., Pastner, D., Dittrich, P. and Braunsteiner, H.: Clin. Exp. Immunol., 5: 75, 1969.
- 11) Kirkpatrick, C. H., Wilson, W. E. C. and Talmage, D. W.: J. Exp. Med., 119: 7271, 1964.
- 12) Newberry, W. M. and Sanford, J. P.: J. Clin. Invest., 50: 1262, 1971.
- 13) Reis, H. E., Heimsoth, V. H., Hirche, H. and Eitelhuber, V.: Klin. Wschr., 52: 437, 1974.

- 14) 藤野忠彦: 結核, 51: 1976, 投稿中.
- 15) Bailey, G. L.: Hemodialysis, Principles and Practice. Academic Press, New York, p. 143, 149~150, 1972.
- 16) Chaves, A. D., Cugell, D. W., Marks, C. E., Pierce, A. K., Ross, J. C., Utz, J. P., Young, R. C., Ziskind, M. M. and Brummer, D. L.: Am. Rev. Resp. Dis. 104: 460, 1971.
- 17) Bowersox, D. W., Winterbauer, R. H., Stewart, G. L., Orme, B. and Barron, E.: New. Engl. J. Med., 289: 84, 1973.
- 18) Kunin, C. M.: Ann. Intern. Med., 67: 151, 1967.