

原 著

ステロイド剤長期投与患者に発症した
いわゆる粟粒結核の X 線像について

加藤 文・長尾 啓一・菊池 典雄
瀧澤 弘隆・渡辺 昌平

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

志村 昭光

結核予防会千葉県支部

受付 昭和 59 年 3 月 19 日

THE ROENTGENOLOGICAL FEATURES OF DISSEMINATED TUBERCULOSIS
FOLLOWING LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY

Aya KATO*, Keiichi NAGAO, Norio KIKUCHI, Hirotaka TAKIZAWA,
Shohei WATANABE and Akimitsu SHIMURA

(Received for publication March 19, 1984)

The purpose of this paper is to evaluate the roentgenological feature on chest films of so-called miliary tuberculosis following long-term corticosteroid therapy.

The subjects are nine cases with miliary tuberculosis, consisting of three males and six females, and ages are ranging 34-76 years old. Their underlying diseases which were treated with corticosteroids were osteoarthritis in three patients, rheumatoid arthritis in two, S. L. E. in three and bronchial asthma in one. Corticosteroid was given perorally and/or intrasynovially, and the duration of medication ranged from three months to twelve years. The diagnosis of tuberculosis were established bacteriologically in eight patients and one by post-mortem examination.

Plain posteroanterior chest X-ray films of those cases were closely studied and some common characteristics were found: i) The individual nodular shadows vary in radiopacity and in size; the diameters range 1-5 mm. ii) Their margins are blurred and their shapes are not always round. iii) Such nodular shadows cover both lung fields unevenly, looking strikingly mottled, compared with the literally 'miliary' pattern.

Histological examinations of lungs of the two autopsied cases revealed some findings which differ from those of ordinary miliary tuberculosis. In one case, most of the tubercles were found to be large in size, some of which were fused together to make larger nodules. In the interstitium severe infiltration was observed while proliferative reaction was very poor. Investigation of the other case revealed focal pneumonia; the alveoli were heavily infiltrated with monocytes which contained acid-fast bacilli in their cytoplasm.

* From the Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chiba 280 Japan.

Small nodular shadows on chest X-ray films may well be the result of summation of many small nodules in the lung, each of which is subliminal individually and produces no image on the film. The unusual mottling nodular pattern seen on the films of these nine cases may be the result of unusual histopathological picture presented above.

It is known that corticosteroid may modify tuberculous lesions and accelerate clinical course, allowing free and rapid proliferation of the bacilli by its immunosuppressive actions : suppression for lymphocytes, inhibition of granulation, and so on. Another possibility is that it may mask some clinical signs such as fever, resulting in difficulties and delay of diagnosis.

In conclusion, it is proposed that physicians should be alert to the possibility of disseminated tuberculosis in patients exhibiting the above presented funny X-ray features.

Keywords : Miliary tuberculosis, Corticosteroid therapy, Nodular shadows

キーワード : 粟粒結核症, 副腎皮質ステロイド剤, 粒状陰影

はじめに

対象とその背景

わが国における粟粒結核症は、肺結核症と同様、近年著しく減少した。反面、生前に診断しえず剖検により初めて確認される例は増加しつつあり、その一因として、最近の粟粒結核症の臨床像——年齢分布、臨床経過、X線像——の変貌が挙げられている¹⁾²⁾。他方、各種難治性疾患に対しては、ステロイド剤(以下ス剤)その他免疫抑制効果のある薬剤が多用されており、それらの臨床経過においてはしばしば呼吸器感染症に遭遇する。われわれは、ス剤治療中に発症した、いわゆる粟粒結核症患者の胸部X線写真をみる機会を得、興味ある所見を得たので報告する。

対象は昭和55～56年にかけて、当院および関連施設において経験された、ス剤投与中発症の血行性播種性肺結核症患者9例である。内訳は、男性3例、女性6例、年齢は34～76歳、平均55歳であった。ス剤投与の適応となった原疾患は、慢性関節リウマチ2例、変形性関節症3例、SLE 3例、気管支喘息1例である。ス剤の投与方法は、上記前2疾患において関節内注入および経口、他疾患においては経口投与となっている。結核発症までの投薬期間は最短3ヵ月間(症例7)、最長では12年間(症例8)におよんでいる。総投与量をみると最少量でもブレドニゾン換算1,875mg(症例7)で

Table 1. Clinical Materials

Case	Sex	Age	Underlying disease	Steroid therapy		Tbc. bacilli			Therapy for Tbc.	Prognosis
				Dosage (of Prednisolone)	Duration (month)	Gaffky	Culture	Specimen		
1	F	34	S.L.E.	25-60mg/day	72	4	+	sputum	Yes	Dead
2	F	44	S.L.E.	20-80mg/day	5	6	+	sputum	Yes	Alive
3	F	45	S.L.E.	5-60mg/day	72	0	-	sputum, blood, etc.	No	Dead
4	M	55	Bronchial asthma	uncertain	uncertain	2	+	sputum, pus on tongue	Yes	Alive
5	F	76	Osteo-arthritis	total 2,125mg	12	0	++	sputum, synovial fluid	Yes	Alive
6	M	66	Rheumatoid arthritis	total 3,625mg	20	0	+	sputum, synovial fluid	Yes	Alive
7	F	60	Osteo-arthritis	total 1,875mg	3	0	+	synovial fluid	Yes	Alive
8	M	66	Osteo-arthritis	total 3,750mg	144	1	+	sputum, synovial fluid	Yes	Alive
9	F	49	Rheumatoid arthritis	uncertain	12	0	+	sputum, cerebrospinal fluid	Yes	Alive

ある。関連施設における症例の中には、ス剤投与経路・期間・量など詳細不明のものもあるが(症例4, 9), 満月様顔貌などの臨床所見および本人からの病歴聴取により、ス剤の使用が確実と判断された例を対象に含めた。

結核の発症時期についてであるが、全例が最高38~40℃の弛張熱を初発とする急性経過を辿っている。発熱の時点をもって発症とみなした。ほかに臨床症状として咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状は、症例1, 2, 3に特に著明であった。臨床的に確認された肺外結核として舌潰瘍が1例(症例4)に、膝関節結核が4例(症例5, 6, 7, 8)に、結核性髄膜炎が1例(症例9)にみられた。

初回の胸部X線検査は、7例において発熱と同時にあるいは2週間以内に施行されている。症例5, 9ではそれぞれ関節炎、髄膜炎へ注意が集中され、発症後約1ヵ月の時点で施行されている。

結核の確定診断については、症例3を除く全例において菌が生前に証明されている。すなわち、喀痰から7例、膝関節液から4例、舌潰瘍擦過物から1例、髄液から1例である。症例3は、生前頻回の喀痰・胃液・血液などの検索にもかかわらず菌は陰性であり、死後剖検にて確定診断された。

治療は、生前診断のなされた8例全例において、診断確定後あるいはそれに先立ち抗結核剤投与を開始しているが、症例3においては無治療となっている。

転帰に関しては、7例で治療が奏効し、治癒したが、

症例1, 3は、発症後それぞれ4ヵ月、2ヵ月にて死の転帰をとった。

方 法

これら9症例の胸部単純正面X線写真に認められた肺野の播種状小結節陰影に着目し、その形態上の特徴につき、検討した。この際、ス剤使用歴が全くなくて発症した粟粒結核症患者2例の胸部X線写真をコントロール群として設定し比較した。これらの写真は複数の医師により読影し、客観性をもたせた。

さらに、剖検の得られた症例1, 3においては、肺の病理組織学的検討をし、X線所見との関連について考察を加えた。

結 果

X線所見については、ス剤非使用群2例、使用群9例において、それぞれの群の症例間に共通のパターンが観察された。すなわち、ス剤非使用群においては“粟粒”結核の名を表わすごとく、粟粒大、すなわち径1~2mmの辺縁比較的明瞭なほぼ円形の粒状陰影が、両肺野にほとんど均等に散布された像を呈していた(Fig. 1)。これに対し使用群では、まず全体像として小結節陰影・斑状影・網状影の混在した形をとっていた。その分布も、肺野各部において均等ではない。個々の小結節性陰影においてみると、径は1~5mmと大小不同があり、濃度も不均等であり、辺縁不鮮明で境界も明瞭ではなく、形は不整形をなしているものが多かった(Fig. 2



Fig. 1. Posteroanterior chest radiogram of control case, a 50 year old male, who had never been given corticosteroids before the onset of miliary tuberculosis. A well-known 'miliary' pattern can be seen.

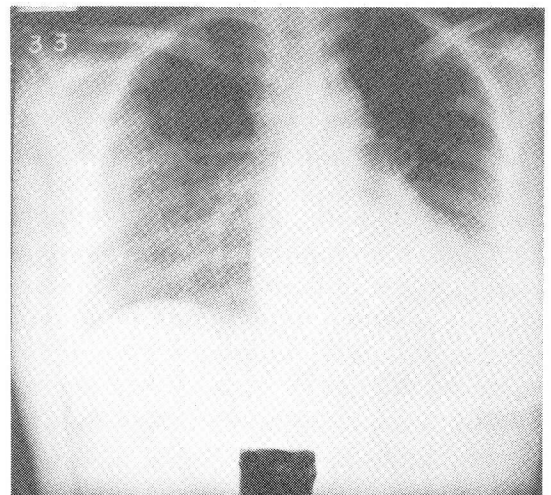


Fig. 2. Posteroanterior chest radiogram of Case 1 shows mottled nodular pattern.

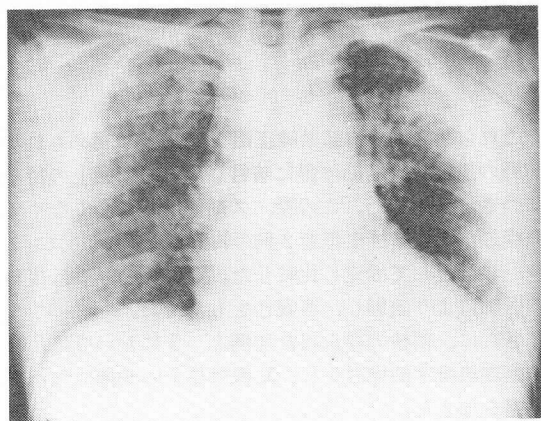


Fig. 3. Posteroanterior chest radiogram of Case 3 reveals the similar mottling pattern, with nodules various in size and shape.

～5)。

ここで、3症例を選びその特徴的なX線所見を示し、さらに2症例の病理学的所見にも言及する。

〔症例1〕34歳女性。結核の既往歴なし。25歳の時多発性関節炎・蝶形紅斑をもってSLEを発症、以来プレドニゾロン約20mg/dにて良好な経過であったが、出産後、腎症の増悪をみ、昭和56年3月よりプレドニゾロンを60mg/dに増量した。同年8月、増量後20週目にして39℃台の弛張熱と呼吸困難が出現、同時に胸部X線写真上、両下肺野を中心とするスリガラス状陰影および左胸水を認めた。さらに12日後には、全肺野にわたる多数の淡い小結節性陰影の散布を認めた(Fig. 2, 5-A)。喀痰よりガフキー4号が検出されたためただちにINH, RFP, EB, SM 4者による治療を開始した。しかし、病勢は進行し、12月に入って著明な低酸素血症を来して呼吸不全状態となり、12月18日、昇天した。剖検にて小結節病巣が肺、肝、腎、脾、睪その他に確認された。肺断面の肉眼所見では、両側肺とも、上葉に特に密に散布する白色結節が多数みられた。個々の径は1～3 mmであり、融合して不整形となっているものでは、4 mm位のものも散見された(Fig. 6)。組織学的には、多数の結核結節が観察された。個々の結節は概して大きめで、互いに融合する傾向が強かった。その場合には結節は不整形をなしてさらに大型となり、大小不同性を呈していた。間質では銀線維の増加に乏しく、弾性線維の断裂が著明で、病変は増殖性機転が弱く、滲出性機転が激しかったことを示唆すると思われる(Fig. 7)。

〔症例3〕45歳女性。結核の既往歴不詳。39歳の時、ループス腎炎を伴うSLEにて某院入院、プレドニゾロン30mg/dにて軽快し、以後5 mg/dにて維持し、経過

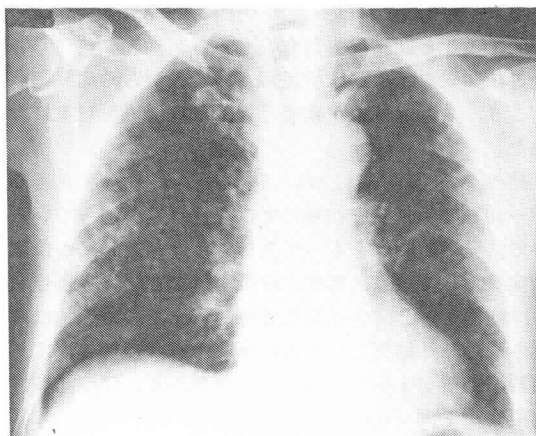


Fig. 4. Posteroanterior chest radiogram of Case 8 shows the same features as seen in case 1 and 3.

良好であった。昭和57年5月、39℃台の発熱および咳嗽、息切れが出現し入院。胸水、心のう水を認め、前者よりLE細胞を検出し、SLEによる漿膜炎と診断した。プレドニゾロン30mg/dにて軽快退院したが、25mg/dに減量した8月ごろより再び38℃台の発熱・呼吸困難を来し、9月入院となった。PaO₂は50torrと低下しており、発熱に対しては血液培養・尿培養を繰り返し行なうも陰性で、各種抗生剤投与にも反応しなかった。胸部X線写真では、従来よりみられた線状陰影が下肺野を中心に認められた。SLEによる間質性肺炎の診断のもと、プレドニゾロンを60mg/dに増量するも症状不変で、第12病日に至り胸部X線写真上、入院時と異なる両側性びまん性粒状斑状影が出現した(Fig. 3, 5-B)。また低酸素血症はさらに進行し、第23病日にて昇天した。

剖検にて、SLEおよび結核による敗血症と診断された。肉眼的に肺は充実性で、結節性病変もみられた。組織学的には、結核結節の特徴がみられるところは少なく、大部分は巣状肺炎の像を呈していた。すなわち、肺胞内には液体成分とともに多数のマクロファージの浸潤を認め、さらにZ-N染色にては無数の結核菌が染め出された。肺胞壁は所々破壊され、大きなひとつながりの腔となっていた。これらは臨床経過の末期に起こった、比較的新しい病変と考えられた(Fig. 8)。

〔症例8〕66歳男性。結核の既往歴なし。12年来、某院にて変形性関節症の診断のもと、ス剤の両膝関節・左手関節内注入に加え、経口投与をうけていた。昭和55年4月より膝の腫脹、疼痛が増強、6月に入って発熱も出現し第10病日に胸部X線写真を撮影したところ、両側性に播種性小結節状陰影を認めた(Fig. 4)。喀痰よりガフキー1号が検出され、さらに両膝関節穿刺液

にても結核菌培養陽性であった。ただちに SM, INH, RFP 3 者投与を開始し、胸部 X 線写真・両膝関節所見とも、良好な経過を辿った。

考 察

粟粒結核症の定義として、第48回日本結核病学会における申し合わせでは、“全身血行性の、播種性の結核症であって、少なくとも2つ以上の臓器に粟粒ないしそれに近い大きさの病巣が散布しているもの¹⁾”とされており、胸部 X 線写真には言及していない。これは、

典型的な“粟粒”陰影を示さぬ例も多く存在することを示唆していると解釈されよう。われわれの症例は全例がこの定義を満たし、また結核菌も検出されているので、肺野の散布性陰影は結核菌の血行性播種の結果であることは間違いないものと思われる。そこで、何故に従来の“粟粒”陰影と様相を異にするのかを考察する。

まず、胸部 X 線写真において粒状陰影はいかにして生ずるかということについて、文献的に検討した。これには大別して、個々の陰影は個々の結節の真の像で

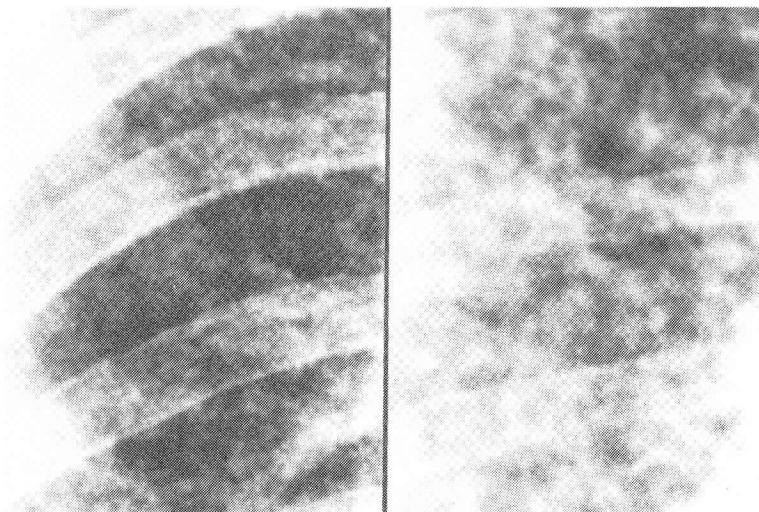


Fig. 5-A

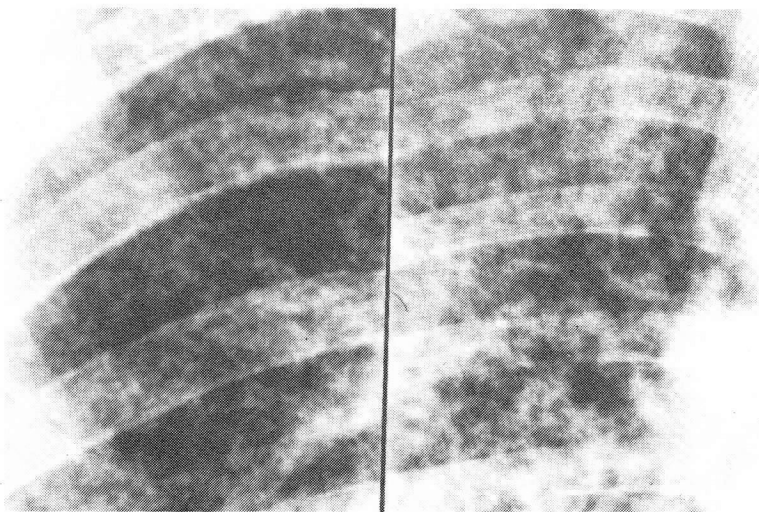


Fig. 5-B

Fig. 5. Comparison of nodular patterns on chest films of control case (left) and Case 1 (right) (5-A), Case 3 (right) (5-B). Magnified pictures of plain PA films. Note the difference in size, radiopacity and distribution of the nodules.

あるとする説³⁾と、重積説⁴⁾⁵⁾との2つがあるが、現在では後者の方が有利となっており、われわれもこの説の方を支持する。すなわち、径3 mm以下の小結節性病巣はそれ自体はX線写真上に像を結ばないが、同様のものが多数肺内に散在する場合には、同一ビーム上に複数個直列する機会が生じ、重積効果により小結節陰影と



Fig. 6. Photograph of sagittal slice of autopsied left upper lobe from Case 1 shows tubercles various in size, some of which are fusing together to make larger ones.

して像を呈するというものである⁵⁾。この説にのっとると径が比較的均一で辺縁明瞭な、典型的粟粒陰影が成立するためには、その肺組織には構成単位として、ほぼ均一の大きさ・形の小結節性病巣が存在しなければならないと理解されよう。

一方、ここに示した9症例は、すべてス剤を投与されていた例である。一般に、ス剤の抗炎症作用のうち、宿主にとって不利と思われる作用としては、白血球遊走能、貪食能の低下、白血球内病原体処理能力減弱ひいては病原体の自由な増殖・毒素産生の許容、細網内皮系機能減退とその結果として菌血症誘発、抗体産生低下、増殖機転の抑制などが知られている⁶⁾。ス剤による結核病変の修飾については、1950年代より気付かれていて、臨床分野からは、コーチゾンにより陳旧性結核病巣が活動化した例⁷⁾や、異常に急激な進行を呈した例⁸⁾などの報告がみられる。動物実験による基礎的検討では、Roche⁹⁾らは、ヒト型結核菌を腹腔内接種したラットにコーチゾンを投与すると、その肺病変は以下の特徴を示す、としている。すなわち、大小不同の著しい巣状肺炎であり、個々の病巣はマクロファージの肺胞・間質内への強い浸潤を認め、大きい病巣ではときに小乾酪壊死巣も含む、さらにリンパ球は乏しく、反面抗酸菌は著しく多くみられる、などである。また、Cummingsら¹⁰⁾は、同じくラットによる実験で、間質性肺炎も加味したびまん性肉芽腫肺炎で、炎症細胞はマクロファージを主体とし、抗酸菌が著明に多い、また病巣が気道を巻き込み2次性経気道性播種を起こしているものも多い、とその特徴を記載している。さらにSpain¹¹⁾らは、モルモットを用いて同様の実験を行ない、病巣はより広汎、より拡大し、限局する傾向に乏

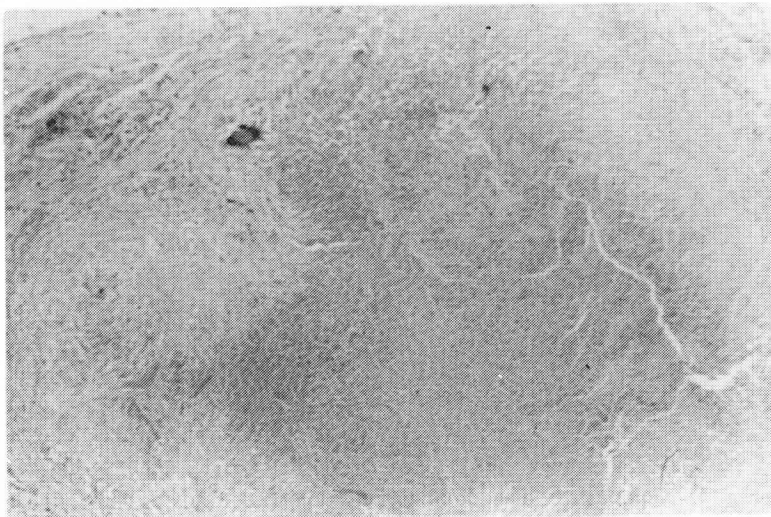


Fig. 7. Photomicrograph from autopsied lung of Case 1 shows a large irregular-shaped tubercle.

しい、と述べている。本邦においても、住吉ら¹²⁾の、ス剤使用者における粟粒結核の病理学的検討にて、結節は多く、乾酪化の傾向は著明で、やや大きめのものが多い、との記載をはじめ、同様の報告がいくつか見られる¹³⁾。

われわれの症例1、3の組織像も、これら諸家の報告とほぼ一致する結果であった。このように、通常と異なる結核病巣が肺内に多数存在した場合、そのX線写真では、前記の重積説にのっとると、大小不同・濃度不均一・辺縁不鮮明な粒状・小結節状陰影として描出されるのであろうと予想される。これらはまさにわれわれの9症例にみられたX線所見である。

一方、乗松¹⁴⁾は、通常、粟粒結核症の胸部X線所見の辿る結果は、はじめ1 mm以下の粒状影が両側中、下肺野に出現し、増加、増大しつつ密となり、一部は融合化、スリガラス様無気肺様像を呈し空洞化することもある、と報告している。われわれが呈示した9症例のX線所見は、乗松の言うところの進行した病期の像に似ているとも言える。しかし、少なくとも症例1、4、7では、発熱をみると同時に撮影されたX線写真にて既に、かかる所見が観察されている。このような観点から考えると、長期ス剤投与が発熱その他臨床所見を隠蔽し、その結果発症に気付かれるのが遅れたか、あるいは病変の進行が著しく急激であったとも推測される。

したがって、これら9症例の胸部X線所見の特徴は、ス剤自体に起因する組織学的差異のほか、発見の遅れや進行の急速なことも関与している可能性も十分に考

えられる。

いずれにせよ、長期ス剤投与例に発症する血行性播種性結核は、胸部X線上、従来の“粟粒”結核とはその様相を異にするため、临床上十分な注意が必要であると思われた。

ま と め

1. ス剤使用患者が血行性播種性結核症を発症した場合、その胸部X線所見は、典型的“粟粒”陰影とは異なり、個々の陰影は大きく、濃度不均一、辺縁不鮮明となる。

2. 剖検された2例の肺組織では、結核結節の拡大・融合、強い滲出機転などが目立ち、これらはス剤による修飾と考えられた。これらの特徴ある病変が同一X線ビーム上に重積・投影され、いわゆる“粟粒”結核症のそれと様相を異にするX線像を呈したと考えられた。

3. ス剤による臨床症状の隠蔽・経過促進も、上述X線所見発現の一因であると考えられた。

4. 長期ス剤治療経過中、感染を疑わせる臨床症状を呈し、胸部X線写真上、上述の所見をみた場合、つねに、いわゆる粟粒結核症も念頭に置くべきであると考えられた。

稿を終えるに臨み、病理所見を御教示載きました千葉大学医学部肺癌研究施設病理部門林豊教授に厚く御礼申し上げます。

さらに、貴重な資料を御提供下さいました以下の施

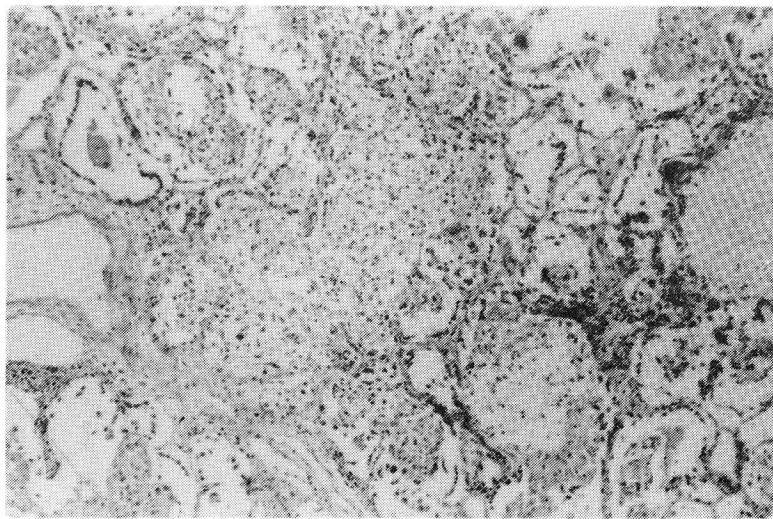


Fig. 8. Photomicrograph from autopsied lung of Case 3 shows focal pneumonia. Numerous macrophages are found in air space as well as interstitium and alveolar walls are partly destroyed.

設の先生方に深く感謝の意を表します。

千葉県立佐原病院内科・同整形外科, 旭中央病院内科・同病理, 国立千葉病院内科・同整形外科, 柏戸病院内科, 千葉大学医学部第2内科

(本論文の要旨は, 昭和58年4月第58回日本結核病学会総会(京都市)において発表した。)

文 献

- 1) 萩原忠文: 最近の粟粒結核症, 結核, 48: 365, 1973.
- 2) 堀越裕一他: 日本病理剖検輯報(1967~1976)の集計による粟粒結核の検討, 結核, 58: 15, 1983.
- 3) Resink, J. E. J.: Is a roentgenogram of fine structures a summation image or a real picture, Acta Radiol, 32: 391, 1949.
- 4) Newell, R. R. and Garneau R.: The threshold visibility of pulmonary shadows, Radiology, 56: 409, 1951.
- 5) Heitzmann, E. R.: The lung, Mosby, Saint Louis, p. 64, 1973.
- 6) 勝 正孝: 感染症に対する抗生剤・副腎ステロイド剤併用療法の実際, 医薬の門, 14: 54, 1974.
- 7) Popp, C. G. et al.: Cortisone and pulmonary tuberculosis, J A M A, 147: 241, 1951.
- 8) King, E. Q. et al.: Tuberculosis following cortisone therapy: Report of a case of rapidly progressive pulmonary tuberculosis following cortisone therapy for rheumatoid arthritis, J A M A, 147: 238, 1951.
- 9) Roche, P. et al.: Comparison of experimental tuberculosis in Cortisone-treated and Alloxan-diabetic albino rats, Am Rev Tbc, 65: 603, 1952.
- 10) Cummings, M. M. et al.: The influence of Cortisone and Streptomycin on experimental tuberculosis in the albino rat, Am Rev Tbc, 65: 596, 1952.
- 11) Spain, D. M. and Molomut, N.: Effect of Cortisone on the development of tuberculous lesions in guinea pigs and on their modification by streptomycin therapy, Am Rev Tbc, 62: 337, 1950.
- 12) 住吉昭信: 病理学的にみた最近の粟粒結核症, 結核, 48: 372, 1973.
- 13) 老叔宗忠他: 最近経験した診断困難な粟粒結核, 日本臨床, 36: 184, 1978.
- 14) 乗松克政: 最近の粟粒結核症, 診断および予後を中心として, 結核, 48: 377, 1973.