

症例報告

D I C を 合 併 し た 粟 粒 結 核

— 4 症 例 の 報 告 —

永 井 英 明 ・ 倉 島 篤 行
米 田 良 蔵 ・ 工 藤 禎

国立療養所東京病院呼吸器内科

稲 野 秀 孝

東京女子医科大学第一内科

受付 昭和 62 年 2 月 20 日

MILIARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH DISSEMINATED
INTRAVASCULAR COAGULATION

Hideaki NAGAI *, Atuyuki KURASHIMA, Ryouzou YONEDA,
Tei KUDOU and Hidetaka INANO

(Received for publication February 20, 1987)

A 57-year-old woman was admitted to our hospital complaining anorexia and debility. The chest X-ray film on admission showed diffuse fine granular infiltration on the bilateral lung. *Mycobacterium tuberculosis* was positive by smear and culture. Bone marrow aspiration demonstrated noncaseating granuloma. Laboratory data of the patient indicated disseminated intravascular coagulation (DIC) besides miliary tuberculosis. Antituberculosis drugs including isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin were given, with gabexiate mesilate for DIC. Laboratory data of the patient returned to normal after 11 days and she could survive.

From 1978 to 1986, 25 cases of miliary tuberculosis were diagnosed clinically and at autopsy in our hospital. Four of them were complicated with DIC, but three cases survived. In Japan, only 17 cases including our four cases who had miliary tuberculosis and DIC have been reported, 13 of which developed acute respiratory failure. The fatality was 70.6%.

Key words : Miliary tuberculosis, Disseminated intravascular coagulation, Acute respiratory failure

キーワード : 粟粒結核, 播種性血管内凝固症候群, 急性呼吸不全

* From the Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyoseshi, Tokyo 204 Japan

はじめに

近年、結核の死亡率は著しく減少してきたが、その罹患率の減少はやや鈍化しており、現在もなお呼吸器感染症の中で重要な位置を占めている。特に粟粒結核は、compromised hostにおける発生頻度も高く、X線写真においても、定型的な粟粒大の散布性粒状影を呈するとは限らない。陰影の見られない症例や、基礎疾患の病変と重なるために、生前に診断されることが困難で、剖検で初めて確診される症例もかなり存在する。最近DICを合併した粟粒結核が注目されているが、実際に遭遇することは少なく、報告例も僅かである。

我々も、DICを合併した粟粒結核の1例を経験したので、当院の他の3例をふくめ、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1 (Table 3のcase 19)

57歳女性。主訴は、食欲不振、衰弱。既往歴では肺炎に2回罹患。家族歴は特記すべきことなし。現病歴は、昭和60年12月初旬より咳、発熱出現。自宅臥床にて様子をみていたが、発熱持続し、徐々に食欲低下。衰弱著しくなり、昭和61年3月14日朝、全身状態悪化したた

め当院に緊急入院となった。

現症では、血圧は触診で収縮期圧50 mmHgと低下、呼吸数は34/分と促迫。意識清明なるも、顔色不良で、軽度チアノーゼあり、舌及び皮膚は著しく乾燥。リンパ節は触知せず。胸部聴診所見及び腹部触診所見は特記すべきことなし。入院時の検査成績 (Table 1) では、貧血はなく、白血球数の増加と核の左方移動を認めた。血液生化学では、ALPやや高値。GOT、LDH、aldolase、CPKは高値で、広範な細胞破壊を疑わせ、腎障害も認めた。CRPは6+と強陽性で、入院3週間後の検査にて、抗酸菌蛍光法6号を検出し、血液ガス所見では、代謝性アシドーシスへの呼吸代償を認めた。

入院時の胸部X線 (Fig. 1) では、両肺にびまん性の粒状影を認め、更に左肺には管内散布と思われる病像が重なっていたが、粟粒結核と診断した。

経口摂取困難のため、入院時よりINH 0.3 g 静注、SM 0.75 g 筋注を開始した (Fig. 2)。入院時、血小板数は11.9/mm³であったが、第4病日には3.3万/mm³と著明に低下し、同時に測定したFDPは80 μg/mlと高値、fibrinogenは69 mg/dlと異常低値を認め、前川らの診断基準よりDICと診断した。しかし、臨床的に出血傾向は認められなかった。gabexate mesilate 1200 mg/dayを投与開始後、血小板数、fibrinogen、

Table 1. 症例1の検査成績

1. Hematological exam.	Gl.	104 mg/dl
RBC 544 ×10 ⁴	UA	10.0 mg/dl
Hb 14.0g/dl	BUN	90.1 mg/dl
Ht 44.8%	Cr	5.1 mg/dl
Plt 11.9 ×10 ⁴	Na	134 mEq/l
WBC 10300	K	4.9 mEq/l
St 52%	Cl	93 mEq/l
Seg 41%	3. Serological exam.	
Ly 5%	CRP	6+
Mo 2%	RA	(-)
2. Biochemical exam.	IgG	1618 mg/dl
T.P. 7.2 g/dl	IgA	428 mg/dl
Alb. 3.0 g/dl	IgM	152 mg/dl
ZTT 14.2 K-U	4. Sputum exam.	
T.Bil. 1.0 mg/dl	TB 蛍光Ⅵ号培養(卅)	
Al-P. 280 IU/l	5. Bloodgas(O ₂ l)	
LAP 145 GR-U	PH	7.438
GOT 60 IU/l	PCO ₂	14.5 torr
GPT 8 IU/l	PO ₂	84.0 torr
LDH 1374 IU/l	HCO ₃	10.4
γ-GTP 21 mU/ml	BE	-9.2
Aldolase 23.1 IU/l		
CPK 306 IU/l		
Amy 280 S-U		

FDPは急速に回復し、第11病日にはほぼ正常化したため、第15病日に骨髓穿刺を施行。その際、作製した骨髓の clot section による組織像 (Fig.3) では、ラ氏型巨細胞を伴う epitheloid cell granuloma を認め、粟粒結核の診断を確実に得た。この間、入院時異常値を示した GOT, LDH, aldolase, CPK も改善し、腎機能も回復した。化学療法は、第13病日に RFP を、化学療法は、第13病日に RFP を、第29病日に EB を加え 4 者療法とした。

胸部X線は、DIC 改善後一時悪化し左胸水を認めたが初期悪化と考えられ、その後順調に改善し、現在は左胸膜の癒着のみを認める。

症例 2 (Table 3 の case 18)

42 歳、男性。昭和 58 年 12 月下旬より 38℃ の発熱、咳嗽、全身倦怠感が出現し、抗生剤の投与を受けるも症状増悪し、呼吸困難出現したため入院。入院時、栄養不良、脈拍 114、呼吸数 40、体温 38.3℃、血圧 140/98 mmHg。チアノーゼ著明。両側胸部にて小水泡性う音を聴取。両前腕部に出血斑あり。眼底に結核結節を思わせる白斑あり。

検査成績では、貧血はなく白血球数の低下と核の左方移動を認め、血小板数は 3.1 万/mm^3 と低値。また fibrinogen は 74 mg/dl と低値、FDP は $20 \text{ }\mu\text{g/ml}$ と上昇。血液生化学では軽度肝機能障害と BUN 上昇がみられ、血液ガスでは PaO_2 45.1 torr, PaCO_2 28.9 torr と著明な低酸素血症を認めた。喀痰塗抹、尿及び

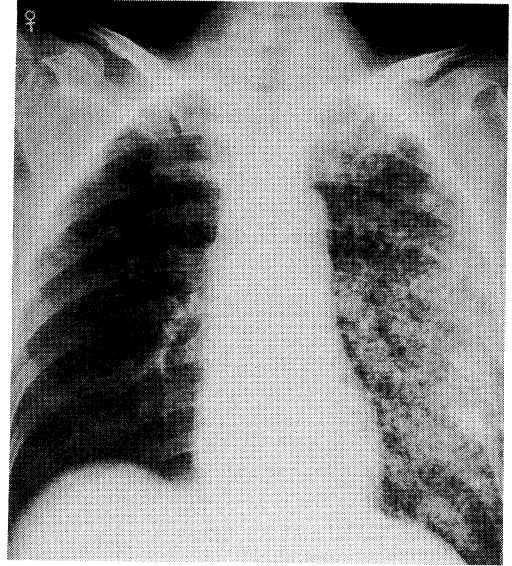


Fig. 1. 症例 1 の入院時胸部 X 線写真

胸水の培養より結核菌を検出した。胸部 X 線写真では、右胸水貯留、両肺びまん性の微細粒状影、両側上肺野に浸潤影を認めた。

入院時検査所見より粟粒結核と DIC の合併と診断し、抗結核剤とともに新鮮凍結血漿、heparin を 1 週間投与。呼吸不全、DIC の急速な改善をみた。

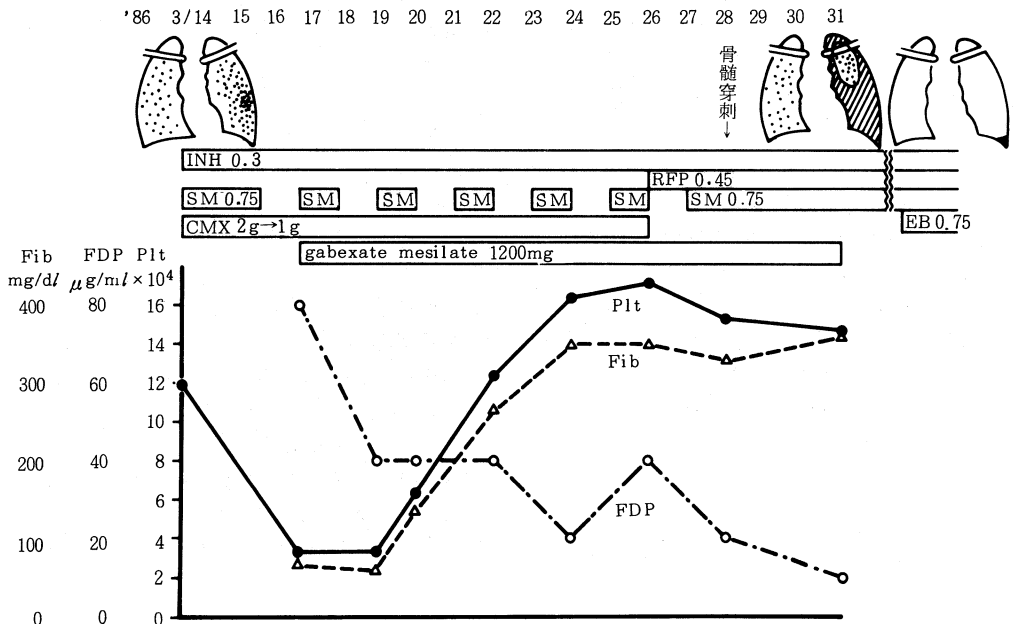


Fig. 2. 症例 1 の Clinical course

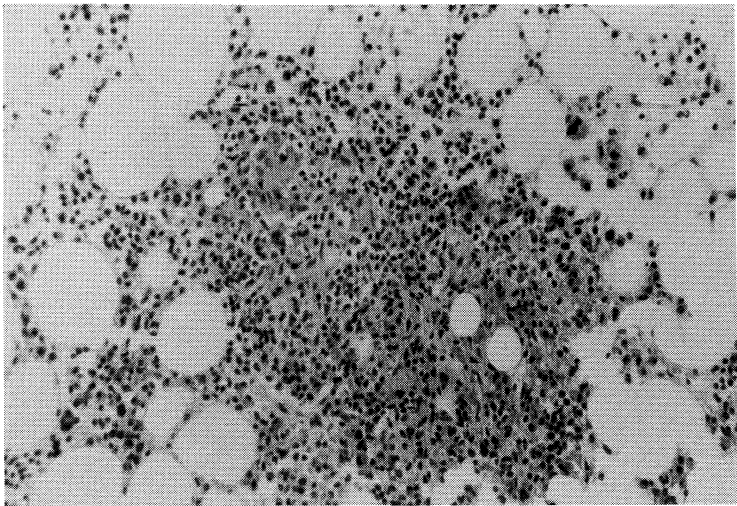


Fig. 3. 症例1の骨髓の clot section による組織像

Table 2. 国立療養所東京病院における粟粒結核症

年 度	症 例 数	合 併 症	
		DIC	急性呼吸不全
1978	4	0	0
1979	1	0	0
1980	5	0	0
1981	1	0	0
1982	2	1	1
1983	4	1	1
1984	5	1	1
1985	1	0	0
1986	2	1	0
計	25	4	3

症例3 (Table 3 の case 17)
55 歳, 女性。昭和 56 年 12 月息切れ出現。昭和 57 年 2 月より発熱あり, 息切れ増強。検痰より Gaffky 3 号を認め入院。入院時, 左下肺に小水泡性う音を聴取, 採血部位止血困難。胸部 X 線では, 右上中葉及び左下葉中心に浸潤影を, 左側には胸水を認めた。血沈 1 時間値は 3 mm, 血小板数は 6.8 万/mm^3 と減少, FDP は $40 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上と高値, fibrinogen は 66.0 mg/dl と減少, 血液ガスは PaO_2 52.6 torr, PaCO_2 23.6 torr と著明な低酸素血症を認めた。DIC の合併と診断し, SM, INH, RFP と heparin を投与するも出血傾向改善せず。黄疸, 痙攣, 昏睡出現し, 第 5 病日に死亡した。

症例4 (Table 3 の case 20)
63 歳, 女性。昭和 58 年 6 月, 関節痛, 発熱出現し, 近医にて SLE と診断され, prednisolone 投与開始。

11 月下旬より, 胸部 X 線写真に粒状影出現し, 喀痰より抗酸菌 Gaffky 6 号を認めたため, 粟粒結核と診断され入院。血小板数 6.0 万/mm^3 , fibrinogen 75 mg/dl , FDP $40 \text{ }\mu\text{g/ml}$ と線溶凝固系の異常を認め, 血液ガスでは PaCO_2 32.0 torr, PaO_2 39.9 torr と著しい低酸素血症を認めた。DIC の合併と診断し, INH, RFP, EB, SM による治療に加えて, heparin, gabexate mesilate を投与したところ, DIC は約 1 週間で改善し, 1 カ月後には結核菌も陰性化し, X 線所見, 臨床症状ともに改善した。

考 察

結核における出血傾向の出現については古くから報告があるが, その殆どが結核性の脾腫による hypersplenism, 骨髓結核, 結核蛋白に対するアレルギー等による血小板減少にその原因を求めている。その頻度は結核患者の 2 ~ 4 % との報告がある¹¹⁾。しかし, DIC という観点からは検索されておらず, その頻度についての記載は見当たらなかった。

当院の過去 9 年間の集計 (Table 2) では, 粟粒結核患者 25 名のうち, 4 名 16 % に DIC の合併を認めた。松田ら¹⁰⁾によれば, 敗血症における DIC の発生頻度は 37 例中 17 例 46 % で, 粟粒結核においてはこれに比較するとやや少ないかと思われる。

過去 11 年間における, DIC を合併した肺結核の本邦報告例 (Table 3) は, 当院の 4 例を含め 20 例で, その内粟粒結核は 17 例であり殆どが粟粒結核で占められている。粟粒結核のみについてみると, 年齢は 33 ~ 85 歳, 平均 56.5 歳であり, DIC だけでなく急性呼吸不全

Table 3. DIC を合併した粟粒結核症, 肺結核症の本邦報告例

Case	Sex/Age	Reference	基礎疾患	ステロイドの使用	ツ反	喀痰塗抹/培養	粟粒結核の確定診断	DIC/急性呼吸不全	Outcome
1	F/24	稲垣ら(1976) ¹⁾	—		疑陽性	+ / + (胃液)	—	+ / -	survived
2	F/75	吉川ら(1977) ²⁾	—		—	不明	骨髓穿刺及び剖検	+ / +	died (Day4)
3	F/21	田中ら(1981) ³⁾	—		陰性	+ / +	—	+ / +	survived
4	F/80	"	—		陰性	+ / +	CSF・剖検	+ / +	died (Day3)
5	F/38	"	SLE	(+)	陰性	+ / +	剖検	+ / +	died (Day16)
6	F/53	"	Sjögren's Syndrome	(+)	陰性	+ / +	剖検	+ / +	died (Day7)
7	M/46	"	—		—	+ / +	胸部X線ほか	+ / +	survived
8	M/72	"	肺気腫		陰性	+ / +	—	+ / +	died (Day17)
9	M/33	"	—		陰性	- / -	肺生検	+ / +	died (Day7)
10	M/51	"	—		陰性	- / -	肺生検	+ / +	died (Day18)
11	M/67	小野ら(1981) ⁴⁾	—		—	不明	剖検	+ / +	died (Day15)
12	M/64	石橋ら(1981) ⁵⁾	AIHA	(+)	—	不明	剖検	+ / -	died (Day85)
13	M/85	宮腰ら(1983) ⁶⁾	—		陰性	- / -	剖検	+ / -	died (Day13)
14	M/64	永尾ら(1984) ⁷⁾	—		陰性	- / +	骨髓穿刺	+ / +	died (Day30)
15	M/48	"	Peutz-Jegher's Syndrome		—	+ / +	剖検	+ / +	died (Day4)
16	F/39	上田ら(1984) ⁸⁾	—		—	不明	肝生検ほか	+ / -	survived
17	F/55	著者ら(1986)	—		陰性	+ / +	剖検	+ / +	died (Day7)
18	M/42	"	—		疑陽性	+ / +	尿培養 胸部X線ほか	+ / +	survived
19	F/57	"	—		—	+ / +	骨髓穿刺	+ / -	survived
20	F/63	"	SLE	(+)	—	+ / +	胸部X線ほか	+ / +	survived

の合併も多く (13例, 76.5%), そのため死亡率も 70.6% と非常に高率であった。基礎疾患を有する症例は 6例 (35.5%) であり, 粟粒結核の発症以前にステロイド剤を投与されていた症例は 4例 (23.5%) であった。

DIC 発症は, 結核の治療開始初期にみられ¹¹⁾¹²⁾ 結核の化学療法と関連があるという説¹¹⁾ もあるが, 本邦報告例 17 例のうち結核の化学療法を受けた 12 例について DIC の発症時期をみると, 治療開始前と思われるものが 8 例 66.7%, 治療開始後が 2 例 16.7% と治療開始以前に既に発症していた症例の方が多く, 化学療法との関連性については否定的な結果であった。また, 急性呼吸不全を合併した 13 例に注目すると, DIC は急性呼吸不全と同時期かまたはやや遅れて発症しており, 当然のことながら両者は密接な関係にあるものと思われる。両者に共通する点は, おそらく, 結核菌の血行感染に由来する肺毛細血管の内皮細胞障害にあり, 引き続き血栓形成が広範に起これば DIC へ, 血管透過性が亢進して肺水腫が起これば急性呼吸不全へと移行するものと思われる。なお, 今回は粟粒結核と急性呼吸不全のみの合併例については検索していない。

DIC の発症について諸家の説をみると, Goldofine ら⁹⁾ は, 結核結節の周囲の小血管に多数の血栓形成を認め, これを結核アレルギーによるものと考え, この血栓形成が consumption coagulopathy を起こすと考えた。吉川ら²⁾ は, 結核菌細胞壁のロウ物質が endotoxin と同じ性状を有し, DIC の引金になると推測しており, 石橋ら⁵⁾ は, 結核菌細胞壁の polysaccharide が alternative pathway を活性化し, DIC を引き起こすと考えているが, 未だ明確な定説はみられない。おそらく, 何らかの菌体成分及び広範な組織壊死による組織トロンボプラスチンの流出などが, DIC の発症に関与しているものと思われる。

近年の粟粒結核は, compromised host に合併頻度が高いが, その基礎疾患の影に隠れ, しかも胸部 X 線も多様であるため, 診断困難な症例がかなり多いものと思われる。当院の 25 症例においても胸部 X 線上定型的な粟粒結核所見を呈した症例は 6 例 (24.0%) にすぎず, 他は胸水, 浸潤影, 管内散布影など多彩な X 線所見を呈していた。

以上のように, 粟粒結核は診断困難例が多く, DIC

や急性呼吸不全を合併した場合致命的であるが、両者を合併しても当院では4例中3例は救命し得ているので、粟粒結核の疑われる症例においては積極的な検索と治療が必要である。

結 び

最近 DIC を合併した粟粒結核を経験したので、当院の同様の症例3例を加え報告した。当院の過去9年間の粟粒結核患者25例のうち4例にDICの合併を認めたが、3例は救命し得た。本邦における過去11年間のDICを合併した粟粒結核の報告例は、当院の4例を含め17例あり、13例に急性呼吸不全を伴い、死亡率は70.6%と非常に高率であった。

本論文の要旨は、第110回日本結核病学会関東支部会(1986年11月)において発表した。

文 献

- 1) 稲垣恭孝他：DIC 症状を呈し興味ある経過をとった肺結核の1例，結核，51：83，1976.
- 2) 吉川治哉他：DIC を併発した播種性結核の1例，臨床血液，18：1233，1977.
- 3) 田中信之他：粟粒結核あるいは結核性肺炎による急性呼吸不全，日胸疾会誌，19：452，1981.
- 4) 小野好彦他：DIC を合併した粟粒結核の1例，結核，56：289，1981.
- 5) 石橋初江他：自己免疫性溶血性貧血治療経過中の粟粒結核症による DIC の1例，日大医誌，40：691，1981.
- 6) 宮腰正信他：DIC を併発した粟粒結核症の1剖検例，日胸，42：791，1983.
- 7) 永尾正男他：粟粒結核6例の検討—粟粒結核に合併したARDSの2例—，日胸疾会誌，22：589，1984.
- 8) 上田正博他：合成副腎皮質ステロイド，メチルプレドニゾンによるDICの治療効果，臨床血液，25：1349，1984.
- 9) Goldfine, I. D. et al. : Consumption coagulopathy in miliary tuberculosis, Ann Intern Med, 71 : 775, 1969.
- 10) 松田 保他：敗血症における血管内凝固症候群(DIC)，臨床医，1：586，1975.
- 11) Zuricher, U. et al. : Zur hamorrhagischen Diathese bei Tuberkuklose Ein Fall von Defibrinierung, Schweiz Rundschau Med (PRAXIS), 61 : 129, 1972.
- 12) Mavligit, G. M. et al. : Disseminated intravascular coagulation in miliary tuberculosis, Arch Intern Med, 130 : 388, 1972.