

原 著

粟粒結核症 15 例の臨床的検討

—早期診断とステロイドの併用について—

小川 賢二・谷口 博之・中島 庸子
近藤 康博・横山 繁樹

公立陶生病院呼吸器内科

受付 昭和 62 年 10 月 19 日

CLINICAL OBSERVATION OF 15 CASES WITH MILIARY TUBERCULOSIS

— Its early diagnosis and discussions on significance
of combined use of steroid —Kenji OGAWA*, Hiroyuki TANIGUCHI, Yoko NAKASHIMA,
Yasuhiro KONDO and Sigeki YOKOYAMA

(Received for publication October 19, 1987)

[Purpose]

It is said that miliary tuberculosis has recently been increasing, and there are several reports on cases presenting ARDS-like acute respiratory insufficiency leading to death. In our hospital, 14 out of 15 such cases experienced in recent years have recovered, and we examined possible factors involved therein with particular emphasis on diagnosis and treatment.

[Subject]

Study subjects are 15 cases of our inpatients, and the diagnosis was confirmed bacteriologically and/or histologically in 14 cases, and by the response to chemotherapy in one case.

[Results]

These 15 cases were composed of 9 males and 6 females, and 9 were in the age group 60~69, and the average age was 57.9 years. Past history and family history of tuberculosis were recognized in 5 cases (33%) each, and underlying diseases were pulmonary carcinoma, rheumatoid arthritis (RA), silicosis, hepatocirrhosis, cardiac insufficiency, etc. Pregnancy was considered to be a disposition in one case. No definite relation was seen with profession of cases. Most frequent symptoms were pyrexia (87%), next cough (40%) and dyspnea (33%). Period of time from admission to diagnosis averaged 7.3 days. Diagnosis made at the first examination was miliary tuberculosis, pneumonia, cardiac insufficiency and meningitis in 5 (50%), 3 (30%), 1 (10%), and 1 (10%) out of 10 cases, respectively. Chest X-ray revealed typical bilateral lung diffuse micro-nodular pulmonary shadows and atypical shadows in 11 (73%) and 4 (27%) cases, respectively. Tuberculin reaction was negative in 8 and doubtful

* From the Department of Respiratory Diseases, Tosei Public Hospital 160, Nishioiwake-cho, Seto-shi, Aichi 489 Japan.

in 2 cases and positive in only 3 (23%) out of 12 cases tested. As approaches to positive diagnosis, tubercles were found from bone marrow cell block in 7 (58%) out of 12 cases examined, TBLB was positive in 3 out of 6 cases, and funduscopy revealed choroidal tubercles in 5 out of 12 cases. Sputum smear and gastric smear were positive in 2 (14%) and 1 of 14 cases, respectively, and none was positive on urine. Cases treated with combined use of 3~4 antituberculous drugs and some steroid preparations represented 60% (9 cases) of 15 cases. Excluding one case died 4 hours after admission, all other 14 cases (93%) were cured.

[Discussion and conclusion]

Aggravation of general condition due to delayed diagnosis, and exacerbation of tuberculosis due to single use of steroid preparation, have been pointed out as major causes of death from miliary tuberculosis. If the onset of the disease is ARDS-like acute respiratory insufficiency, its prognosis is usually serious. In our subjects, miliary tuberculosis is suspected on admission, it took only 7.3 days on the average for its positive diagnosis. A certain less-invasive tests are important for early positive diagnosis when general condition of the patient is considered. In this connection, it is worth while to mention that examination of bone marrow cell block and funduscopy succeeded in proving tubercles in 83% of the cases. For those cases presenting acute respiratory insufficiency, early use of steroid preparations together with antituberculous agents led to an improvement of PaO₂ as high as more than 10 mmHg or more in 8.2 days on the average. In miliary tuberculosis, both early diagnosis and treatment are needed, and combined use of some steroid preparations is useful for the treatment of the complicated acute respiratory insufficiency.

Key words : Miliary tuberculosis, Choroidal tubercle, Bone marrow aspiration, Steroids, Acute respiratory insufficiency

キーワード : 粟粒結核, 脈絡膜結核結節, 骨髓吸引生検, ステロイド, 急性呼吸不全

はじめに

粟粒結核症は、早期診断、早期治療を行えば容易に治癒させることができるといわれてきているが、近年、不明熱と急性呼吸不全により死亡した症例や、死後の剖検により粟粒結核症と判明した症例の報告も多くみられる。これは本症の変貌も一因をなすと考えられるが、今なお早期診断に苦慮する場合も多いためと思われる。そこで、当院において経験した粟粒結核症例に関し、詳細な検討を加え、特に診断面、及びステロイド併用治療について若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

対象とした症例は、昭和46年から61年までの15年間に当院に入院し、粟粒結核症と診断した15例(うち2例は他院にて診断後、当院紹介入院)である。これらの症例につき、早期確定診断の方法、ステロイド併用治療を中心に、その他、結核既往歴、家族歴、基礎疾患、誘因、職歴などについての検討を行った。

結 果

表1は患者背景であるが、15名のうち男性は9名、女性6名、平均年齢は57.9歳で、60歳代に9名60%が集中していた。結核の既往歴は、肺外も含め5例33%に認め、また家族歴も同様に5例33%に認めた。基礎疾患は6例に認め、RA、肺癌がそれぞれ誘因の項目で、ステロイド使用、化学療法に対応し、免疫抑制による発症を疑わせる。また、症例1は妊娠が誘因と考えられた¹⁾。職歴は、主婦、事務系の仕事、製造業と広範で、特に一定の傾向は認められなかった。

表2の主症状であるが、発熱が87%にみられ、諸家の報告に一致している。次に多いものとしては、咳嗽40%、呼吸困難33%、全身倦怠感27%、その他、髄膜炎を起こした症例2と4は頭痛が前面に出ていた。入院から診断までの期間は、最短2日、最長14日で平均7.3日であり、極めて早期に診断できている。これは、当院が地場産業を陶磁器関連とする瀬戸市に位置し、珪肺及び結核を常に念頭に入れて鑑別診断しているのも一

表1 患者背景

症例	年齢	性	結核既往歴	結核家族歴	基礎疾患	誘因	職業
1	26	女	(-)	(+)(父)	(-)	妊娠	主婦
2	55	男	(-)	(-)	(-)	不明	事務
3	48	男	(+) (膝関節結核)	(+)(兄)	RA	ステロイド	電気関係
4	68	女	(-)	(-)	硅肺	不明	陶器関係
5	61	男	(+) (結核性膿胸)	(+)(父)	(-)	不明	製鉄業
6	69	女	(-)	(-)	心不全	不明	主婦
7	60	男	(-)	(+)(妻)	硅肺・肝硬変	アルコール多飲	硅砂採掘業
8	69	女	(-)	(-)	肺癌	化学療法	陶器関係
9	53	男	(-)	(-)	精神発育遅滞	栄養不良	港湾労働者
10	61	女	(+) (肺門リンパ節炎)	(-)	(-)	不明	主婦
11	76	女	(+) (肺門リンパ節炎)	(+)(母)	(-)	不明	主婦
12	60	男	(-)	(-)	(-)	不明	事務
13	65	男	△	△	△	△	△
14	35	男	△	△	△	△	△
15	62	男	(+) (肺結核)	△	△	△	△

△: データ無

つの要因であると考えられる。次の初診断の項目を見ても12例中の7例が粟粒結核症と診断されており、確定診断へ向けての諸検査が迅速に計画できたと思われる。治療については、昭和40年代の症例14, 15はSM, INH, PASを軸に、また昭和50年以降の症例はSM, INH, RFPを軸にして、必要に応じてEB, ステロイドの併用を行った。ステロイド併用症例は15例中9例と60%を占めている。転帰は、呼吸停止状態で運ばれて入院、レスピレーター装着にもかかわらず4時間で死亡した症例13を除き、14例93%が治癒するという良好な成績を残している。

表3は診断についてであるが、胸部X線で比較的典型的な両肺びまん性小粒状影を呈したものは、15例中11例73%、非典型例が4例27%であった。確定診断を得る方法として、喀痰塗抹培養、胃液塗抹、尿塗抹、骨髓セルブロック、経気管支的肺生検(TBLB)を施行、また表3には記載していないが、髄膜炎を疑った症例2, 4より髄液を採取し、塗抹培養を施行、症例4より結核菌を証明している。更に有効な補助診断として、眼底の脈絡膜結核結節の検索を行った。またツベルクリン皮内反応は13例に施行し、陰性8例、疑陽性2例合わせて77

%、陽性は3例23%であった。

考 案

粟粒結核症で死亡する原因としては、診断の遅れによる全身状態の悪化、ステロイド単独使用による結核の増悪、及び粟粒結核に伴うARDSを含む急性呼吸不全が重要である。そこで早期確定診断に至る方法と、治療についての検討考察を行った。

<診 断> (表4)

言いつくされたことではあるが、不明熱に対して粟粒結核を疑うことに始まる。次に胸部X線で典型的な両肺びまん性小粒状影を認める場合には、更に疑いが強まるわけだが、早期にそのような所見を呈する症例はむしろ少なく、確定診断をするために喀痰検査・組織診へアプローチすることになる。

表4のごとく、骨髓セルブロックによって結核結節を証明した例が、12例中7例58%と最も高率であった。骨髓からの結核結節証明は施設によりかなり相違があるが、河端ら²⁾の剖検18例では50%、住吉³⁾は検査40例全例に結節を認めたと報告している。またTBLBは施行した6例中3例50%に結節を認めた。北村ら⁴⁾の

表2 症状・治療・予後

症例	主 症 状	入院から診断までの期間	初 診 断	治 療	確認出来た肺外結核	転 帰
1	発熱 咳嗽 呼吸困難	2 日	粟粒結核	SM INH RFP ステロイド	骨髄 眼底	治 癒
2	発熱 咳嗽 喀痰 頭痛	2 日	粟粒結核	SM INH RFP	肝臓 眼底 結核性髄膜炎	治 癒
3	発熱	(他医よりの紹介)	粟粒結核	SM INH RFP ステロイド	両膝関節 眼底	治 癒
4	発熱 頭痛 食欲不振	9 日	髄膜炎	SM INH RFP ステロイド	結核性髄膜炎	治 癒
5	発熱 咳嗽	4 日	粟粒結核	SM INH RFP EB ステロイド	眼底	治 癒
6	呼吸困難 咳嗽	9 日	心不全	SM INH RFP	骨髄	治 癒
7	発熱 体重減少	12 日	肺炎	SM INH RFP ステロイド	骨髄 眼底	治 癒
8	発熱	10 日	粟粒結核	SM INH RFP	骨髄	治 癒
9	発熱 全身倦怠感	(他医よりの紹介)	粟粒結核	SM INH RFP EB	骨髄	治 癒
10	発熱 咳嗽 呼吸困難	5 日	肺炎	SM INH RFP ステロイド	骨髄	治 癒
11	発熱 全身倦怠感	6 日	粟粒結核	SM INH RFP EB ステロイド	骨髄	治 癒
12	発熱 呼吸困難	14 日	肺炎	SM INH RFP ステロイド	(-)	治 癒
13	呼吸困難	△	△	△	△	死 亡
14	発熱 咳嗽 体重減少	△	△	SM INH PAS	△	治 癒
15	発熱 全身倦怠感	△	△	SM INH PAS ステロイド	△	治 癒

△: データ無

報告では9例中6例に陽性であったとし、その有用性を高く評価している。著者らの経験では、どちらの検査を第一選択とすべきかと考えた場合、全身状態あるいは呼吸不全の状態が悪く、必ずしもTBLBを安全に行えないと判断した症例が多いため、より低侵襲性の骨髄穿刺吸引を最初に施行している。喀痰塗抹は14例中2例14%と低率で胃液塗抹は1例のみ、尿塗抹は0と有用性が低かった。喀痰培養は、14例中6例43%を示した。また髄膜炎症状を呈した2例の髄液塗抹培養を行ったところ、1例より結核菌を培養証明した。培養による検出率は低いとはいえないが、早期診断という意味からはやや難がある。次に確定診断とはいえないが、有用な補助診断として眼底検索を行い、12例中5例42%に脈絡膜結核結節を証明した。

眼結核の存在は古くから知られており、眼底検索の意義も述べられているが、実際の症例にこれを施行して報告したものは殆ど見当たらない。また剖検報告でも、眼

底を調べている症例は極めて少ないと推測される。非侵襲的で迅速に行うことができる本検査は、補助診断法としてもっと高く評価できるであろう。骨髄セルブロックと眼底検索を行った12例中の10例83%が、いずれか一方、または両方に陽性を示した。図1は骨髄セルブロックにて証明した結核結節の像で、類上皮細胞、及びラングハンス巨細胞を認める。

図2は眼底後極付近に、黄白色で境界明瞭な脈絡膜結核結節を示している。

〈治療〉

粟粒結核から急性呼吸不全に陥り死亡したという症例報告は少なくない。その中で、田中ら⁵⁾が粟粒結核あるいは結核性肺炎による急性呼吸不全を呈した7例に対して、早期より抗結核剤を使用したにもかかわらず救命し得たのは2例であり、その原因として抗結核剤が肺病変を改善するのに時間がかかり、更に成人呼吸窮迫症候群(ARDS)類似の病態発生が予後を悪くしていると述べ

表3 診 断

症例	胸 部 X 線 所 見	咯 痰 塗 抹 培 養	胃液塗抹	尿塗抹	骨 髄 セルブロック	眼底結核結節	T. B. L. B.
1	両肺びまん性小粒状影一部融合	(-) (+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(未)
2	両肺びまん性小粒状影	(-) (+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
3	両肺びまん性小粒状影 両上肺索状影	(+) (+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(未)
4	両肺小粒状小結節影 右下肺塊状影	(-) (-)	(未)	(-)	(-)	(-)	(未)
5	両肺小結節影一部融合	(-) (+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
6	両肺びまん性小粒状影	(-) (-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
7	両肺索状影 小結節影 浸潤影	(-) (+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(未)
8	両肺びまん性小粒状影	(-) (-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
9	両肺びまん性小粒状影一部融合	(+) (+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(未)
10	両肺びまん性小粒状影 索状影	(-) (-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
11	両肺びまん性小粒状影	(-) (-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(未)
12	両肺小結節影	(-) (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
13	両肺びまん性小粒状影一部融合	△	△	△	△	△	死後肺組織 より診断
14	両肺びまん性小粒状影	(-) (+)	△	△	△	△	△
15	両肺びまん性小粒状影 左上肺野雲状影	(-) (-)	△	△	△	△	△

△：データ無

表4

確 定 診 断	陽性例数 (total) (%)
骨髄 (セルブロック)	7 (12) (58)
T. B. L. B.	3 (6) (50)
咯 痰 塗 抹	2 (14) (14)
培 養	6 (14) (43)
胃 液 塗 抹	1 (11) (9)
尿 塗 抹	0 (12) (0)
髓 液 培 養	1 (2) (50)
(* 眼底脈絡膜結核結節)	5 (12) (42)

* 補助診断

ている。当院においては、粟粒結核によるARDS類似の病態発生を未然に防ぐ意味も含め、急性呼吸不全を呈する症例に対してはステロイドを早期から積極的に併用している。表5はステロイドを併用した症例のうち、呼吸不全を呈した5例の検討であるが、PaO₂は平均57.4 mmHg、Paco₂は31 mmHgと二酸化炭素の増加を伴わない低酸素血症を認めた。ステロイドの併用により、

平均8.2日で、同一条件下、最低10 mmHg以上のPaO₂の改善を示した。なおステロイド総用量はプレドニン換算で約1gであり、使用日数の平均は約1カ月半である。河端ら²⁾の、粟粒結核病理学的検討によれば、粟粒結核で急性呼吸不全を起こすタイプは、いわゆるARDSと同様にDICの合併、硝子膜形成の関与があるとされている。ARDS⁶⁾⁷⁾の発症機序において、補体やロイコトリエンB₄(LTB₄)の活性化が起こり、肺に顆粒球集積が生じるメカニズムや、血小板活性化因子(PAF)の活性化による血小板凝集が考えられているが、これらLTB₄やPAFは、リン脂質にホスホリパーゼA₂が関与し産生される。また近藤ら⁸⁾は食細胞膜分画のホスホリパーゼA₂活性が結核菌の添加により高まるのを報告している。ステロイドにはホスホリパーゼA₂の活性阻害作用があると報告されており⁹⁾、上記のメディエーター産生をブロックすることによりARDSの発生を阻止することが期待され、早期使用により急性呼吸不全が不可逆の状態に移行するのを防止できるのではないかと考えられた。

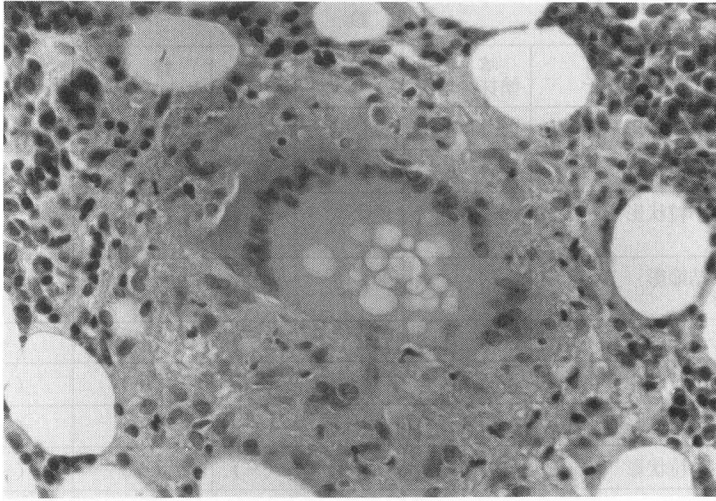


図1 骨髓結核結節

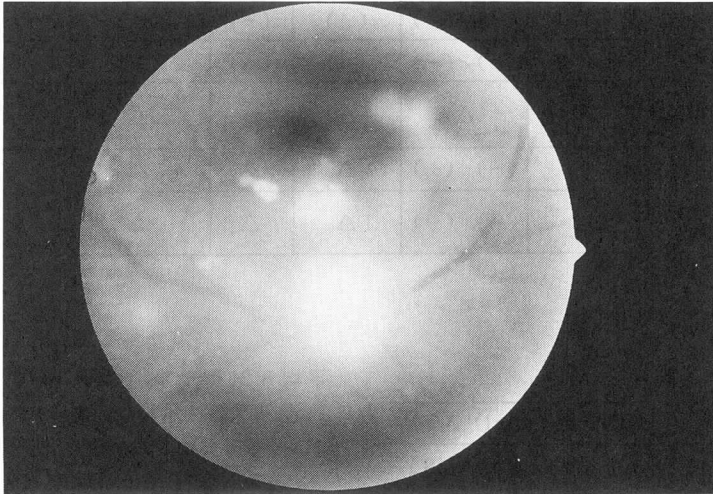


図2 眼底脈絡膜結核結節

表5

呼吸不全を呈した症例に対する ステロイド治療 (n=5)	
(入院時)	(Mean±SD)
PaO ₂ (mmHg)	57.4 ± 9.4
Paco ₂ (mmHg)	31.0 ± 4.8
ステロイド 使用日数(日)	42 ± 21
プレドニン換算 使用総量(mg)	1103 ± 157
血液ガス回復 までの期間(日)	8.2 ± 1.5

結 語

今回我々は粟粒結核症例15例の検討を行い、14例が治癒した要因を考察した。

- 1) 入院時粟粒結核を疑い、入院から診断までの期間が平均7.3日と短期間であった。
- 2) 早期診断をなした理由として、侵襲性の低い骨髄セルブロックと眼底検索により、83%に結核結節を認めたことが注目された。
- 3) 急性呼吸不全を呈した症例及び全身状態の悪い症例に対し、十分な抗結核剤使用のもとにステロイド剤を積極的に併用したことが有効であったと考えられた。

なお本論文の要旨は、第50回日本胸部疾患学会、第68回日本結核病学会東海地方会（1986年11月 浜松）、及び第62回日本結核病学会総会（1987年4月 東京）において発表した。

文 献

- 1) 谷口博之他：妊娠に合併し急性呼吸不全症状を呈した粟粒結核の1例，結核，57：531，1982.
- 2) 河端美則他：粟粒結核症の病理—有用な臨床情報とDIC，急性呼吸不全に焦点を当てて—，呼吸，5（5）：576，1986.
- 3) 住吉昭信：病理学的にみた最近の粟粒結核症，結核，48：372，1973.
- 4) 北村 諭他：粟粒結核の診断における経気管支肺生検の有用性について，日胸，57：127，1982.
- 5) 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，胸疾，19（7）：452，1981.
- 6) 長野 準他：ARDSをめぐる，呼吸，2（2）：158，1983.
- 7) Hiroyuki Taniguchi et al. : The role of leukotriene B₄ in the genesis of oxygen toxicity in the lung, Am Rev Respir Dis, 133（5）：805，1986.
- 8) 近藤瑩子他：食細胞の脂質分解酵素と結核菌，結核，57：1，1982.
- 9) Flower R. J., Steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A₂. In : Advances in prostaglandin and thromboxane research (ed by Gallic, et al.). Raven Press, New York, Vol.3 : 105, 1978.