

症例報告

妊娠の経過中に発症し急性呼吸不全症状を呈した粟粒結核症の1例

西尾 宏之・伊藤 昭二

公立小浜病院内科

笈田 耕治・宮保 進

福井医科大学第3内科

受付 平成元年12月20日

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH ACUTE
RESPIRATORY FAILURE DURING PREGNANCYHiroyuki NISHIO*, Shoji ITO, Koji OIDA
and Susumu MIYABO

(Received for publication December 20, 1989)

A case of miliary tuberculosis associated with acute respiratory failure during pregnancy was reported.

A 39-year-old, 29-week pregnant woman was admitted to our hospital with complaints of nonproductive cough and fever on June 12.

On admission, her temperature was 38.2 °C; pulse rate was 90/min., and blood pressure was 120/76 mmHg. Physical examination revealed moist rales at right lung basis. Chest X-ray showed small nodular infiltrates in right lower lung field. Laboratory data revealed positive CRP, accelerated ESR and increased level of α_2 -globulin. The number of T-cells was markedly decreased ($14/\text{mm}^3$). The PPD skin test was negative, and the sputum smears for acid-fast bacilli were negative.

Suspected of bacterial or viral pneumonia, the patient was treated with antibiotics (CPM, EM and CAZ), which had no effects for her. On June 16, the Chest X-ray showed infiltrates throughout bilateral lung fields, and the patient became increasingly dyspneic. On June 18, the results of arterial blood gas analysis under room air were: PaO_2 26.7 Torr, PaCO_2 29.0 Torr, pH 7.505. Because of severe hypoxemia, she was intubated and placed on a volume-cycled respirator. Hydrocortisone (1000 mg, daily) was added to treatment because ARDS was suspected.

Since the smears of tracheobronchial secretions showed acid-fast bacilli on June 24, she was diagnosed to have miliary tuberculosis. Then the intensive therapy with antituberculosis drugs (isoniazid 400 mg, rifampicin 450 mg, and streptomycin 1g, daily) was started. The non specific antibiotics were discontinued; hydrocortisone was tapered and stopped. The next week, she became afebrile and hypoxemia steadily improved. On July 2,

* From the Department of Internal Medicine, Koritsu Obama Hospital, 2-2 Ote-cho Obama-city, Fukui 917 Japan.

she was extubated without difficulty.

An ophthalmoscopic examination disclosed the presence of choroidal tubercles.

In August, she continued improving and her fetus was also well. The Chest X-ray showed marked improvement, and the level of arterial blood gas under room air was as follows: PaO_2 80.6 Torr, PaCO_2 34.0 Torr, pH 7.470. The number of T-cells increased to $167/\text{mm}^3$, and the PPD skin test became positive.

On September 4, she delivered a baby uneventfully, who showed no signs of tuberculosis.

From the experience with this case, the following three points may be emphasized.

1. Miliary tuberculosis associated with acute respiratory failure is difficult to be diagnosed and to be differentiated from other respiratory diseases including ARDS.

2. As cellular immunity during pregnancy is suppressed, miliary tuberculosis of pregnant woman may be more serious, and if untreated, it will be fatal.

3. To determine whether anti-tuberculosis drugs are to be used for a pregnant woman with tuberculosis is difficult, because these drugs have a risk not only for the pregnant woman but for the fetus.

Key words : Miliary tuberculosis, Acute respiratory failure, Pregnancy, Immunosuppression, Antituberculosis drugs

キーワード : 粟粒結核症, 急性呼吸不全, 妊娠, 免疫抑制, 抗結核剤

はじめに

近年、抗結核剤の進歩などにより肺結核症は著明に減少している。しかし、本症に対する関心の低下により、かえって結核の発症が看過されるようになってきている。特に、粟粒結核症は、急性呼吸不全症状を呈する場合、鑑別すべき疾患の一つとしてとりあげられてはじめて診断がつくことが多く、そのため、早期の診断・治療が遅れ、死亡率の高い疾患となっている¹⁾。

今回、著者らは、急性呼吸不全症状を呈した妊娠29週の初産婦に対し、早期に粟粒結核症と診断し、抗結核剤の早期使用により母児ともに救命しえた症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者：39歳，妊娠29週の初産婦。

主訴：発熱および乾性咳嗽。

既往歴：30歳時に胃癌にて胃全摘術（詳細不明），38歳時に鉄欠乏性貧血。ツベルクリン反応は小学生時に陽転した。結核の既往はない。

家族歴：特記すべきことなし。結核感染者なし。

現病歴：昭和61年11月妊娠し、順調に経過していた。昭和62年6月初旬より、頭痛・鼻汁が出現し、当院産婦人科より投薬を受けたが軽快しなかった。6月9日より、38℃の発熱および乾性咳嗽を認めるようになっ

た。12日に再受診し、胸部レントゲン写真にて右下肺野の異常陰影を指摘され、同日、内科に紹介され入院となった。

入院時現症：身長156cm，体重55kg。体温38.2℃，脈拍90/分整，血圧120/76mmHg。結膜軽度貧血様，チアノーゼなし。表在リンパ節触知せず。心音清，右下肺野に捻髪音を聴取。腹部正中に手術創を認め，肝・脾・腎触知せず，子宮底は剣状突起下3横指であった。四肢に浮腫なく，神経学的にも異常はなかった。

入院時検査成績（表）：検尿にて蛋白およびケトン体を認めた。血液検査では，軽度の貧血があり，白血球数は $7400/\text{mm}^3$ と正常範囲だが，リンパ球数が2% ($148/\text{mm}^3$) に減少していた。特に，Tリンパ球が9.2% ($14/\text{mm}^3$) と著減していた。Tリンパ球サブセットはOKT4・T8ともに減少しており，OKT4/8比も低下していた。血清蛋白分画では α_2 分画が上昇し，生化学的検査では，GOT，LDHが上昇していた。免疫学的検査では，CRP陽性，免疫グロブリン上昇，フィブリノーゲン増加，補体の軽度増加を認めた。血沈は1時間値70mmと高度亢進，ツベルクリン反応は陰性であった。一般細菌学的検査では，喀痰・尿・血液いずれも陰性で，結核菌も喀痰塗抹陰性，ウイルス抗体価はHTLV-Ⅲ抗体を含め異常はなかった。

胸部レントゲン写真では，右下肺野に小粒状陰影を認めた（図1-a）。

表 入院時検査成績

Urinalysis		Biochemistry		FBS	114 mg/dl
Prot.	(+)	T.P.	5.0 g/dl	Immunology	
Glu.	(-)	Alb.	53.6 %	CRP	5 (+)
Uro.	(+)	α_1	7.3 %	CHA	× 16
Ket.	(+)	α_2	11.0 %	LEテスト	(-)
O.B.	(-)	β	12.0 %	抗核抗体	(±)
Hematology		γ	16.1 %	IgG	1025 mg/dl
RBC	$365 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Na	138 mEq/l	IgA	209 mg/dl
Hb	11.9 g/dl	K	3.6 mEq/l	IgM	116 mg/dl
Ht	35.0 %	Cl	105 mEq/l	C ₃	163 mg/dl
Plt.	$27.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$	GOT	63 U/l	C ₄	45 mg/dl
WBC	$7400 / \text{mm}^3$	GPT	26 U/l	CH50	42.4 U/ml
Stab.	33 %	LDH	1454 U/l	CEA	2.6 ng/ml
Seg.	64 %	Al-p	14.1 KA-U	AFP	278 ng/ml
Ly.	2 %	LAP	145 U/l	Fibrinogen	733 mg/dl
Mo.	1 %	r -GTP	14 U/l	ESR	1 hr 70 mm
リンパ球分類		CPK	80 mU/ml		2 hr 126 mm
T-cell	9.2 %	ChE	0.22 Δ pH	ツ反	0 × 0 mm
B-cell	68.7 %	T-Bil	0.3 mg/dl	各ウイルス抗体価	normal
OKT4	6.2 %	Amy	575 IU/l	HTLV-III抗体	(-)
OKT8	9.7 %	BUN	12.2 mg/dl	Urine culture	(-)
OKT4/8	0.6	Cr	0.7 mg/dl	Blood culture	(-)

入院後経過 (図2): 臨床症状, 胸部レントゲン写真などより, ウイルス性肺炎, マイコプラズマ肺炎, 細菌性肺炎などが考えられた。cefpiramide (CPM) 4g/日静注にて治療を開始したが解熱傾向はみられず, 6月16日の胸部レントゲン写真では小粒状陰影が全肺野に散布した (図1-b)。マイコプラズマ肺炎の可能性を考慮して erythromycin (EM) 1.5 g/日を追加したが状態は悪化し, 18日には高度の呼吸困難, 意識レベルの低下が出現し, 動脈血ガス分析検査で PaO₂ 26.7 Torr, PaCO₂ 29.0 Torr, pH 7.505 と著明な低酸素血症を示したため気管内挿管し人工呼吸器による調節呼吸を開始した。胸部レントゲン写真上, びまん性両側性の肺泡浸潤像を呈したため, 肺炎を基礎疾患とした Adult respiratory distress syndrome (ARDS) を否定しきれず, ステロイドの大量療法 (hydrocortisone 1g × 3日) を開始した。ところが, 6月24日になり気管内分泌物より結核菌が塗抹陽性 (ガフキー I 号) となり, この時点で粟粒結核症による急性呼吸不全と診断し, isoniazide (INH) 400 mg/日, rifampicin (RFP) 450 mg/日の内服および streptomycin (SM) 1g/日筋注による 3者併用療法を開始した。抗生剤は中止し, ステロイドも減量・中止した。結核菌はナイアシンテスト陽性より, ヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) と考えられ, INH, RFP, SM いずれに

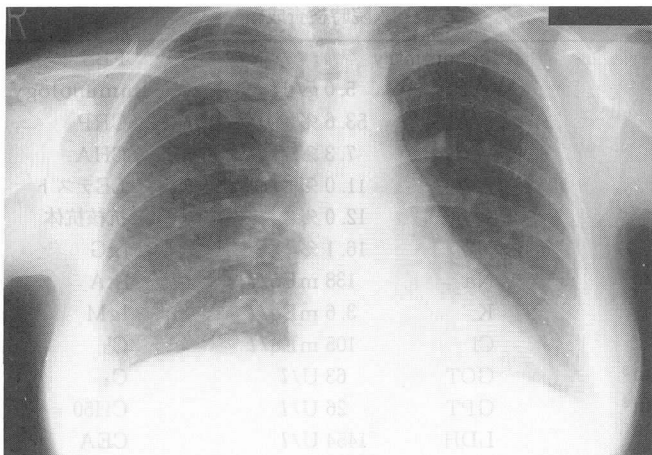
も感受性を示した。以後, 全身状態は著明な改善を示し, 7月2日には人工呼吸器から離脱した。

7月31日に施行した眼底検査では, 黄色を帯びた円形の斑点が認められ, 脈絡膜結核結節と考えられた (図3)。

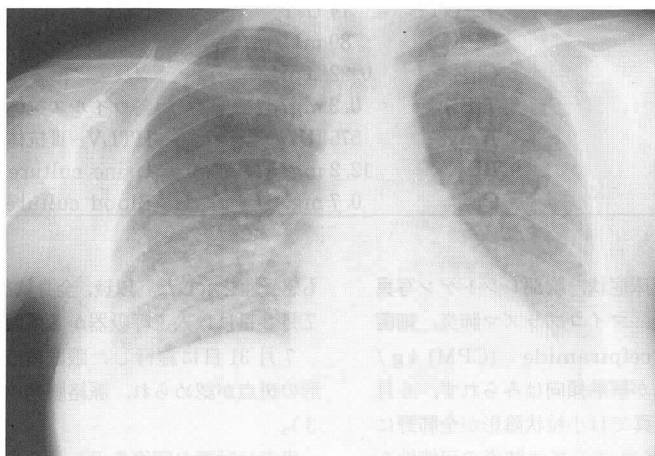
患者は順調な回復を示し, 8月の胸部レントゲン写真では右下肺野に小粒状影を残すのみとなり, 動脈血ガス分析でも, PaO₂ 80.6 Torr, PaCO₂ 34.0 Torr, pH 7.470 に改善した。ツベルクリン反応は陽性となり, 血中リンパ球数も 21% (903/mm³) に増加し, Tリンパ球は 17.6% (159/mm³) に増加した。喀痰結核菌も塗抹・培養とも陰性となった。

患者は, 9月4日 (妊娠41週) に帝王切開術で 2,431g の男児を出産した。児は, Apgar score 9点で, その外形に異常は認めなかった。出産後, 児は母親と隔離し, INH 50 mg/kg/日, RFP 30 mg/kg/日を投与した。なお, 分娩直後の児の胃液から結核菌が塗抹陽性 (ガフキー I 号) となったものの, 8週間後の培養は陰性であり死菌と考えられた。また, 児の胸部レントゲン写真は異常なく, 聴力障害など抗結核剤の副作用も認めなかった。

患者は出産後も経過良好で, 昭和63年1月22日に退院となり, 現在外来通院中である。



(a) S62. 6. 12



(b) S62. 6. 16

図1 胸部レントゲン写真

考 案

粟粒結核症は、抗結核剤の開発・普及などにより著しく減少した。しかしながら、最近では高年齢者層の増加、抗腫瘍剤の使用、副腎皮質ホルモン剤の繁用などにより、結核症の中で本症の占める割合は増加傾向にあるといわれている²⁾。しかも、胸部レントゲン所見や、臨床症状とその経過が、典型例とはかなり異なる例、すなわち“cryptic type”が多いといわれ³⁾、診断がきわめて困難で、剖検ではじめて確定診断にいたる例もまれではない。

本症は、発熱・咳嗽・全身倦怠感などを初発症状とし、その後急激に呼吸不全に至ることが多いとされている⁴⁾。胸部レントゲン写真では全肺野の均等散布性粒状陰影、

いわゆる粟粒陰影が特徴とされているが、必ずしも均等でない場合もあり、本例のように下肺野に密なものや、限局性に密なものもあり、他の細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、ARDSなどとの鑑別が難しく、読影に際し注意が必要である⁴⁾⁵⁾。特に、ARDSの治療に用いるステロイドは、粟粒結核症を悪化するため禁忌となっており、気をつけなければならない。本例でもARDSを疑い、ステロイドを使用した。病態に影響はなかったものの反省すべき点である。

粟粒結核症では、ツベルクリン反応は陰性ないし陰転化していることが多く、乗松ら⁶⁾は54.7%、青柳³⁾は70%が発病・発見時に陰性ないし疑陽性であったとしている。また、急性呼吸不全を呈する症例や、難治性肺結核症患者では、ほぼ全例が陰性であるといわれてい

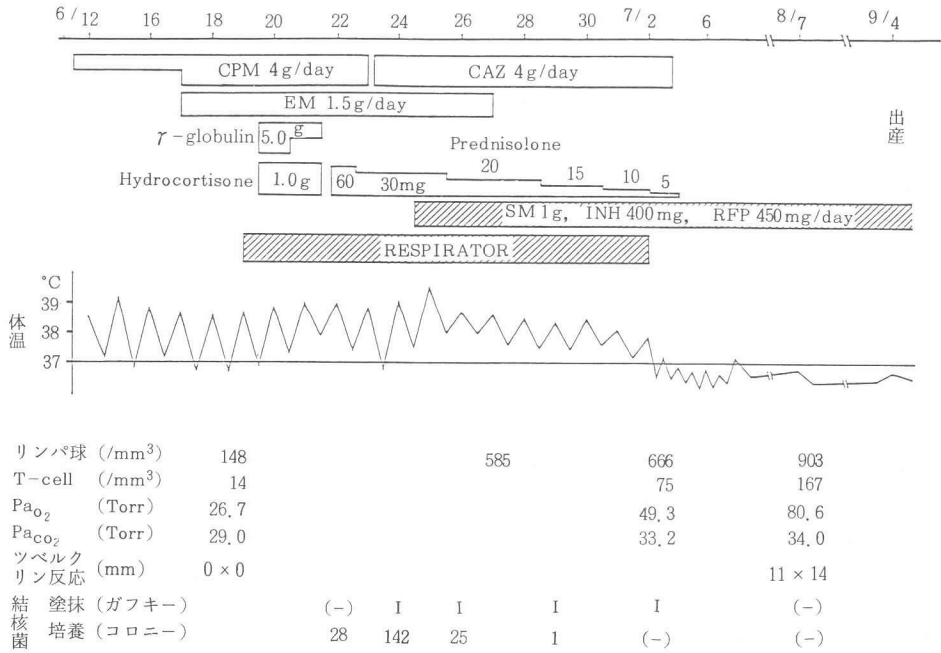


図2 入院後経過

る⁴⁾⁵⁾。

菌の検出については一般に低率とされており、塗抹陰性、培養陽性例が多い¹⁾。喀痰塗抹の結核菌陽性率は初期には20%前後であり³⁾、本例のように塗抹で結核菌が証明された例は少ない。また、菌の検出には従来より骨髓穿刺が重視されていたが、最近では、組織診断をも含めて、肺、肝、リンパ節などの生検が推奨されている⁷⁾⁸⁾。

眼底の脈絡膜結核結節の存在は診断的意義が大きい、その発見率は7.2~95%と差があり、これは熱心に検査が行われたか否かによるといわれている³⁾⁷⁾。しかし、非侵襲的に行える検査であり診断的価値が大きい。

本症例では、妊娠経過中の粟粒結核症発症が注目される。谷口ら⁹⁾の報告にもあるように、妊娠・分娩は粟粒結核症の発症因子の1つであり、その割合は勝呂ら¹⁰⁾は2.3%、乗松ら⁶⁾は3.7%と報告している。臨床的には、細胞性免疫の機能低下が存在する宿主では、結核に罹患しやすくかつ重症化することはよく知られており、妊娠もその1つといわれている。すなわち、妊娠は胎児という異物や多数の自己抗原成分を認めねばならず、免疫学的に寛容状態にあるため、細胞性免疫が抑制され、血液学的にはリンパ球、特にTリンパ球が減少する。一方、粟粒結核症でもTリンパ球が減少するといわれている。岳中ら¹¹⁾は、粟粒結核症におけるリンパ球・

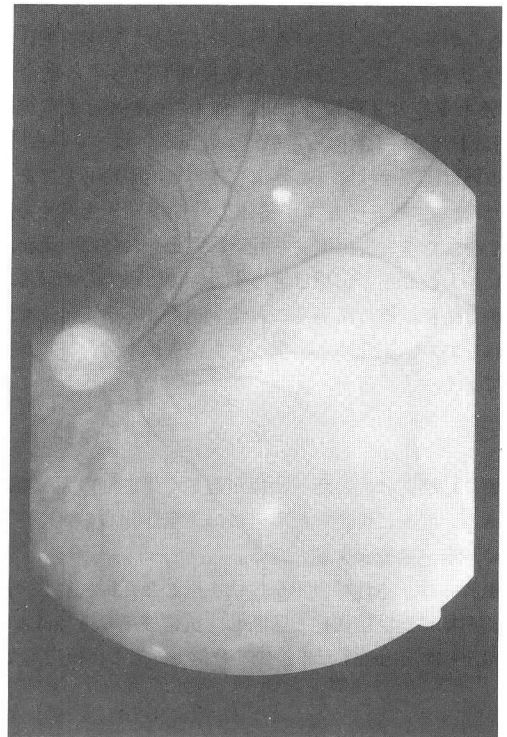


図3 眼底の脈絡膜結核結節

Tリンパ球の平均値をそれぞれ、22.4% (1451/mm³) および54.6% (773/mm³) と報告している。しかし、本例で見られるように、リンパ球数2% (148/mm³)、Tリンパ球数9.2% (14/mm³) という値は異常に低く、粟粒結核症に妊娠が加わったため、よりいっそうの細胞性免疫能低下を示したと考えられる。以上のように、妊娠は一種の続発性免疫不全症ともみなされるが、実際には補体系やインターフェロン、好中球、マクロファージが亢進して、低下した細胞性免疫能を補うため特に易感染性を示すことはなく、この代償機転が何らかの原因で異常をきたした場合に感染に罹患しやすくなると考えられている¹²⁾。

Alejandroら¹³⁾によれば、妊娠とともに進行する体液量の増加が肺の間質性浮腫を促進し、呼吸不全の発生に関与すると述べており、本症例のように妊娠中に粟粒結核症を合併した場合、非常に重症の呼吸不全が出現する原因の1つと考えられる。

妊婦に抗結核剤を投与する場合に問題となるのは、妊婦自身だけでなく、胎児に対する薬の影響である。Snider¹⁴⁾は妊娠中にSMを投与すると先天異常の出現率が高くなり、その頻度は17%に及び、そのほとんどが第8神経障害で、妊娠の初期のみならず妊娠中どの時期に使用しても影響が出てくると述べている。

RFP使用例での先天異常の出現率は正常範囲であるが、四肢短縮症、低プロトロンビン血症など比較的重症のものが多いとされている。これに対し、INH、EBは安全であるため、妊婦に抗結核剤を投与する場合はINHとEBの2剤投与とし、強力な治療が必要な場合はRFPを加えた3剤投与が望ましいといわれている¹⁵⁾。

本例は臨死の状態でありより強力な治療が必要であったため、胎児よりもまず母体の救命を第一と考えて、SMを含む3者併用療法を行い母児ともに救命しえた。幸いにも副作用の出現は認めず、順調に経過している。しかし、肺結核は産褥期に再燃・悪化する事実をよく知られており、副作用の出現とともに今後十分な注意が必要である。

ま と め

粟粒結核症は、診断・治療が難しく死亡率の高い疾患である。妊娠に併発した場合には、重症化しやすく、早期の診断・治療が大切となる。

筆者らは、急性呼吸不全症状を呈した妊婦に対し、比較的早期に粟粒結核症と診断し、抗結核剤の投与により母児ともに治癒しえた1症例を経験し、ここに報告した。

本文の要旨は、昭和62年度東海・北陸合同地方会にて発表した。

文 献

- 岡安大仁：粟粒結核，診断と治療，67：2022～2024，1979.
- 住吉昭信：“Compromised host”における結核の種々の病態，結核，62：41～50，1987.
- 青柳昭雄，河合 健，山田幸寛他：粟粒結核，最新医学，31：1484～1488，1976.
- 田中信之，沢田雅光，坂口和成他：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，19：452～459，1981.
- Murray, H.W., Tuazon, C.U., Kirmani, N. et al. : The Adult Respiratory Distress Syndrome Associated with Miliary Tuberculosis, Chest, 73 : 37-43, 1978.
- 萩原忠文：シンポジウム「最近の粟粒結核症」，結核，48：365～385，1973.
- Sahn, S.A., Neff, T.A. : Miliary Tuberculosis, Am J Med, 56 : 495-505, 1974.
- 北村 諭，山口和克，杉山幸比古他：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，41：127～132，1982.
- 谷口博之，横山繁樹，橋本雅能：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，57：531～535，1982.
- 勝呂 長，中村敏雄，鈴木富士夫：最近の全国アンケートによる粟粒結核症577例の分析，日胸，32：859～863，1973.
- 岳中耐夫：難治性肺結核患者における免疫学的背景因子に関する研究，結核，56：267～274，1981.
- 島本郁子，齋藤 滋：免疫不全と産婦人科疾患，医学のあゆみ，135：830～836，1985.
- Alejandro C. Raimondi, Gloria Olmedo, Aquiles J. Roncoroni et al. : Acute Miliary Tuberculosis Presenting as Acute Respiratory Failure, Intens Care Med, 4 : 207-209, 1978.
- Snider, D.E., Layde, P.M., Johnson, M.W. et al. : Treatment of Tuberculosis During Pregnancy, Amer Rev Resp Dis, 122 : 65-79, 1980.
- 青木正和：妊娠・出産と肺結核，周産期医学，12：633～636，1982.