

原 著

血液疾患に合併した粟粒結核7例の臨床病理学的検討

植竹 健司・坂 卷 壽
小野沢 康輔・木 村 仁

都立駒込病院内科

深 山 正 久

同 病 理 科

受付 平成元年8月8日

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF MILIARY TUBERCULOSIS
IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC DISEASETakeshi UETAKE*, Toshio SAKAMAKI, Yasusuke ONOZAWA,
Hitoshi KIMURA and Masahisa FUKAYAMA

(Received for publication August 8, 1989)

Seven cases of miliary tuberculosis in patients with hematologic disease were analyzed clinicopathologically.

Mean age of the patients was 65 years, and the hematologic diseases were CML, AML, ALL, MDS and malignant lymphoma. Diabetes mellitus was present as a complication in three patients. Miliary tuberculosis was found in 5 cases during the first admission to our hospital owing to hematologic problems. In 4 of 6 cases, fever had started more than two months before admission, consequently, the tuberculosis probably began about that time. After admission, chemotherapy was administered in 5 cases, and steroid in 6 cases for hematologic disease. The mean total quantity of steroid administered was 2,134mg of prednisolone and average treatment duration was 69 days. The chest roentgenographic shadow was so atypical that miliary tuberculosis was suspected in only one case. The initial chest roentgenogram showed hilar and mediastinal lymph node swelling as well as the shadow of pulmonary tuberculosis in two cases. It was thought that the hilar and mediastinal lymph node swelling could be explained by primary complex, although the patients were of advanced age, or by "secondary complex" reported by Terplan, K in 1940. The diagnosis of tuberculosis was made in two patients before their death by smear of aspirated fluid of cervical lymph node and by bone marrow cell block in one patients, and by pathological examination of mediastinal lymph node biopsy in the other patients. Tubercles were found from bone marrow cell block in 2 out of 5 patients and from bone marrow biopsy in 1 out of 3 patients, but the positive results were reported in 2 patients following death. Smears of sputum, gastric juice, urine, spinal fluid and pleural effusion

* From the Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 18-22, 3 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113 Japan.

were negative in all cases. One patient diagnosed as miliary tuberculosis also had pneumocystis carinii pneumonia. This case was treated with antituberculosis drugs for 20 days without improvement. Another patient diagnosed as miliary tuberculosis improved under treatment with antituberculosis drugs, but died of cytomegalovirus pneumonia. Autopsy in 5 cases revealed non-reactive miliary tuberculosis, and pulmonary hemorrhage probably due to DIC was present as a complication in two cases.

In these cases, severe immunosuppression, which is a major precipitating factor of miliary tuberculosis, is thought to be induced by hematologic disease itself, chemotherapy, steroid or other underlying disease such as diabetes mellitus. Miliary tuberculosis in such compromised host is cryptic and progresses rapidly. Consequently, early diagnosis is very important. Retrospectively, the unexplained pyrexia was most important to suspect tuberculosis. Examination of bone marrow cell block is considered to be the diagnostic procedure of choice to diagnose cryptic miliary tuberculosis in patients with hematologic disease. And therapeutic administration with antituberculosis drugs should be tried for a few months, when the cause of fever of unknown origin cannot be clarified.

Key words : Miliary tuberculosis, Hematologic disease

キーワード : 粟粒結核, 血液疾患

はじめに

Immunocompromised host における粟粒結核は Cryptic miliary tuberculosis¹⁾ の病像をとることが多く、その臨床像は非典型的で、生前診断率はきわめて低い。今回、われわれは血液疾患経過中に粟粒結核を発症した7症例を臨床病理学的に検討し、その特徴を明らかにするとともに早期診断の可能性を探った。

症 例

症例1と症例7の臨床経過を呈示する。(症例2~6の経過については表を参照。)

〔症例1〕 M. O., 43歳, 女性。

肺結核の既往なし。昭和58年6月より、Myelodysplastic syndrome (MDS) のため、本院内科に4回入院。常に汎血球減少の状態を輸血をくりかえしていた。昭和60年8月始めより、38~39°Cの発熱があり、8月24日入院となった。入院時、WBC 1,100/mm³, Hb 9.5g/dL, Pl 1.2×10⁴/mm³。入院時胸部レ線(図1)では、ボタローリンパ節の腫大と左上葉縦隔側の肺野に淡い斑状影を認めたが、気づかれていなかった。

8月28日より腫瘍熱を疑い、プレドニゾロン60mg/日の投与が行われたが、一時的な解熱のみで、39~40°Cの発熱が続き、さらにステロイド糖尿病も加わった。9月9日の胸部レ線(図2)で初めて、両側肺野にびまん性に粟粒大より大きめでかつ癒合傾向のある小結節影と両側の少量の胸水貯留を認め、粟粒結核を疑い、抗結核



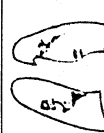
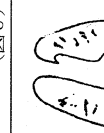
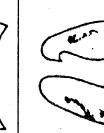


治療がなされた。この時の動脈血ガス分析では、室内気では、PaO₂ 36 Torr, PaCO₂ 31 Torr, pH 7.51と著明な低酸素血症を認めた。わずか2日後の9月11日の胸部レ線(図3)では、両側ともにびまん性の肺胞性陰影に変化していたが、喀痰の結核菌検査でも塗抹陰性であった。

9月16日呼吸不全で死亡。剖検では、両側肺とも強い出血がみられ、また肺、肝、脾臓、骨髄、縦隔・肺門リンパ節、脾周囲リンパ節に癒合傾向のある径2~3mm大の白色の結核結節が多発していた。組織学的には炎症細胞反応のない滲出性、壊死性病変で、抗酸菌染色では多数の抗酸菌を認めた(図4, 5, 6)。

〔症例7〕 Y. M., 64歳, 女性。

結核の既往はない。昭和58年9月より続く38~39°Cの発熱を端緒に発見されたchronic myelogenous leukemia (CML)で、同年10月に近医入院。インスリン治療の必要な糖尿病も合併していた。入院時末血でWBC 3~4×10⁴/mm³あり、Busulfanの投与により、コントロールされたが、一般抗生剤には反応しない発熱が続いていた。胸部レ線では、左S¹⁺²の浸潤影と同側の胸水貯留を認めた(図9)。同年12月本院に転院。入院時、著明な肝脾腫と38~39°Cの発熱を認めたが、末血の白血球数は、4,800/mm³と正常域であった。胸部レ線では、右傍気管からボタローなどの縦隔リンパ節、および右肺門リンパ節の著明な腫大と両側の胸水貯留を認めた(図10)。肺野には左上葉S¹⁺²領域の浸潤影のほか、両肺とくに上・中肺野に5mm大の癒合傾向の

表 血液疾患に合併した粟粒結核の7症例のまとめ

症例	基礎疾患	入院回数	治療	治療後の状態	症状	発出現時期	熱度	PSL投与量と投与期間	胸部レ線像	生前診断	陰影の発見より死にまで	剖検
1 43歳 ♀	MDS + DM	5回	(FUOIに対し) PSL	refractory	39°C~40°C 呼吸困難 咳嗽	入院 2週間前	熱	930mg (20日)		-	8日	non-reactive MT 肺・リンパ節(肺門・縦隔など) 肝・脾・骨髄 肺に強い出血
2 70歳 ♀	ALL	初回 未治療	PSL	CR	40°C 呼吸困難 咳嗽	入院 3カ月前	熱	1,785mg (42日)	 両側胸水 (図7)	(BMセル) (プロック+)	4日	non-reactive MT(一部増殖性) 肺・胸膜・リンパ節(静脈角など) 肝・脾・腎 腹膜
3 73歳 ♀	AML	初回 未治療	6MP + PSL	refractory	39°C	不明	熱	5,060mg (112日)	 (図8)	(BM生検+)	9日	non-reactive MT 肺・リンパ節(肺門・肝門) 肝・脾・骨髄 腎・子宮・副腎 肺などに出血
4 51歳 ♂	AML + DM	初回 未治療	BH-AC DMP	CR	38°C~40°C 頸部リンパ節腫大	入院 2カ月前	熱	1,628mg (72日)		+ 頸部リンパ節腫大 BMセルプロック+	剖検なし BAL: Pneumocystis carinii 原虫+	
5 77歳 ♀	CML (Ph ⁻ 陰性) blastic crisis	初回 未治療	VDS Ara C PSL	blastic crisis	38°C~39°C 咳嗽	入院 4カ月前	熱	1,180mg (70日)		-		non-reactive MT 肝・脾 リンパ節(後腹膜) 出血性肺梗塞
6 78歳 ♀	non-Hodgkin	2回	CHOP ↓ VEMP	refractory	40°C	死亡 2週間前	熱	2,220mg (95日)	 両側胸水	-		non-reactive MT 肝・脾・骨髄 腎・心臓 Cytomegalovirus 肺炎 Enterococcus 散血症
7 64歳 ♀	CML + DM	初回 未治療	busulfan	chronic phase	38°C~39°C	入院 2カ月前	熱	なし		+ 縦隔リンパ節生検		剖検なし TB改善後 cytomegalovirus 肺炎で死亡

MT: Miliary tuberculosis, BM: Bone marrow

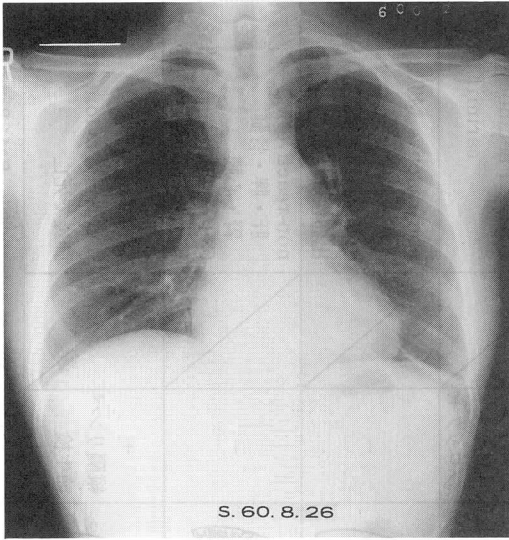


図1 症例1の入院時胸部X線写真：左上肺野縦隔側の斑状影とボタローリンパ節腫大を認める。

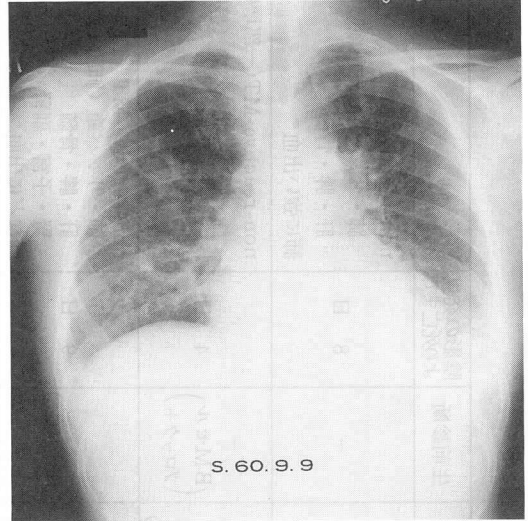


図2 症例1の昭和60年9月9日の胸部X線写真：癒合傾向のある直径3mm～5mm大のびまん性小結節影と両側の少量の胸水貯留が出現。

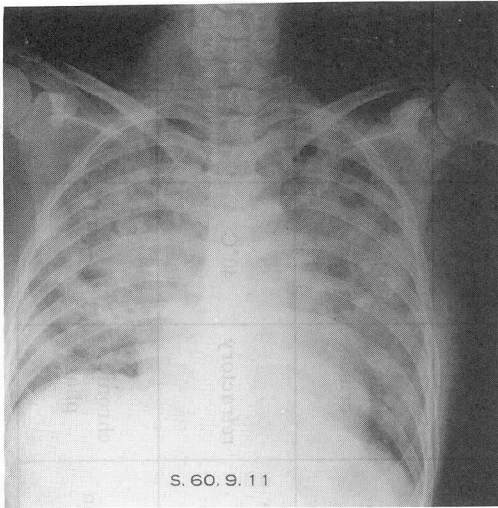


図3 症例1の昭和60年9月11日（図2の2日後）の胸部X線写真：急速に両側とも肺胞性陰影となる。

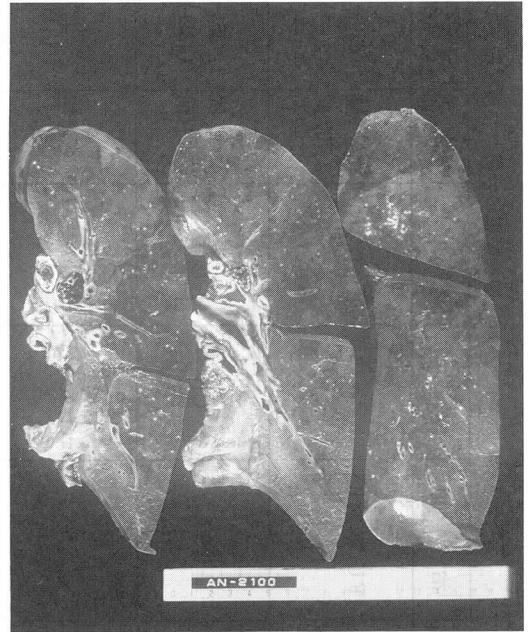


図4 症例1における肺には広範な出血を伴って、多数の粟粒結核結節が認められる。同時に、肺門リンパ節が腫大している。

ある小結節影を伴っていた。胸部CTや超音波では両側胸水および心嚢水、気管分岐部リンパ節腫大も認めた(図11)。動脈血ガス分析(室内気)では PaO_2 56 Torr, Paco_2 40 Torr, pH 7.6, HCO_3^- 39 mEq/lと低酸素血症を認めた。

喀痰、胃液の抗酸菌染色は陰性、胸膜生検でも非特異的所見しか得られなかった。経気管支肺生検(trans-bronchial lung biopsy, TBLB)を左上葉より行い、

肺組織を2個採取したが、非特異的所見に終わった。結核も疑い、12月14日より3者による抗結核治療を開始した。確定診断のため、12月28日縦隔鏡下縦隔リンパ節生検を実施したところ、壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫

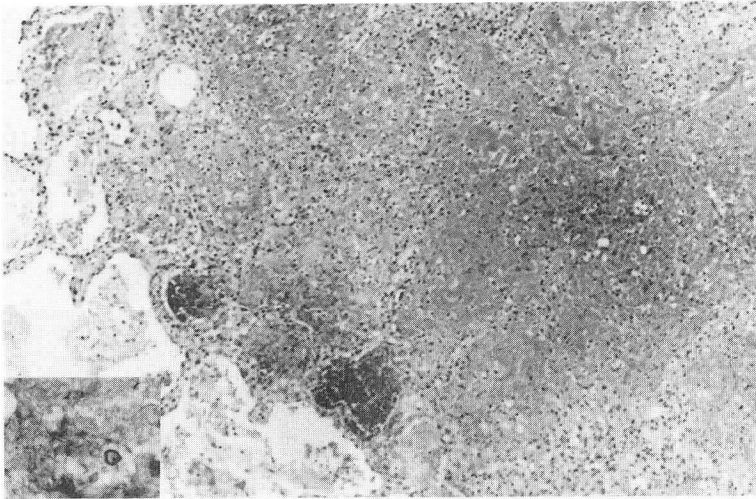


図5 症例1における肺の無反応性粟粒結核結節(10×)。類上皮細胞等の細胞反応は認められない。また、同時に多数の抗酸菌が認められる(左下は抗酸菌染色 200×)。



図6 症例1における肺門リンパ節病変で、一部血管に炎症が波及している。肺と同様に細胞反応に乏しい(2.5×)。

と抗酸菌染色で少数の抗酸菌を証明した。抗結核治療後、陰影は改善傾向にあったが、昭和59年3月、両肺にびまん性陰影が再び出現し、今度はTBLBでcytomegalovirus肺炎であることが確かめられ、その後呼吸不全で死亡した。

本症例は、両肺の散在性の小結節影が経気道性散布なのか血行性散布なのか明らかではないが、両側性胸水、心嚢水、抗結核治療による肝脾腫および血清ALP高値の改善を同時に認めたことより、臨床的に粟粒結核とした。

方 法

以上7症例につき、血液基礎疾患の種類、発症時の状態、治療内容および治療に対する反応などの粟粒結核発症の背景因子のほか、粟粒結核の臨床症状、胸部レ線像、診断、経過、剖検所見に関して臨床病理学的に検討した。

結 果

(1) 背景因子

- ① 7例の男女比は、男性1例、女性6例と女性に多

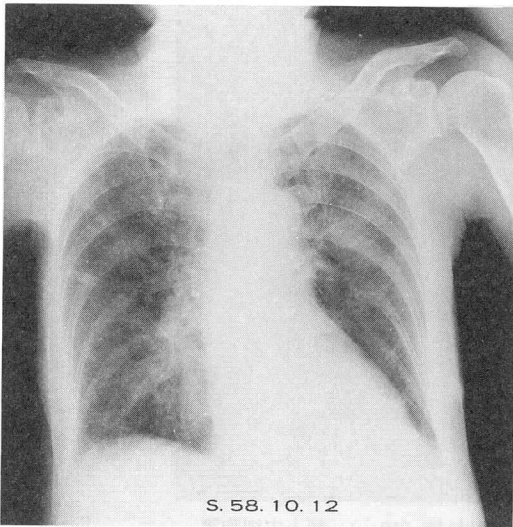


図7 症例2胸部X線写真：両側の少量の葉間胸水と右肺野に散在性の小結節影を認める。

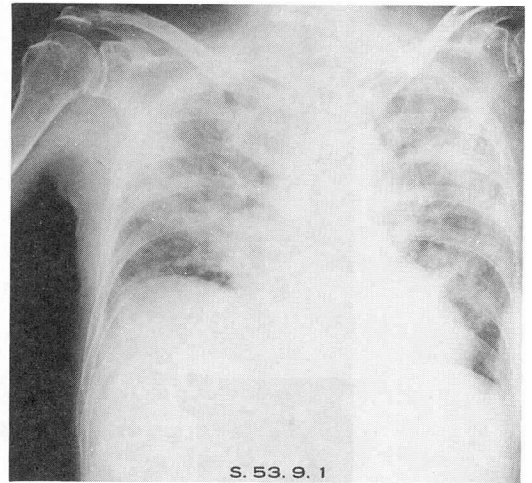


図8 症例3胸部X線写真：両側の肺胞性～間質性陰影を認める。

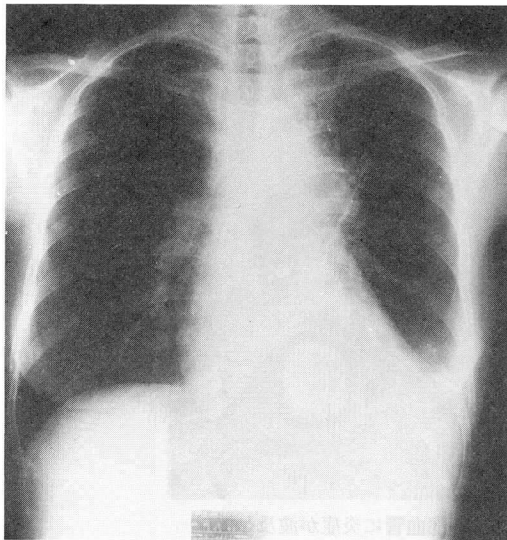


図9 症例7の近医入院中の胸部X線写真：左S¹⁺²領域の浸潤影と同側の胸水貯留を認める。

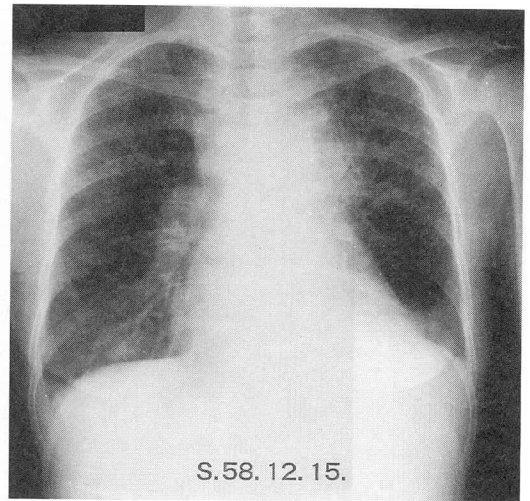


図10 症例7の本院入院時の胸部X線写真：著明な両側の縦隔リンパ節腫大、左S¹⁺²領域の浸潤影、両側上中肺野の小結節影、両側胸水貯留を認める。

い傾向がみられた。年齢分布は最低43歳，最高78歳で，平均65.1歳と全例中高年齢者であった。結核の既往歴が明らかなものは2例のみであった。

② 基礎疾患は，CML 2例（Ph¹陰性 CML 1例），acute myelogenous leukemia (AML) 2例，acute lymphocytic leukemia (ALL)，MDS，non-Hodgkin lymphoma がそれぞれ1例であり，7例中6例は白血病ないし前白血病状態であった。

③ 7例中5例は血液基礎疾患の発病後最初の入院であり，血液疾患は未治療であった。

MDS例は5回目の入院であったが，それまでの治療も輸血のみであった。non-Hodgkin例のみが前回入院後5クルールのCHOP療法を受けていた。

④ 入院後，原疾患に対する化学療法は5例に実施された。治療後の基礎疾患の状態は，refractory 3例，blastic crisis 1例，chronic phase 1例，complete

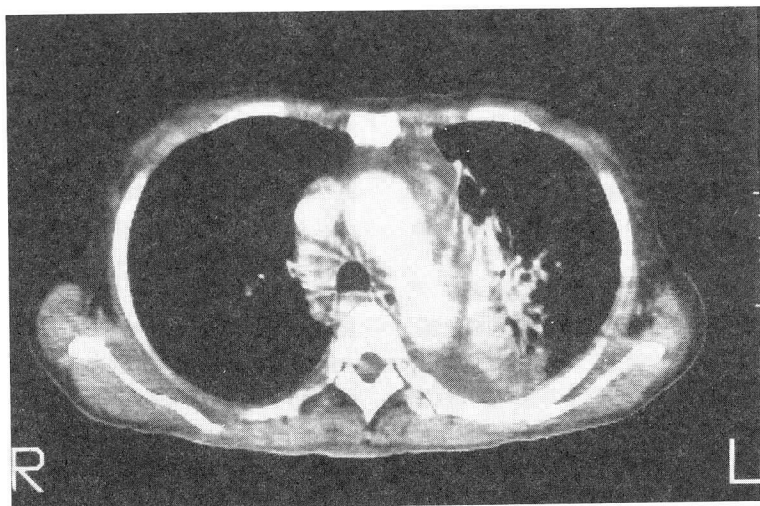


図11 症例7の本院入院時の胸部CT：著明な両側の縦隔リンパ節腫大，左S¹⁺²領域のair bronchogramを伴う浸潤影，左胸水を認める。

remission (CR) 2例と，refractory例か重症例が多かった。

⑤ 糖尿病合併が7例中3例と高率であった。

⑥ 副腎皮質ホルモンの投与を受けた症例が6例あり，5例は血液基礎疾患治療のため，1例は不明熱の原因として腫瘍熱を疑って投与された。死亡時までのプレドニゾンに換算した副腎皮質ホルモン総投与量は最低930 mg，最高5,060 mg，平均2,134 mgであり，投与期間は最低20日，最高112日，平均69日と大量長期投与を受けていた。

(2) 臨床症状

① 主症状の発熱は全例に認め，39～40°Cに達する高熱であった。

② 発熱の経過の明らかな6例において，発熱出現時期は，入院8～16週前4例，入院2週前1例，入院後で死亡2週前1例と入院2カ月以上前より発熱を認めたものが多く，結核はすでにこの頃より発症していたと考えられた。

③ 副腎皮質ホルモン投与後完全に解熱したのは1例のみで，他の5例中1例で微熱になったが，残る4例は高熱が持続して認められた。

(3) 胸部レ線像

① 肺の血行性播種病巣が，典型的な粟粒大のびまん性小粒状影を呈した症例は認めず，胸部レ線像より粟粒結核を疑った症例は症例1の1例のみであった。本症例では3～5 mm大の大きめで，かつ癒合傾向のある小結節影がびまん性に認められた。一方，症例2では部分的に散在する小結節影を認めたのみで，症例3では両側性

の肺泡性陰影であった。症例7では，両側とくに上中肺野に，5 mm大の癒合傾向のある結節影を認めたが，これらが血行性散布なのか経気道性散布なのか判別が困難であった。

② 症例1，7では両肺の陰影出現前に限局性の肺結核病変と縦隔リンパ節や肺門リンパ節の腫大を伴っていた。

③ 症例1，2，6，7の4例において両側性の胸水貯留を認めた。

(4) 診断

① 生前診断は2例でなされたのみであった。生前診断に結びついた検査は，症例4における頸部リンパ節生検材料（膿汁）抗酸菌染色+骨髓セルブロック組織像，および症例7における縦隔リンパ節生検組織像であった。

② 各細菌検査の陽性率は，喀痰培養3/6，尿培養1/21，気管支肺胞洗浄液0/1，咽頭ぬぐい液0/8，髄液培養2/4，胃液培養2/7，穿刺骨髓培養0/4，便培養0/2，胸水培養1/2，頸部リンパ節生検材料（膿汁）抗酸菌塗抹1/1で，7例中4例においていずれかの細菌検査で陽性であったが，頸部リンパ節膿汁以外はすべて培養陽性で生前診断には結びつかなかった。

③ 骨髓の組織学的検索の陽性率は，セルブロック3/21，生検1/4で計3例において結核結節の所見を認めた。生前診断に結びついたのは1例のみであったが，症例3では死亡3カ月前の骨髓生検組織を剖検時見なおしたところ，小さな乾酪巣を1カ所認めた。

(5) 経過

① 症例1，3では胸部レ線の異常に気づいた時すでに呼吸不全の状態であった。胸部レ線の経過が追える症例

1, 2, 3 では、胸部レ線の異常陰影に気づいてから死亡までの期間は、それぞれ8日、4日、9日と経過が極めて急である点の特徴であった。

② 生前診断がついた症例4では20日間の抗結核薬治療が実施されていたが死亡した。死亡直前 *Pneumocystis carinii* 肺炎の合併が明らかとなった。また、症例7では診断確定後抗結核薬治療がなされ、陰影の著明な改善を認めたが、その直後より cytomegalovirus 肺炎を併発し死亡した。

(6) 剖検所見

① 剖検例5例における粟粒結核結節の病理組織像は、乾酪化巣の周囲に類上皮細胞の増生、ラ氏型巨細胞の出現が認められず、肉芽組織の形成も見られない浸出性壊死性病変で、壊死巣の中にはチール・ニールセン染色で無数の抗酸菌が染色され、いわゆる“無反応性結核”の病像であった。増殖性病変は、症例2で一部に認めただのみであった。

② 症例1では、両肺に強い出血がみられた。また症例2では肺だけでなく、皮膚、消化管等の粘膜、心膜および胸腹膜にも出血巣が認められ、DICの併発と考えられた。

③ 症例5, 6では大循環系を主とした血行性播種で、両肺に血行性播種病巣は認めなかったが、症例5では真菌によると思われる出血性肺梗塞が、症例6では cytomegalovirus 肺炎を認めた。

考 察

本症例では7例中6例が白血病ないし前白血病であったが、Lowther²⁾の報告によれば、剖検全体における結核合併率は6.5%で、白血病剖検例のそれは5.6%と白血病全体の結核合併率は高くないとされている。ちなみに、1976年4月より1986年10月までに本院血液内科に入院した360例の血液疾患患者における結核の発生頻度は3% (11/360)であった。しかし、各疾患別ではCML 10.3% (3/29), acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) 4.0% (4/99), ALL 3.7% (1/27), MDS 5% (1/20), Hodgkin病を含む悪性リンパ腫 1.4% (1/71), 自己免疫性溶血性貧血 1/9 (11.1%) とCMLにおいて結核合併が多く、CMLでは結核合併率が高いとの報告に一致していた^{2)~4)}。

血液基礎疾患の経過との関係では、7例中5例が基礎疾患発病後の初回入院例で未治療の状態であり、経過の長い症例は少なかった。結核合併が慢性白血病に多いことを報告した松尾³⁾は、その要因として経過の長いこととの関連を指摘しているが、本症例では発熱の出現時期から推測すると基礎疾患による初回入院前にすでに結核が発症していることが多く、結核の発症には基礎疾患自身の持つ免疫不全が重要な要素となっているように思

われた。

基礎疾患の治療では、大多数の症例で入院後種々の抗癌剤の投与が行われているが、同時に副腎皮質ホルモンの投与もなされていた。これは固形癌治療と異なり、ほとんどの血液悪性疾患治療のプロトコルでは、副腎皮質ホルモンが多剤併用薬の中に組み込まれているためである。勝⁵⁾の報告によれば、副腎皮質ホルモン投与が4週以上、プレドニゾン換算で総投与量500mg以上の症例に粟粒結核が高頻度におこるとされているが、本症例では平均10週、プレドニゾン換算で平均約2gの長期大量投与が行われていた。

治療後の原疾患の状態は、refractory例やblastic crisis例など、基礎疾患がコントロールされていない症例が多かった。基礎疾患が治療によりコントロールされ、CR, chronic phaseの状態であった2例を含め、7例中3例に糖尿病の合併が認められた。以上のように患者の平均年齢が65歳という高齢のほか、治療によってもrefractoryな基礎疾患それ自身、長期大量の副腎皮質ホルモンの投与、および種々の抗癌剤の投与、さらに糖尿病の合併など複数の要因が組み合わされた結果高度の免疫不全がひきおこされ、粟粒結核を発症させたと考えられた。

次に臨床症状であるが、一般に粟粒結核において発熱は80~100%⁶⁾⁷⁾に認められ、かつ高熱が多いと報告されているが、血液疾患における粟粒結核においても39~40°Cの高熱がほぼ必発と考えられた。また、副腎皮質ホルモン投与下の粟粒結核では臨床症状がマスクされることが多い⁸⁾と言われているが、本症例ではほとんどが副腎皮質ホルモン投与後にも解熱しなかった。本症例はいわゆるcryptic miliary tuberculosisと考えられるものの、多くは発熱が入院2カ月以上前から認められ、かつ入院後副腎皮質ホルモン投与下においても高熱が持続しており、このような長期間の不明熱はcryptic miliary tuberculosisを疑う重大な手がかりであることが改めて認識される。

胸部レ線像については、レ線像より粟粒結核を疑った症例は1例のみであったが、症例1, 2において認められた肺野の小結節影は、大きさや密度の点で粟粒結核としては非典型的であった。松島⁹⁾によれば、粒状影が大きかったり、小さかったり、淡かったりする非典型的な胸部レ線像を呈した粟粒結核は基礎疾患を有する症例であったとしている。また、症例1, 3では肺出血による両側性の肺泡性陰影を呈したが、いずれの症例も剖検で出血を確認しており、これは最近報告されているARDS+DIC¹⁰⁾が原因と思われた。症例7では乾酪性肺炎が、症例4では *Pneumocystis carinii* 肺炎が合併、さらに症例5, 6では肺に結核の血行性播種病巣はないが、真菌によると思われる出血性梗塞、cytome-

galovirus 肺炎を認めた。このように非典型的な粒状影、肺出血の合併、乾酪性肺炎の存在、全く別の肺疾患の併発などの原因により、胸部レ線像が極めて多彩となっており、胸部レ線像から粟粒結核を疑うのは困難とおもわれた。

また、著明な肺門・縦隔リンパ節腫大を伴った症例が2例あり、いかなる機序でリンパ節腫大を起こしたか問題となった。症例1では、MDS経過中に左上肺野の斑状影とポタローリンパ節腫大が認められ、その後血行性播種巣が出現した。症例7では、CMLが発見された前病院入院時に、左S¹⁺²領域の乾酪性肺炎と同側の胸水貯留があり、本院転院時には両側肺門縦隔リンパ節の著明な腫大を伴っていた。いずれの症例も肺結核病巣と考えられる病変と同時に肺門・縦隔リンパ節腫大を認めており、肺結核病変が所属リンパ節に系統的に波及したものと考えられる。

このような肺結核病変と肺門・縦隔リンパ節病変との併存は、通常幼少期から思春期までにみられる初感染結核の特徴と考えられている。本症例のような中高年齢者において、肺結核病変に加え肺門・縦隔リンパ節病変を伴ってきたことについては2つの機序が考えられる。第1は、結核既感染率が低下し、初感染に罹患する年齢が高齢化しつつある現在、中高年齢者であっても、初感染(primary complex)であった可能性がある。実際、岩井¹¹⁾は59~75歳に及ぶ5例の肺門・縦隔リンパ節病変を伴った初感染結核の剖検例を報告している。第2は、Terplan¹²⁾が報告している“二次変化群(secondary complex)”である可能性である。これは一般に、高齢者においてみられ、石灰化した初期変化群のほかに、新しい乾酪化リンパ節病変が他側または同側に認められる場合を言う。初感染が軽くすみ、結核抗原に対するメモリーの消失、ツ反陰性化とともに初感染結核と同じような浸出性肺病巣と肺門リンパ節に対をなす病巣が形成されてくると考えられている。しかし、この場合、肺門リンパ節の反応が若年に比べ弱く臨床的にこれを診断するのは困難とされている¹³⁾。このようにprimary complex、あるいはsecondary complexのいずれによっても肺門・縦隔リンパ節病変をきたしうるわけである。しかし、どちらの機序にしても、これまで報告された症例は臨床的に発見されたものではなく、剖検例での検討であり、リンパ節病変は臨床的に明らかなほど腫大しているわけではない。本症例は、この点でこれまでの報告と異なっており興味深い。一方、最近AIDSの肺結核において、二次結核と考えられる症例で著明な肺門・縦隔リンパ節腫大が高率(50%以上)に認められると報告¹⁴⁾されている。また、本症例では、2例とも糖尿病を合併していた。Pagelら¹⁵⁾は、糖尿病屍164体中40例に合併していた肺結核を検討し、肺結核病巣は浸出性

で、乾酪性肺炎を認め、またリンパ節の乾酪化も顕著であったと報告している。したがって本症例は重症の免疫不全を背景に、若年者におけるprimary complex様の、あるいはAIDSにおけるsecondary complex様の反応をしたと考えられる。逆に、血液基礎疾患自身によって、肺門・縦隔リンパ節腫大を説明できない場合は肺門・縦隔リンパ節腫大は胸水貯留とともに結核を疑わしめる所見の1つとなり、一般的に手がかりの少ない血液疾患経過中の肺合併症診断の上でも見逃すことのできない重要な所見と考えられる。

剖検例5例における病理組織像の検討では、増殖性機転を伴わぬ浸出性壊死性病変で、いわゆる“無反応性結核”の組織像が主体であることが特徴であった。無反応性粟粒結核の組織像は、結核性の組織反応が弱く、粟粒結核結節も大型で数も多く、乾酪化が著しく、しかも大型の結核菌が純培養のごとく無数に認められると報告されている¹⁶⁾。症例1,2の胸部レ線写真において結節影が通常よりも大きく、かつ癒合傾向が認められたのは、このような病理組織学的特徴を反映したものと考えられた。住吉¹⁷⁾の報告では、14例の無反応性粟粒結核のうち12例は血液疾患、膠原病などとして大量の副腎皮質ホルモンが使用された例だったとしている。本症例においても無反応性粟粒結核の病像は、複合した免疫不全の程度がいかに高度なものだったかを物語っていると考えられる。

次に播種源に関してであるが、1987年住吉¹⁶⁾のimmunocompromised hostにおける播種性結核の詳細な病理学的検討では、播種源は肺が主33%、肺および肺門~深頸部リンパ節23%、肺門~深頸部リンパ節28%であり、80%以上が肺と所属リンパ節であると報告されている。本症例においては、症例1,7はprimary complexまたはsecondary complexが、症例4では再燃した頸部リンパ節が播種源と思われた。症例5,6は剖検時いずれも肺に粟粒結核病巣を認めず、腹部臓器への播種が主体であったことより、大循環系を主とした播種と考えられた。特に症例5では傍大動脈より右腸骨動脈周囲のリンパ節腫大が著明であったことより、ここが播種源とおもわれた。岡、隈部¹⁸⁾の報告によれば、粟粒結核133例の剖検中「大循環を主とし、小循環すなわち粟粒結核結節が肺にないかあるいは甚だ少ないものが57.1%」としている。一方、1973年の住吉¹⁷⁾の検討では、肺をはじめとして他臓器にも大差のないような分布を示し、両循環系から播種するのが65.6%、肝あるいは脾を主体とし、大循環系を主とした播種は9.1%と報告されており、岡・隈部の時代と比べ、近年大循環系からの播種は少なくなっている。しかし、このような大循環系を主とした播種性結核の可能性が現在でも有り得ることを考え、不明熱がある場合腹部臓器の積極的な

検索も必要であろう。

診断については、近年 immunocompromised host における cryptic miliary tuberculosis が増加し、生前診断率は 4.9~15.4%^{19)~21)} と極めて低率となっている。本症例においても 7 例中 2 例でしか生前診断が得られなかった。一般的には、粟粒結核の診断には喀痰、骨髓、肝生検が有効と考えられている¹⁶⁾ が、本症例では喀痰を始めとする細菌学的検索では培養陽性率は比較的高いものの、ほとんどが塗抹陰性であり、経過の急な血液疾患の生前診断には有用性が低いと考えられた。また、Brunner²²⁾ によれば肝生検の陽性率は 75% と高率であるが、治療あるいは基礎疾患により血小板減少を認め、出血傾向のあることが多い血液疾患においては適応となる症例は少ないと思われる。

一方、剖検例における骨髓組織の結核結節の陽性率は、住吉¹⁷⁾ は 40 例の検討で 100%、河端ら²³⁾ は 18 例の検討で 50% としている。また、小川ら²⁴⁾ は臨床例 15 例の骨髓セルブロックの結核結節の陽性率は 58% と高率であると報告している。本症例でも骨髓の組織学的検索では、骨髓セルブロックで 3 回、骨髓生検で 1 回、計 3 例において結核結節を認めた。このうち 1 例では、死亡 3 カ月前に結核結節を認めており、骨髓検査は早期に診断できる可能性があり、不明熱の段階で積極的に実施すべきと考える。临床上は、血小板減少時にも安全に実施でき、かつ標本作製も早い点で骨髓生検よりも骨髓穿刺のセルブロックの方が適当であろう。

経過については、異常陰影に気づいてから死亡まで平均 7 日ときわめて短時日であったことが特徴である。進展の速い原因は ARDS + DIC とと思われるが、通常の粟粒結核では一般に慢性経過をたどり、進行は緩徐であることが多いことと対照的である²⁵⁾。したがって、胸部レ線写真の異常に気付いてから、抗結核治療を開始しても間に合わないことが予想され、不明熱の段階で精査し、診断が得られない場合には安易に副腎皮質ホルモン剤で解熱させることを避け、抗結核薬による治療的診断を行ってみるべきである。乗松⁶⁾ によれば、粟粒結核の治療後解熱までの期間は 1 カ月以内 55.6%、4 カ月以内 86.4% であり、長期間発熱が続く例も多いことから、数カ月の治療的診断が必要であろう。

ま と め

血液疾患に併発した粟粒結核の 7 例（剖検例 5 例）を、臨床病理学的に検討した。その特徴は以下のようであった。

- (1) 原疾患未治療の初回入院例がほとんどで、かつ結核は入院前より発症していたと考えられた症例が多かった。
- (2) 原疾患自体、副腎皮質ホルモン、抗癌剤、糖尿病

の合併など種々の要因が複合し、高度の免疫不全が招来され、粟粒結核を発症したと思われた。

(3) 胸部レ線像は非典型的で、レ線所見より粟粒結核を疑うのはきわめて困難であった。また、肺結核病巣に著明な肺門・縦隔リンパ節腫大を伴った中高年者症例を 2 例認めたが、肺門・縦隔リンパ節腫大を認める場合には、高齢者においても結核を疑う必要がある。

(4) 長期にわたる発熱が cryptic miliary tuberculosis を疑う重大な手がかりであり、診断には骨髓セルブロックが有用と考えられた。

(5) DIC によるおもわれる肺出血により急速な経過をたどるなど予後不良であった。

(6) 5 例の剖検では non-reactive miliary tuberculosis が主体であった。

本論文の要旨は、第 62 回日本結核病学会総会（1987 年 3 月）において発表した。

文 献

- 1) Proudfoot, A. T., Akhtar, A. J., Doughlas, A. C. et al. : Miliary tuberculosis in adults, Brit Med J, 2 : 273, 1969.
- 2) Lowther, C. P. : Leukemia and tuberculosis, Ann Intern Med, 51 : 52, 1959.
- 3) 松尾武文, 大木康雄, 宮崎吉平 : 急性骨髄性白血病に合併した粟粒結核の 2 剖検例と本邦例の統計的観察, 臨血, 17 : 899~903, 1976.
- 4) Morrow, L. B. and Anderson, R. E. : Active tuberculosis in leukemia, Arch Path, 79 : 484~493, 1965.
- 5) 勝 正孝 : 副腎皮質ステロイドの臨床, 金原出版株式会社, p.147, 昭 41 年 7 月.
- 6) 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 : 472, 1973.
- 7) Munt, P. W. : Miliary tuberculosis in the chemotherapy era : With a clinical review in 69 American adults, Medicine, 51 : 139, 1971.
- 8) 武藤 真, 桜井信男, 山本孝吉他 : 副腎皮質ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核の臨床的検討, 結核, 60 : 421, 1985.
- 9) 松島敏春, 矢木 晋, 加藤 収他 : 粟粒結核の胸部 X 線像, 殊に粒状影に関する検討, 結核, 55 : 375, 1980.
- 10) 永尾正男, 滝沢明憲, 土屋 潔他 : 粟粒結核症 6 例の検討—粟粒結核症に合併した ARDS の 2 例—, 日胸疾会誌, 22 : 589, 1984.
- 11) 岩井和郎 : 肺結核の臨床と病理, 日胸疾会誌, 19 : 699, 1981.

- 12) Terplan, K : Anatomical studies on human tuberculosis, *Amer Rev Tuberc*, 42 Supple : 1, 1940.
- 13) 岩井和郎: 結核症の病理, 結核病学, I 基礎・臨床編, 財団法人結核予防会, 1985, p.119.
- 14) Pitchenik, A. E., Rubinson, H. A. : The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS, *Am Rev Respir Dis*, 131 : 393, 1985.
- 15) Pagel, W., Henke : *Handbuch d. spez. Path. u. Pathol. Anat. u. Histol*, 1930.
- 16) 住吉昭信 : Compromised host における結核の種々の病態, 結核, 62 : 41, 1987.
- 17) 住吉昭信 : 病理学的にみた最近の粟粒結核, 結核, 48 : 372, 1973.
- 18) 岡 治道, 隈部英雄 : 血行性播種結核症に就いて, 日本伝染病学会誌, 14 : 819, 1940.
- 19) 青柳昭雄, 河合 健, 山田幸寛他 : 粟粒結核, 最新医学, 31 : 1484, 1976.
- 20) 萩原忠文, 勝呂 長 : 最近の粟粒結核, 内科, 32 : 819, 1973.
- 21) 堀越裕一, 花島恒雄, 森田武子他 : 日本病理学剖検報 (1967~1976) の集計による粟粒結核症の検討, 結核, 58 : 15, 1983.
- 22) Brunner, K. and Haemmerli, U. P. : Needle biopsy of the liver in the early diagnosis of miliary tuberculosis, *Germ med Mth*, 9 : 372, 1964.
- 23) 河端美則, 和田雅子, 岩井和郎他 : 粟粒結核の病理, 呼吸, 5 : 576, 1986.
- 24) 小川賢二, 谷口博之, 中島庸子他 : 粟粒結核症 15 例の臨床的検討, 結核, 63 : 247, 1988.
- 25) Grange, J. M. : *Mycobacteria and Human Disease*, Edward Arnold, p.136, 1988.