

症例報告

偶然に発見され、経過中発熱を認めなかった粟粒結核の1例

石田 直・松村 栄久
三宅 淳史・横井 徹

倉敷中央病院内科
受付 平成3年2月1日

A CASE OF APYRETIC MILIARY TUBERCULOSIS
WHICH WAS DISCOVERED ACCIDENTALLY

Tadashi ISHIDA*, Yoshihisa MATSUMURA,
Atsushi MIYAKE and Tooru YOKOI

(Received for publication February 1, 1991)

A 78 year-old female was referred to our hospital, because diffuse miliary shadows in bilateral lung fields were discovered during upper G.I. series. She did not complain of fever or display any chest symptoms. Her laboratory data on admission revealed mild hypoxemia and high serum CA 19-9. The transbronchial lung biopsy specimen proved epithelioid cell granulomas. *M. tuberculosis* was observed on culture from the sputa, urine and bronchoalveolar lavage fluid. She was diagnosed to have miliary tuberculosis, and antituberculous drugs were administered. After the antituberculous therapy, the diffuse miliary shadows on the chest X-ray diminished gradually, and the laboratory data improved. No elevation in the body temperature was seen during the entire clinical course.

Though it is known that miliary tuberculosis in elderly patients is often atypical and has mild symptoms, miliary tuberculosis without fever is very rare.

Key words : Miliary tuberculosis, Apyrexia,
The elderly, Serum CA19-9, TBLB

キーワードズ : 粟粒結核症, 無熱, 高齢者, 血清 CA
19-9, 経気管支肺生検

はじめに

近年、結核症は著しく減少してきたが、粟粒結核症はそのうちで最も重篤なもののひとつで、今日なお死亡率は高い。患者の高齢化や基礎疾患の多様化により、本症の臨床症状はかなりの変貌をきたし多彩にわたっているが、発熱は最もよく認められる症状であり、本症の経過中ほぼ必発である。今回、われわれは、偶然に発見され、

経過中にまったく発熱を認めなかった粟粒結核の1例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：78歳、女性、無職。

主訴：胸部異常影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和58年より高血圧症、高脂血症、骨粗鬆

* From the Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa
Kurashiki, Okayama 710 Japan.

表 入院時検査所見

Hematology	Biochemistry	Urinalysis
RBC 389×10 ⁴ /mm ³	T.P. 6.7 g/dl	Prot. (-)
Hb 10.5g/dl	Alb. 3.6 g/dl	Glu. (-)
Ht 33.5%	GOT 17 IU/l	Uro. (+/-)
Plt. 30.1×10 ⁴ /mm ³	GPT 4 IU/l	Blood (-)
WBC 5200 /mm ³	LDH 277 IU/l	ESR 1 hr 75 mm
stab. 18%	ALP 101 IU/l	2 hr 125 mm
seg. 56%	LAP 45 IU/l	ツ反 0×0 mm
eos. 2%	γ-GTP 27 IU/l	
baso. 2%	ChoE 153 IU/l	Sputum cytology
lym. 11%	T-Bil. 0.4 mg/dl	Pap. Class II
mono. 8%	BUN 14 mg/dl	
meta. 3%	Cr. 1.1 mg/dl	Mycobacterial test
リンパ球分類	Na 132mEq/l	喀痰
T-cell 54%	K 4.8mEq/l	尿
B-cell 8%	Cl 97mEq/l	胃液
OKT4 50%	CEA 1.9 ng/ml	塗抹 (-)
OKT8 26%	CA19-9 595 U/ml	
OKT4/8 1.9	ACE 19.7 IU/l	
Serological test	Blood gas	
CRP 4.7 mg/dl	pH 7.43	
RF 5.4 IU/dl	PaO ₂ 63.0 torr	
抗核抗体 (-)	Paco ₂ 31.2 torr	
IgG 2023 mg/dl	Hco ₃ 21.0 mEq/l	
IgA 410 mg/dl		
IgM 249 mg/dl		

症、胃ポリープにて近医へ通院加療中であった。

現病歴：平成2年4月3日に近医にて定期的な胃透視検査を受けた。その際、偶然に両肺野の瀰漫性粟粒影を発見され、精査のため4月10日、当院を受診し、外来検査の後5月2日に入院した。この間、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等は自覚していない。

入院時現症：意識清明、身長165cm、体重45kg、体温36.0℃、脈拍90/分整、血圧120/78mmHg。眼瞼、球結膜に黄疸、貧血を認めず。チアノーゼ認めず。浮状指認めず。胸部で心雑音、ラ音を聴取せず。腹部は肝腎脾を触知せず。表在リンパ節を触知せず。神経学的異常を認めず。

入院時検査所見(表)：血液検査では、軽度の貧血があり、白血球数は5200/mm³と正常だが後骨髄球が3%出現していた。CRPは4.7mg/dl、血沈は75mm/hと中等度亢進していた。肝機能は正常であったが、tumor markerではCA19-9が595U/mlと中等度上昇していた。動脈血ガス分析ではPaO₂が63.0torrと

低下していた。ツベルクリン反応は陰性で、喀痰、尿、胃液の抗酸菌塗抹検査は陰性であった。喀痰細胞診はClass IIであった。

入院時胸部X線写真(図1)：入院時の胸部X線正面像では両肺野に瀰漫性の粟粒影を、側画像で左S¹⁰領域に辺縁不整な結節影を認めた。近医での1年前の胸部X線写真ではこれらの所見は認められなかった。

胸部CT所見(図2)：胸部X線同様両肺野に瀰漫性の小粒状影を認め、左肺S¹⁰領域に散布影を伴う結節影を認めた。

入院後経過(図3)：入院当初、症状に乏しいこと、CA19-9が高値を示したこと等より悪性腫瘍の肺転移も考えられたが、胃カメラや腹部エコーによる腹部精査では異常は発見できなかった。診断確定のため、5月10日に気管支鏡検査を行いBALおよびTBLBを施行した。BAL細胞分画では、マクロファージ47%、リンパ球45%、好中球4%、好酸球4%とリンパ球の増加を認めた。左S¹⁰より採取したTBLB組織のHE染色



図1 入院時胸部 X 線写真。両肺野に瀰漫性に粟粒影を呈し、左肺 S¹⁰ 領域に結節影(矢頭印)を認める。

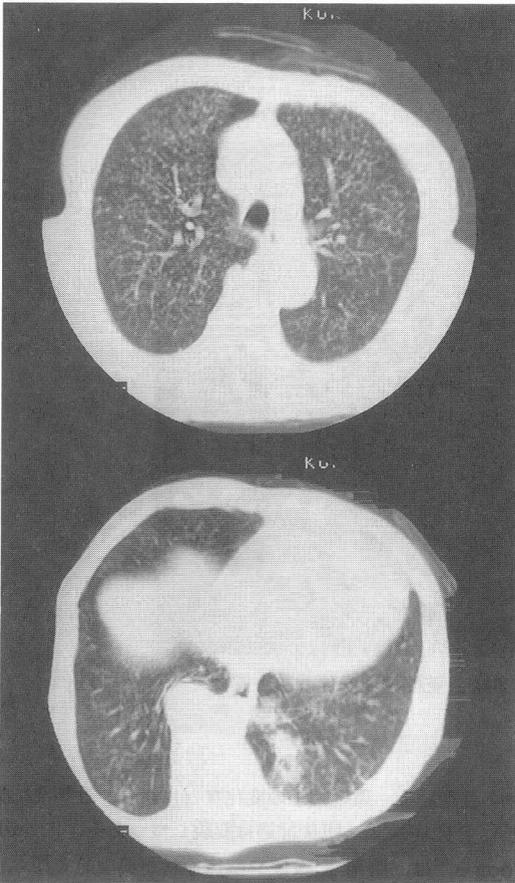


図2 胸部 CT 所見。胸部 X 線同様両肺野に瀰漫性の小粒状影と左下葉に結節影を認める。

(図4)にて、乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認め、Ziehl-Neelsen 染色にて抗酸菌が証明され、粟粒結核症と診断した。眼底検査や髄液検査では異常を認めず、骨髓検査では、低形成ではあるものの結核性の変化は認められなかった。

5月18日より、INH 400mg/日、RFP 300mg/日、EB 500mg/日による抗結核療法を開始し、さらに6月13日より SM 0.5g 連日筋注を加えたが、耳鳴、ふらつき感を訴えたため2週にて中止した。胸部 X 線上、小粒状影は、7月に入ってようやく消退の傾向を呈し、9月にはわずかを残すのみとなった。左 S¹⁰ の結節影も消失した。血液検査上も、血沈、CRP とも徐々に低下し、CA19-9 もしだいに低下して正常値内となった。動脈血ガス分析でも低酸素血症はしだいに改善した。

この間、入院時の喀痰、尿および BALF の8週培養より抗酸菌が証明され、同定の結果、*M. tuberculosis* と判明した。

患者は良好な経過をとり、8月18日に退院し現在外来にて経過観察中である。以上の経過中、気管支鏡後に一時的な発熱をみた以外は、37.0℃を超える発熱は一度も認めなかった。

考 案

肺結核患者の減少する中で、粟粒結核症は他の瀰漫性肺疾患との鑑別診断において留意すべき疾患の1つである。発熱は、その最も重要な臨床症状であり、Maarteens¹⁾によると平均 38.9±0.9℃を呈し、また乗松²⁾によると患者の94.4%、河合ら³⁾によると83.6%、Sahnら⁴⁾によると84%に診断時に発熱がみられたとし

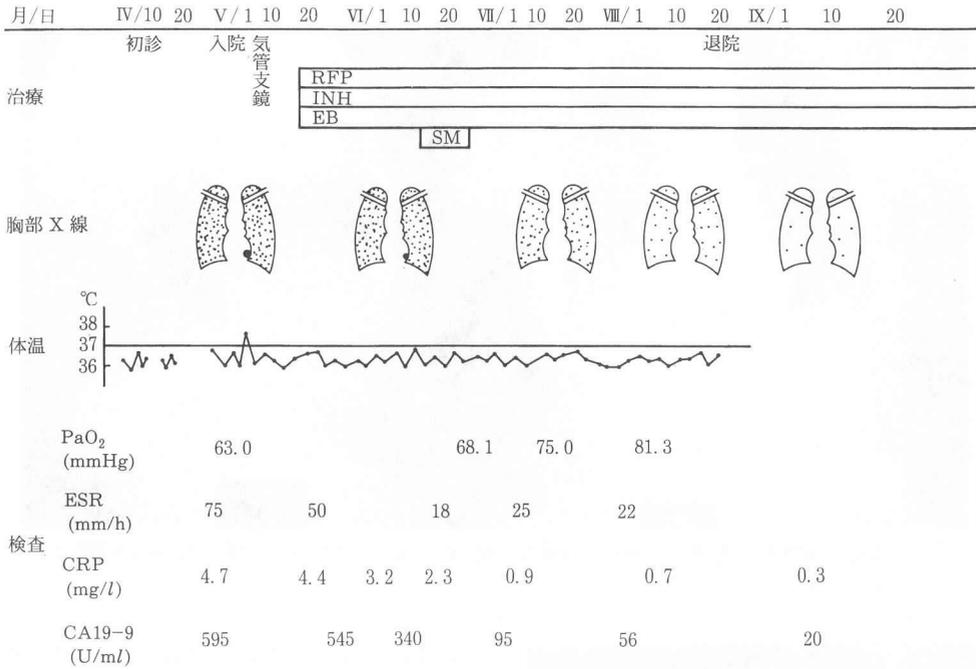


図3 入院後臨床経過

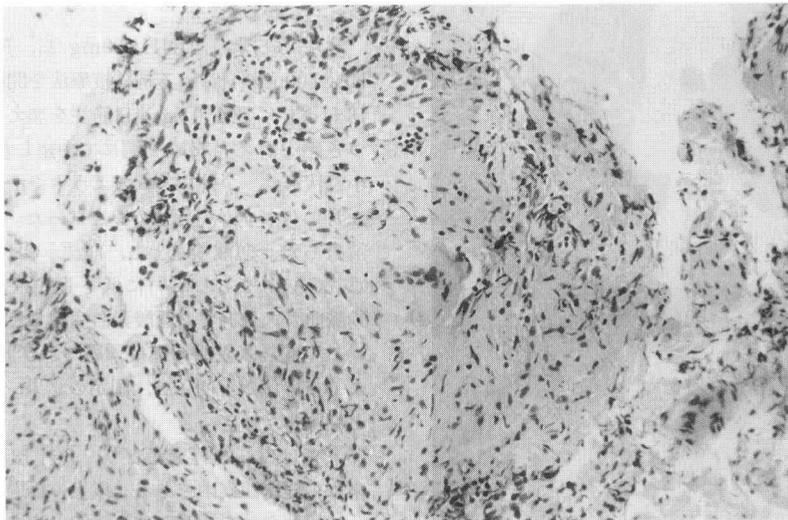


図4 TBLB 病理組織像 (HE 染色, ×200)。乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認める。

ている。高齢者の本症患者の発熱は37°C台に留まることが多い²⁾とされているが、微熱を含めると発熱は経過中ほぼ必発の臨床症状であると考えられ、37.0°Cを超える発熱を認めなかった本症例は、粟粒結核としては極めて異例の経過をとった症例であると思われる。

高齢化人口の急増、副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制

剤の使用増加、環境因子の変化などにより、近年粟粒結核症の発症様式、臨床経過は変貌しつつある。Proudfootら⁵⁾は、胸部 X 線像や臨床症状が典型的でなく、治療的診断や剖検により証明された粟粒結核症例をまとめて“cryptic type”と呼んでいるが、その報告においてもほとんどの症例で弛張型の発熱を認めており、不明熱

として扱われた例が多い。本症例は、むしろ典型的な胸部X線像を呈しながらも発熱を欠く点でこのtypeとは異なるものと思われる。

本症例において、経過中発熱を認めなかった原因については推測の域を出ず、詳細は不明である。患者は、高齢ではあるものの、特に基礎疾患を持たず、また免疫機能に影響を与えるような薬剤は投与されていなかった。入院中に検索したリンパ球分画やリンパ球幼弱試験も正常範囲で、特別な免疫機能異常を疑わせるものは見当たらない。ただ、臨床経過より判断するに、非常に緩徐に発症してきたことが推測される。また、抗結核治療開始後も胸部陰影の消退は比較的緩やかであった。患者検体より培養した抗酸菌の同定や耐性検査の結果はほぼ *M. tuberculosis* に典型的なものであったが、菌の毒力や、菌と宿主との相対的な力関係が、このような特異な経過を呈したことの一要因であるように思われる。

高齢者の粟粒結核症は晩期蔓延型が多く、また症状が緩徐のことが多い²⁾⁶⁾とされている。本症例でも、臨床経過よりは晩期蔓延型が疑われたが、明らかな結核既往歴は認められなかった。下部胸椎の破壊像がCTで認められたが結核性の変化ではなく骨粗鬆症によるものと考えられた。左S¹⁰に不整形の結節影があり、ここが初発の病巣かと思われたが、1年前の胸部写真では認められず新しい病変と考えられた。この病変より両肺野に管内播種性に広がった可能性も考えられるが、CT上、他の結節影は大きさが揃い均一な瀰漫性の分布を呈し、血行性散布を示唆する所見であった。

本症例では、入院時血清CA19-9値が高値を示し、転移性肺腫瘍との鑑別が問題となった。豊田ら⁷⁾は肺結核症における各種腫瘍マーカーについて検討しているが、CA19-9についてはおおむねカットオフ値以下であったとしている。また高山ら⁸⁾は良性肺疾患における血清CA19-9値を検討しているが、特発性間質性肺炎群において陽性率が最も高かったが、陳旧性肺結核においても61.5%が陽性であったとしている。しかしながらこのカットオフ値は37 U/mlであり、本症例のように500 U/mlを超える高値はほとんど認めていない。肺疾患においてCA19-9上昇をきたす病態は、細気管支上皮の過形成と気管支腺の過形成であるとされる⁸⁾⁹⁾。陳旧性肺結核においてCA19-9が上昇するのは線維化巢内での細気管支上皮の過形成によるものと理解されるが、活動期の結核においてCA19-9が上昇する組織学的根拠はみられない。本症例においては、治療によりCA19-9は著明に低下し、肉芽腫病変の消長とCA19-9値が平行しているように思われたが詳細は不明である。

近年、瀰漫性肺疾患の病態解明に気管支肺胞洗浄(BAL)が多用されるようになってきた。Sharmaら¹⁰⁾は粟粒結核患者8例のBAL所見をまとめているが、特

徴として、本症例にもみられたように、リンパ球の著明増加、マクロファージの減少を挙げている。また2例において類上皮細胞肉芽腫をBALF内に証明しており、診断に有用であったとしている。本邦においては、粟粒結核症に対するBALの施行は未だ報告が少なく、今後の症例の蓄積が待たれる。

ま と め

経過中発熱を認めなかった粟粒結核症の1例を報告した。高齢者における粟粒結核は非典型的な経過をとることがあり、注意が必要と思われる。

本論文の要旨は第37回岡山胸部疾患懇話会にて発表した。

稿を終えるにあたって、抗酸菌の同定、耐性検査を施行していただいた京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学部門久世文幸教授、ならびに山本 啓先生に深謝致します。

文 献

- 1) Maarteens, G., Willcox, P.A., Benatar, M.B.: Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults, *Am J Med*, 89: 291-296, 1990.
- 2) 乗松克政: 粟粒結核症, 呼吸, 7: 547-553, 1988.
- 3) 河合 健, 青柳照雄, 滝沢敬夫: 粟粒結核症の診断, 臨床成人病, 10: 1377-1385, 1980.
- 4) Sahn, S.A., Neff, T.A.: Miliary tuberculosis, *Am J Med*, 56: 495-505, 1974.
- 5) Proudfoot, A.T., Akhtar A.J., Douglas, A. C. et al.: Miliary tuberculosis in adults, *Brit Med J*, 2: 273-276, 1969.
- 6) 山本正彦, 鳥井義夫: 粟粒結核症, 最新医学, 34: 2638-2643, 1979.
- 7) 豊田恵美子, 井上裕史, 三上裕一郎他: 肺癌および肺結核症における腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, SCC, NSE)の検討, 医療, 42: 1138-1141, 1988.
- 8) 高山重光, 片岡直之, 臼井 裕他: 良性肺疾患における血清CA19-9の検討, 日胸疾会誌, 28: 1326-1331, 1990.
- 9) 塩田雄太郎, 古谷敬三, 北出公洋他: 特発性間質性肺炎に於ける肺局所のCEAおよびCA19-9の検討, 日胸疾会誌, 27: 887-893, 1989.
- 10) Sharma, S.K., Pande, J.N., Verma, K.: Bronchoalveolar lavage (BAL) in miliary tuberculosis, *Tubercle*, 69: 175-178, 1988.