

症例報告

重症呼吸不全，続発性気胸およびDICを
合併した肺結核症の1剖検例坪坂 誠司・佐々木 文彦・飴島 慎吾
高橋 秀房・貴志 洋一・石崎 武志
中井 継彦・宮保 進

福井医科大学第3内科

今村 好章・福田 優

同 第1病理
受付 平成4年1月31日A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH SEVERE
RESPIRATORY FAILURE, DIC AND INTRACTABLE
BILATERAL PNEUMOTHORACESSeiji TSUBOSAKA, Fumihiko SASAKI, Shingo AMESHIMA, Hidefusa TAKAHASHI,
Youichi KISHI, Takeshi ISHIZAKI*, Tsuguhiko NAKAI, Susumu MIYABO,
Yoshiaki IMAMURA and Yu FUKUDA

(Received for publication January 31, 1992)

We had a sixty-five year old male patient who suddenly complained of dyspnea and fever with pulmonary tuberculosis, severe respiratory failure, disseminated intravascular coagulation (DIC) and intractable bilateral pneumothoraces. From the first hospital day severe hypoxemia which did not respond to conventional oxygen therapy developed with a diffuse ill-defined reticulo-nodular shadow in the plain chest x-ray film. On the 2nd hospital day mechanical ventilation with 2cmH₂O PEEP was introduced. Antituberculous agents as well as corticosteroids were started suspecting acute interstitial pneumonia with pulmonary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome (ARDS). Medication was followed by the treatment of Gabexate mesilate and heparin against DIC on laboratory data. Though clinical findings and pulmonary infiltrate on chest x-ray film transiently improved, right pneumothorax occurred suddenly on the 6th day followed with left pneumothorax on the 36th day. Tube drainage of both pleural spaces and repeated instillation of thrombin-rich oxycel cotton via bronchofiberscope failed to stop air leakage. He ultimately expired on 49th hospital day. At postmortem lung had multiple bilateral bulla several of which ruptured to the pleural site and caseating necrotic area containing bacilli positively stained with Ziel-Nielsen stain in the bilateral upper lobe. No typical

*From the Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui 910-11 Japan.

caseating necrotic lesion, however, was found in the other lung tissue. Therefore, it seemed to show a chronic phase of diffuse alveolar damage (DAD).

Key words : Pulmonary tuberculosis, Severe respiratory failure, Disseminated intravascular coagulation, Pneumothorax

キーワード : 肺結核, 重症呼吸不全, 播種性血管内凝固症候群, 気胸

はじめに

著者らは、低酸素血症、抗生剤不応の弛張熱、全肺野の粒状網状影にて発症後、BALにてGaffky 4号の抗酸菌を検出し、抗結核剤、ステロイド療法にて一時的に軽快するもDIC、続発性気胸を合併し、呼吸不全にて

死亡した1剖検例を経験したので報告する。

症例：65歳、男性。

主訴：発熱、胸部異常陰影。

既往歴：胸部大動脈瘤。肺結核の既往は明らかでない。

家族歴：特記事項なし。

Table Laboratory data

WBC	<u>9,100</u> /mm ³	Na	138 mEq/l
Band.	<u>70</u> %	K	<u>3.2</u> mEq/l
Seg.	27 %	Cl	<u>92</u> mEq/l
Eo.	0 %	BUN	22 mg/dl
Bas.	0 %	Cr	0.8 mg/dl
Ly.	<u>2</u> %	UA	4.2 mg/dl
Mo.	1 %	TP	<u>5.4</u> g/dl
RBC	<u>373×10⁴</u> /mm ³	alb	<u>44.3</u> %
Ht	<u>36.3</u> %	α1	8.5 %
Hb	<u>12.4</u> g/dl	α2	<u>13.0</u> %
Plt.	<u>106,000</u> /mm ³	β	11.4 %
PT	<u>18.6</u> sec	γ	<u>22.8</u> %
APTT	2.1 sec	T. Bil.	<u>2.5</u> mg/dl
Fibrinogen	283.1 mg/dl	GOT	<u>65</u> IU/l
AT-III	120 %	GPT	28 IU/l
D dimer	0.5	LDH	<u>1083</u> IU/l
ESR	<u>45</u> mm/hour	CPK	36 IU/l
CRP	<u>32.2</u> mg/dl	ALP	<u>436</u> IU/l
Mycoplasma HA	(-)	γ-GTP	<u>83</u> IU/l
cold agglutinin	×16	LAP	<u>93</u> IU/l
CEA	<u>8.7</u> ng/ml	ChE	<u>1.22</u> IU/ml
SCC	1.1 ng/ml	Amylase	342 IU/l
CA 19-9	13.1 U/ml	T. Chol	168 mg/dl
NSE	23.2 ng/ml	TG	148 mg/dl
Ferritin	824.3 ng/ml	PL	193 mg/ml
α-FP	23.0 ng/ml	FPG	131 mg/dl
Arterial Blood Gas		Urinalysis	
pH	<u>7.529</u>	Occult Blood	(-)
Paco ₂	39.5 Torr	Sug.	(-)
PaO ₂	<u>58.1</u> Torr	Prot.	(-)
BE	<u>+9.3</u>	Urobili.	(+)
		Sediment.	n.p.

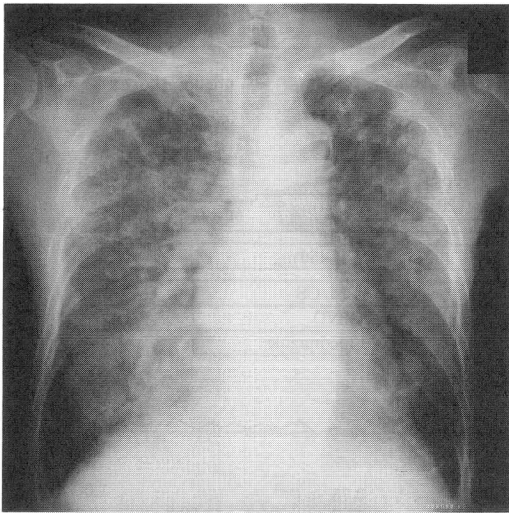


Fig. 1 Plain chest x-ray film on admission (Jan. 23, 1989).

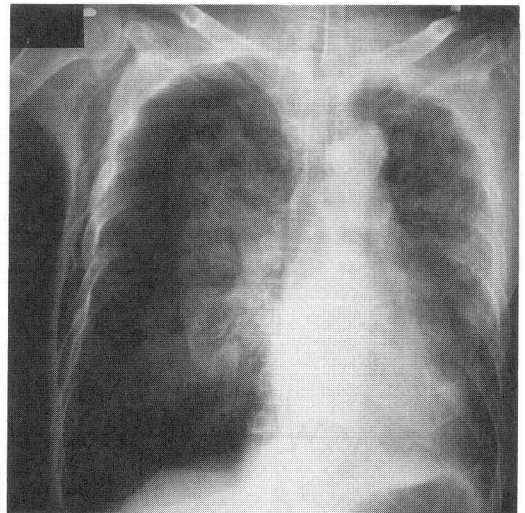


Fig. 3 Plain chest x-ray film on the 6th day showing right pneumothorax.

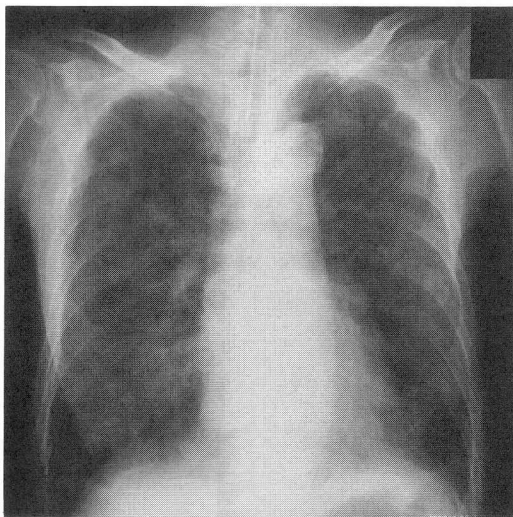


Fig. 2 Plain chest x-ray film on the 5th day.

現病歴：昭和63年12月5日より、歩行困難が出現し、平成1年1月9日精査目的に当院整形外科入院となった。検査の結果第11胸椎の圧迫骨折と判明した。1月12日頃より37°C台の微熱が出現し、1月15日より38~39°Cの弛張熱となった。咳、痰、呼吸困難は認めなかったが、胸部X線上、右下葉に浸潤影を認めたため細菌性肺炎を疑い FOM 2g/day, CEZ 4g/day にて治療開始した。しかし、呼吸困難感が増強し胸部X線上も全肺野に粒状網状影が出現したため、1月25日当科へ転科し、ICU入室となった。

入院時現症：血圧120/85 mmHg, 心拍数120/分、

不整、呼吸数24/分、体温37.6°C、チアノーゼなく胸部聴診にて、全肺野に fine crackle を聴取するも心雑音は認めなかった。肝および脾を触れず腹水もなかったが、両下肢に中等度の浮腫を認めた。リンパ節は触知せず。入院時の検査成績 (Table 1) では、軽度の貧血、白血球の軽度の増加と核の左方移動、血小板の減少を認めた。血液生化学では、低タンパク血症、低カリウム血症、肝酵素異常を認めた。CRP (6+) と炎症所見が著明であったが、寒冷凝集素、マイコプラズマ抗体、腫瘍マーカー値に異常は認めなかった。血液ガス所見は、 FI_{O_2} 40%, 8L/分ヒートマスク呼吸下で、 Pa_{O_2} 58.1 Torr, Pa_{CO_2} 39.5 Torr と低酸素血症を認めた。なお、転科前の喀痰培養では、一般細菌、抗酸菌ともに陰性で、ツベルクリン反応も陰性であった。

1月23日の胸部X線写真 (Fig. 1) では、比較的上肺野に強い、びまん性の粒状網状影とバタフライ様陰影を認めた。間質性肺炎、粟粒結核、成人呼吸窮迫症候群 (Adult respiratory distress syndrome; ARDS)、ウイルス性肺炎などを疑い、1月26日よりメチルプレドニゾロン1,000 mg (3日間)、 γ グロブリン投与を開始した。肺結核の可能性に対し、喀痰検査、骨髓生検、眼底検査 (いずれも陰性) を行った後、INH 0.4 g, RFP 0.45 g, SM 1 g の3者併用療法を開始した。

しかし、 Pa_{O_2} 43.7 Torr, Pa_{CO_2} 32.8 Torr とさらに低酸素血症の悪化を認めたため、1月26日 controlled mechanical ventilation (CMV), PEEP 2cmH₂O にて呼吸管理を開始した。また、入院時血小板10.6万/mm³であったが第2病日 (1月26日) には7.1万/mm³と減少し、D-D dimer も8.0 μ g/ml と著明に

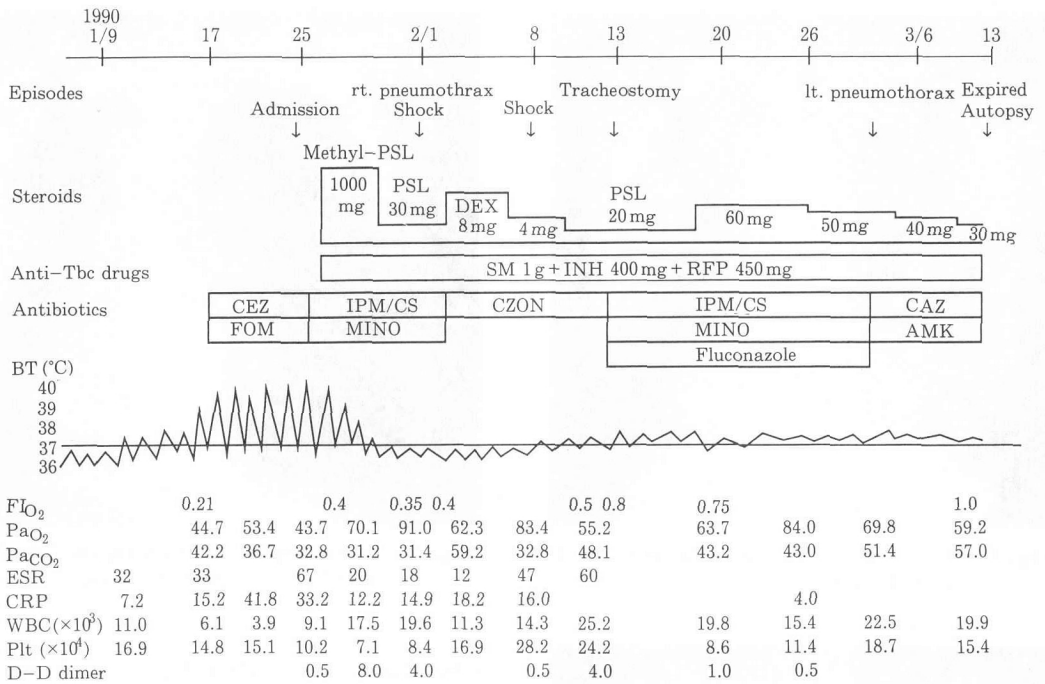


Fig. 4 Clinical course

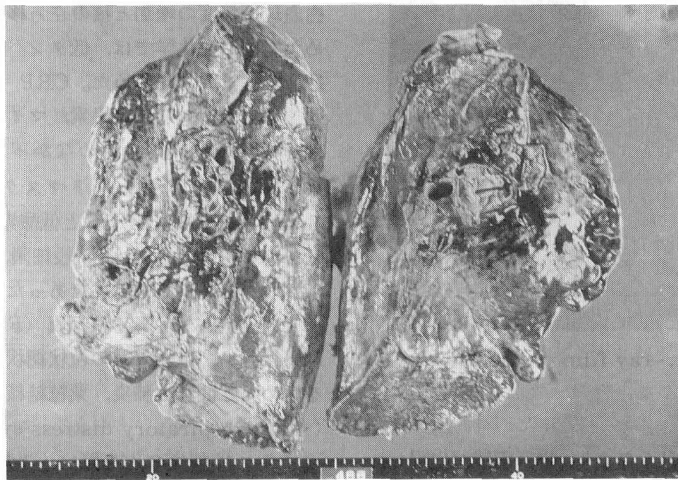


Fig. 5 Macroscopic finding of the lung showing multiple small bulla.

増加したので、DICの合併と診断し、ヘパリン1万U/day、メシル酸ガベキサート1000mg/day、アンチトロンビンⅢを投与した。1月30日(第5病日)確定診断のため、気管支鏡(オリンパスBF-1T10)を用いて左主気管支にて気管支洗浄を行ったところ、Gaffky 4号の抗酸菌を検出し、肺結核症と診断した。

その後治療にて、臨床症状、所見ともに改善傾向を示した(第5病日の胸部X線写真を Fig. 2 に示す)が、第6病日、突然右気胸(Fig. 3)を併発しショック症状を呈した。2本のトロッカーカテーテル挿入による持続吸引にてショックからは離脱したが、air leakageは持続し胸部X線写真上も気胸の残存を認めた。

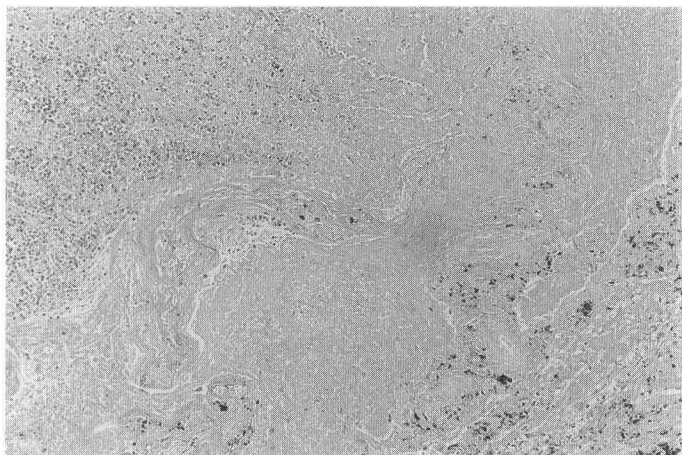


Fig. 6 Postmortem lung histopathology showing caseating necrosis in the left upper lobe (H-E stain, $\times 200$).

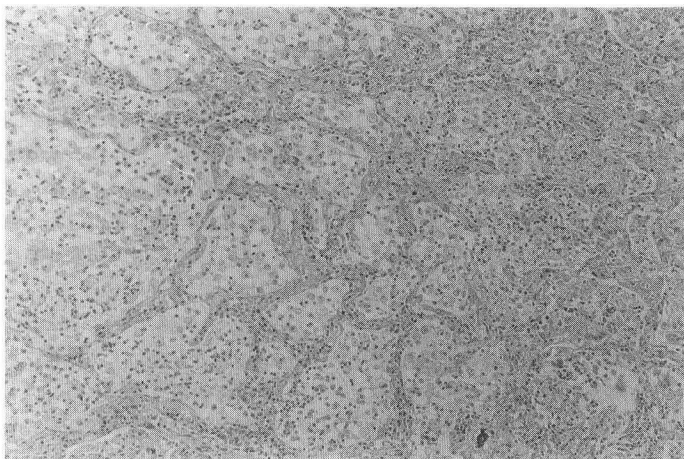


Fig. 7 Postmortem lung histopathology showing cellular infiltrate and massive exudate in the alveolar air space and alveolar wall in the left lower lobe (H-E stain, $\times 200$).

その後、胸部X線写真上、両下肺野に輪状網状影が出現、低酸素血症も増悪し、ステロイド増量、抗生剤の変更等も施行したが無効であった。

気胸に対し第22病日、第33病日に、トロンピンを含むオキシセル綿による経気管支鏡的気管支閉塞術を胸部X線写真上ブラの最も多いと思われた上葉支根部で施行するも無効であった。第36病日には左気胸も併発し、呼吸状態は徐々に悪化し、第49病日に死亡した。以上の臨床経過を Fig. 4 に示した。なお第9, 12, 13病日に得られた喀痰（気管内採痰）の検査では Gaffky 2号、第26病日のそれでは陰性であった。

剖検所見：肉眼所見にて、両肺とも多数のブラ形成を

認め（Fig. 5）、右肺底部に5 mm 大の器質化した破裂孔を、左右上葉に乾酪壊死巣を認めた。左上葉の結核性病巣は周囲を線維化で囲まれた乾酪壊死巣で類上皮細胞や巨細胞のみられない炭粉沈着のある陳旧性病巣であるが、一部線維化が破綻し壊死物質が周辺に流れ込んでいた（Fig. 6）。

右上葉の結核性病巣は未だに周囲を線維化では囲まれていないが、細胞成分の少ない乾酪壊死巣であった。左右の同部のチールネルゼン染色で抗酸菌を同定した。また肺内の他の部位には肺胞腔内への浸出物と細胞成分の増加と肺胞壁の肥厚と細胞成分の増加を広く認めたが、チールネルゼン染色では左下葉にわずかに抗酸菌を認める

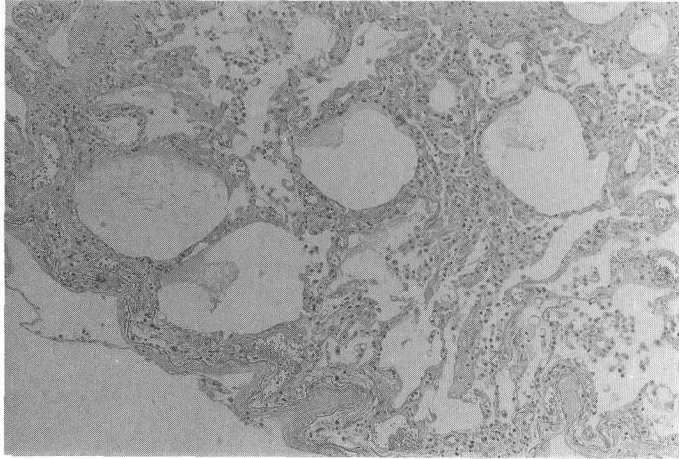


Fig. 8 Postmortem lung histopathology showing multiple small bulla containing exudate in the right lower lobe (H-E stain, $\times 200$).

のみであった (Fig. 7)

また、右上中葉および左上下葉には多発性の小ブラを認め、胸膜側に近い部位に肺組織破壊に伴うと思われる多発性の小ブラを認め内腔に浸出物を伴っていた (Fig. 8)。しかし、左右の上葉の一部を除く肺野および他臓器には、乾酪壊死巣を伴う結核性病変は認めなかった。

考 察

本例は、誘因が明らかでない状態で肺結核症を発症した後、重症の呼吸不全、DIC および両側の続発性気胸を合併し救命し得なかった 1 例である。本例の剖検所見をふまえての主な問題点としては、1) 呼吸不全に至る重症の肺病変の本態は何であったか。すなわち、全肺野の病変が結核性の病変として説明できるのか？ 2) 気胸の原因になった嚢胞性病変の原因は、肺結核症と関連があるのか？ の 2 点が挙げられる。

まず第 1 の問題点について、肺結核に関連した病態のうち本例のようなびまん性の粒状網状影をきたすものと考え、粟粒結核、気管支散布性結核そして成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) が挙げられる。

本例は当科転科時に骨髓の生検および培養や眼底検査を行ったものの結核性病変はなく、剖検時にも肺以外の臓器には結核性病変を証明し得なかったため、生前の抗結核療法の効果を考慮しても粟粒結核症は否定的であると思われる。むしろ、気管支洗浄液および喀痰より抗酸菌が持続的に証明され、抗結核療法にて胸部 X 線写真上のびまん性粒状網状影の改善を認めている点と、剖検所見で左右上肺野の抗酸菌陽性の乾酪壊死巣が認められたことから、上肺野の陈旧性病変から経気道的に結核菌が散布され、びまん性の病変をきたした可能性が大きいと

思われる。

しかし、剖検肺にて認められたほぼ全肺におよぶ肺胞腔内の炎症性細胞の充満、肺胞間質の肥厚と単核細胞の浸潤像の所見は、いわゆる乾酪性肺炎の典型的な像とは言い難く、剖検肺のチールネルゼン染色でも左右の上葉以外では抗酸菌がほとんど認められないことから、必ずしもこのびまん性の肺病変が結核性のものであるとは言い切れない。

本例は、入院後幸い早い時期にベッドサイドでの経口気管チューブを介し施行した気管支洗浄法にて抗酸菌を同定し、抗結核療法を開始し得た点も病理学的に乾酪壊死巣の少なかった理由かも知れない。しかし、発症後時間が経過し種々の二次的変化が加わった剖検肺の観察だけでその結論を出すことは不可能である。なお、かかる重症例での気管支 (肺胞) 洗浄法の有用性は既に石崎ら¹⁾、佐々木ら²⁾ によって報告されており、びまん性陰影を呈する重症呼吸不全例でも積極的に試みるべきであろう。

さて、もしこのびまん性の肺病変が、結核性のものではないとすれば、最も可能性が高いのが、ARDS による変化である。ARDS は、1967 年に Ashbaugh ら³⁾ によって提唱された概念で、“既往に肺の基礎疾患がなく、突然の全身的・局所的な重篤な侵襲により、呼吸困難、呼吸促進および非心原性の肺浮腫が起こる急性呼吸不全症候群”と定義されている。

ARDS の誘因としては、敗血症、酸素中毒、出血性ショックなどが代表的なものであるが、肺結核症の場合にも、特に粟粒結核のような重症の際に ARDS が発症することが報告されている^{4)~7)}。その病理像は、広汎な肺胞腔内への硝子膜形成を特徴とするびまん性肺胞領域障害 (diffuse alveolar damage ; DAD) 病変⁸⁾ であ

る。

本症例は急性期の病理所見が得られていないため断言はできないが、胸部X線写真上バタフライ様陰影が認められること、呼吸管理開始後2、3日のうちに急速に陰影が改善したことは、これに矛盾しないと考えられる。

粟粒結核にDICを合併した例は、1969年 Goldfine ら⁹⁾ によって初めて報告され、さらにDICとARDSの合併は Mavligit ら¹⁰⁾ によって1972年に最初に報告されている。当初はまれな合併と考えられていたが、最近では本邦においても幾つかの報告⁷⁾¹¹⁾¹²⁾ が見られ、粟粒結核あるいは本例のような重症結核性肺炎を発症し、急激に呼吸不全状態に陥った場合には、かかるARDSとDICの合併の可能性を念頭に置き細心の注意を払う必要がある。肺結核症でのARDSとDICの関連については、結核菌の血行感染による肺毛細血管内皮細胞の損傷や、結核菌体成分そのものによるDICのトリガーなどが想定されているが、まだ推測の域を出ない。

次に本例での転帰を左右した気胸の問題については、剖検時に認められた多発性のブラ内に浸出液を認め周囲にも、炎症性細胞の浸潤が認められる点より、肺胞の炎症によって急激に破壊された肺泡領域が脆弱性のために破綻し、気胸を生じたと推測される。さらにレスピレーターによる終末陽圧呼吸や、大量のステロイド使用も一因となっていると思われる。Narang ら¹³⁾ は、結核性病変によって直接的にブラの形成が起りうると述べているが、本例の場合はDAD病変の慢性期(器質化期)の変化としてのブラの形成¹⁴⁾ も気胸の原因として考えるべきである。

本例の剖検肺の所見は、間質の肥厚や単核細胞の浸潤などDADの器質化期の所見に矛盾しないものであり、またDICおよびARDSを伴った粟粒結核例での気胸の合併をHuseby ら⁵⁾、田中ら⁶⁾、浜本ら⁷⁾ も報告しており、気胸はARDSによる可能性が非常に高いと思われる。なお、発症前より肺線維症や多発性のブラが存在していた可能性も考慮する必要があるが、以前の胸部X線写真には異常がないことや初診時にfine cracklesを聴取しなかったことより、否定的であると思われる。

本例は、air leakage が大で、しかも人工呼吸管理下であるという制約のため、計2回オキシセル綿を用いて気管支充填術を試みた。気胸に対する本法の試みは自験例をはじめとして一定の効果が報告されてはいるが¹⁵⁾¹⁶⁾、本例の様に air leakage 部分に達する責任気管支が単一ではないと考えられる場合はやはり制約があると思われる。本法の臨床応用をより広げるためには、責任気管支を確実に同定する方法を開発することが必要であると思われる。

以上、肺結核症にARDS、DIC、両側気胸を合併した1剖検例を報告した。

文 献

- 1) 石崎武志, 宮保 進, 越野 健, 他: 血液疾患に伴う肺びまん性・限局性陰影の生検診断—経気管支肺生検法を主としての検討—, 日胸疾誌. 1984; 22: 1134-1141.
- 2) 佐々木文彦, 石崎武志, 宮保 進: 発熱および安静時呼吸困難を訴えた77歳, 男性例, 内科. 1989; 64: 123-126.
- 3) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet, 1967; 11: 319.
- 4) Murray HW, Tuazon CU, Kirmani NI et al. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. Chest. 1978; 73: 37-43.
- 5) Huseby JS, Hudson LD. Miliary Tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. Ann Intern Med. 1976; 85: 609-611.
- 6) 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, 日胸疾誌. 1981; 19: 452-459.
- 7) 浜本康平, 河原崎茂孝, 谷口隆司, 他: 粟粒結核にARDS, DIC 並びに両側気胸を併発した1例, 結核. 1989; 64: 713-719.
- 8) Katzenstein AA, Bloor CM, Liebow AA. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock and related factors. Am J Pathol. 1976; 85: 210-220.
- 9) Goldfine ID, Schachter H, Barclay WR, et al. Consumption coagulopathy in miliary tuberculosis. Ann Intern Med. 1969; 71: 775-777.
- 10) Mavligit GM, Binder RA, Crosby WH. : Disseminated intravascular coagulation in miliary tuberculosis. Arch Intern Med. 1972; 130: 388-389.
- 11) 河端美則, 和田雅子, 岩井和郎, 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. 1986; 5: 576-583.
- 12) 永井英明, 倉島篤行, 米田良蔵, 他: DICを合併した粟粒結核—4症例の報告—. 結核. 1987; 62: 469-474.
- 13) Narang RK, Kumar S, Gupta A. Pneumothorax and pneumomediastinum complicating acute miliary tuberculosis. Tubercle. 1977; 58: 79-82.

- 14) Addis BJ. Diffuse alveolar damage. The Lungs, ed. by B. Corrin, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990, 55-68.
- 15) 小室康男, 斉藤陽久: 難治性気胸に対する気管支充
填術, 気管支学. 1987; 8: 701-709.
- 16) 西 耕一, 西岡真二, 高橋秀房, 他: 難治性気胸に
対する気管支鏡下・気管支充填術治療, 気管支学.
1988; 10: 35-43.