

原 著

剖検時に初めて結核の診断を得た症例に関する検討

有田 健一・大道 和宏
江島 剛・平田 知代

広島赤十字・原爆病院呼吸器科

藤原 恵

同 病理部
受付 平成5年5月12日STUDIES ON 13 CASES OF ACTIVE TUBERCULOSIS DIAGNOSED
AT AUTOPSY FOR THE FIRST TIMEKen-ichi ARITA*, Kazuhiro DAIDO, Tsuyoshi EJIMA,
Tomoyo HIRATA and Megumu FUJIWARA

(Received for publication May 12, 1993)

It is reported not only that the incidence of active tuberculosis has not decreased but also that the cases of active tuberculosis who had been diagnosed at autopsy for the first time may have increased. The background factors and clinical courses of 13 cases of active tuberculosis whom we could not diagnose as tuberculosis until autopsy were investigated. According to the autopsy reports, the three fourths of the cases had active tuberculosis lesions in several organs as miliary tuberculosis. All of the cases were treated in serious condition of liver cirrhosis, leukemia, and other malignant diseases.

Although fever of unknown origin was an important symptom, it was difficult to make a correct diagnosis because the fever was thought to be originated not from active tuberculosis but from the underlying diseases themselves. It was also difficult to diagnose from chest x-ray findings unless tuberculosis was suspected clinically.

The education about tuberculosis should be held repeatedly. And we should try to think from different direction for the strange and unexpected clinical features of the patients with liver cirrhosis, leukemia, and other malignant diseases.

Key words : Miliary tuberculosis, Autopsy,
fever of unknown origin, Liver cirrhosis,
Compromised host

キーワードズ : 粟粒結核, 剖検診断, 不明熱, 肝硬変,
免疫不全患者

* From the Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital Dept. of Respiratory Disease, 1-9-6, Senda-machi, Naka-ku, Hiroshima 730 Japan.

はじめに

粟粒結核の増加を指摘する報告¹⁾にみられるように、結核は未だ临床上重要な地位を占めている。しかしその診断は容易でない例もあり、死亡まで結核としての診断に至らず見逃されている例もある。

そこで本稿では、生前には全く結核を考えることなく推移し、剖検時に初めて結核としての診断を得ることのできた症例を対象に、生前に結核の診断ができなかった理由や、診断し得た可能性などについて検討を試みた。

対象と方法

1980年から91年までの剖検例1,356例の剖検記録を検討し、剖検時に初めて活動性結核病変が診断・記載さ

れた症例を抜き出した。このような症例は13例あり、剖検総数に対する比率は0.96%であった。結核菌塗抹陽性例や培養陽性例の多くは専門病院に転院したが、対象とした13例は生前には結核としての対応が全くなされていなかった。

13例のカルテと胸部X線写真および剖検時に提出された臨床記録を見直すことによってその臨床像を再現した。

結 果

対象の13例は男性8例、女性5例で年齢は51歳から81歳に分布した(表1)。最終臨床診断は肝硬変が8例と最も多く、そのうち3例は肝臓癌を合併していた。白血球あるいはそれに準じる病態を呈したものが3例あり、

表1 症例の臨床診断と临床上の直接死因

症例	年齢	性別	臨床診断	直接死因	入院期間	診療科
1	51	男	肝硬変	食道静脈瘤破裂	4日	肝臓内科
2	61	男	肝硬変, 肝臓癌	肝不全・DIC	4カ月	肝臓内科
3	64	男	骨髄増殖症候群, 肝硬変	消化管出血	10日	外科
4	73	男	食道癌術後再発	呼吸不全	3カ月	放射線科
5	74	男	肝硬変, 脾臓癌疑	肝不全	25日	肝臓内科
6	76	男	肝硬変, 肝臓癌	肝不全	8カ月	肝臓内科
7	79	男	急性骨髄性白血病	敗血症・心不全	2カ月	血液内科
8	81	男	慢性骨髄性白血病	消化管出血	2カ月	血液内科
9	55	女	肺小細胞癌	心不全	25カ月	放射線科
10	70	女	肝硬変, アミロイドーシス疑	心不全	8カ月	消化器内科
11	71	女	肝不全, 総胆管結石疑	肝不全	5カ月	血液内科
12	72	女	肝硬変, 肝臓癌	肝不全	5カ月	外科
13	78	女	胆嚢癌, DIC, 肝硬変	心不全	2カ月	消化器内科

表2 症例の背景因子

症例	主 訴	既往における結核の有無	同居者における活動性結核	職業	タバコ	酒
1	腹部膨満・腹水	なし	なし	左官	10本/日	(+)
2	全身倦怠感・腹水	なし	なし	会社員	(-)	(+)
3	下血	なし	なし	製材所	20本/日	(+)
4	嚥下困難	なし	なし	なし	(-)	(+)
5	腹部膨満・腹水	なし	不明	運送業	不明	不明
6	全身倦怠感・体重減少	肺結核	なし	不明	(-)	(-)
7	全身倦怠感	なし	なし	農業	(-)	(-)
8	貧血	不明	なし	船員	10本/日	(+)
9	咳	なし	不明	調理師	不明	不明
10	食欲不振・全身倦怠感	なし	なし	なし	2本/日	(-)
11	発熱・腰痛	カリエス・腎結核	なし	なし	5本/日	(-)
12	右季肋部痛	なし	なし	なし	4本/日	(-)
13	発熱・腰痛	なし	なし	なし	(-)	(-)

肝臓癌以外の癌腫もみられた。主治医によって診断された直接死因は、肝不全5例、心不全4例、食道静脈瘤破裂を含む消化管出血3例、呼吸不全1例であった。多くは2カ月以上の長期入院患者で、入院後短期間で死亡した症例もその罹病期間は3年以上の長期に及んだ。原疾患の特徴から肝臓内科・血液内科・外科など担当した診療科も多彩であった。

13例の背景因子を表2に示す。

主訴は全身倦怠感・腹部膨満・腹水・発熱・腰痛などがみられたが、多くの症例が不明熱を伴っていた。既往に結核性疾患があった症例は2例にすぎなかった。また活動性結核を有する同居者は、調べた限りでは認められなかった。職歴には特別なものはなかった。喫煙者は6

例で、飲酒歴は男性5例に認められた。

2カ月以上入院していた症例に関しては結核性病変の活動性を考えて死亡2カ月前の検査成績を、入院期間が2カ月以内の症例では入院時の検査成績をそれぞれ表3に示す。ツベルクリン反応は6例に施行されたにすぎなかったが、3例は陰性であった。赤沈は亢進する症例もみられたが、正常ないしはごく軽度の上昇にとどまる症例が多かった。白血球数は正常である症例が多く、リンパ球数も症例6・8を除いて正常範囲であった。症例2・3・5・9でLDHの増加があり、症例7・8・10・11・12を除いてChEの低下をみた。総コレステロールは症例3・5のように低下するものもみられたが正常範囲内の症例が多かった。IgGは検査が行われた症例では正常

表3 主な諸検査成績

症例	PPD	赤沈 (mm/1h)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	リンパ球 (/mm ³)	LDH (IU/l)	ChE (IU/l)	T. Chol (mg/dl)	IgG (mg/dl)
1	20×15	97	7.8	4900	1470	322	174	145	3364
2	7×5	15	11.8	4300	1376	504	71	100	2440
3		4	6.7	9300	1395	560	225	86	
4		97	12.6	9800	784	336	240	159	
5			12.5	2600	1222	586	103	79	
6	4×4	22	10.2	3600	360	375	186	108	2266
7	10×8	50	5.8	1600	1328	261	328	161	1439
8				1400	252	271	318	144	
9		25	11.4	4000	1280	649	168	210	
10		29	10.6	6900	966		741	136	3383
11	10×10	11	10.1	5900	1239	271	306	128	1510
12		26	13.2	4400	1848	417	299	191	1422
13	(-)	125	9.9	7700	1540	310	136	115	

表4 主な剖検所見と結核性病変の広がり

症例	病変	肺	肝	膵	腎	脾	骨髄	リンパ節	甲状腺	骨
1	乙型肝炎変 食道静脈瘤破裂 胃潰瘍	○								
2	肝細胞癌・甲型肝炎変 両肺の多巣性肺胞内出血	○				○	○	○(全身)	○	
3	胃潰瘍 グリソン鞘の線維化	○	○		○	○	○	○		
4	食道癌 肝・胸骨への転移	○								
5	甲型肝炎変	○	○		○	○	○			
6	肝臓癌・肝硬変	○								
7	粟粒結核症		○		○			○(分岐部)	○	
8	カンジダによる腎膿瘍	○	○			○	○	○		
9	肺小細胞癌 肺・肝・リンパ節への転移	○	○			○		○(分岐部)		
10	肺アスペルギルス症 胆石症	○	○	○	○	○	○		○	
11	急性肝炎	○			○					○(腰椎)
12	肝臓癌・乙型肝炎変	○			○	○				
13	胆石症・間質性肺炎		○		○	○	○			○(腰椎)

(注) 結核性病変の確認された臓器を○で示す

あるいは高値であった。

表4に剖検時の結核性病変の広がりや分布およびその他の主な病変を示す。症例1・4・6では結核性病変は肺にのみ局限していたが、残りの症例は多臓器にわたって認められた。一方、症例7・13では肺内に結核性病変は認められなかった。症例3・7・8の血液疾患は病理学的には消失しており、症例10では臨床診断と病理診断との間に差がみられた。症例5では臨床上膵臓癌が疑われ、症例13では胆嚢癌が疑われたが剖検でともに否定された。症例8と症例10には深在性真菌症の合併が観察された。症例13では硝子膜形成を伴う間質性肺炎がみられた。症例2・3・4・7・10・13において、剖検死因に乾酪性肺炎などの結核性病変が記載された。

臨床経過において発熱がみられなかったのは症例1のみで、カルテが不明でその有無が明らかでなかった症例8を除く11例で37-38°Cの発熱が観察された。この抗生物質に不応の不明熱の出現時期、不明熱を臨床的に

はどのような病態と主治医は考えたのか、不明熱に対してどのような治療をしたかについて表5に一覧した。

死亡4-5カ月前から不明熱を認める症例が4例もあり、後に述べる胸部異常陰影の出現時期よりも早い時期から不明熱は生じる傾向であった。不明熱の原因としては、①感染症の合併と考えた症例(2・4・5・9・11・13)、②腫瘍熱と考えた症例(2・3・4・6・9・12)、③化学療法の副作用あるいは放射線治療の副作用と考えた症例(7・9・12)、④不明熱として診断されること多い、特殊な疾患と考えた症例(13)などがみられたが、結核と結び付けてその原因を考えることはなかった。

①に対しては抗生物質・抗真菌剤などが投与された。症例11では抗結核剤(RFP・INH・SM)が投与されたが、発疹の出現によりRFPの投与は1週間で中止された。②、③、④に対しては副腎皮質ステロイド剤が投与された。しかし各種治療によっても完全に解熱させることは困難で、多少の高低はあるものの死亡に至るまで

表5 不明熱の出現時期とその対応の仕方

症例	抗生剤に反応しない 発熱の出現時期	発熱の原因に 対する考察	発熱に対する 治療内容
1	発熱なし	——	——
2	死亡4カ月前 (38~39°C)	呼吸器感染症 腫瘍熱	抗生剤 (SBT/CPZ, TIPC) ・抗真菌剤 ステロイド剤
3	死亡11日前 (38°C前後)	腫瘍熱・大量胸水	抗生剤 (FOM) ・胸腔ドレナージ
4	死亡3カ月前 (37~39°C)	腫瘍熱・縦隔炎	抗生剤 (TIPC, CTM)
5	死亡2カ月前	何らかの感染症	抗生剤 (SBPC)
6	死亡7週間前 (37~38°C)	腫瘍熱	なし
7	死亡3週間前 (38~39°C)	化学療法の副作用	ステロイド剤・抗真菌剤・抗生剤
8		不	明
9	死亡2.5カ月前 (37~38°C)	腫瘍熱・放射線肺炎 閉塞性肺炎	ステロイド剤 抗生剤 (CET, CLDM)
10	死亡4.5カ月前	不明	不明
11	死亡5カ月前 (39~40°C) 死亡2週間前 (38°C前後)	敗血症・ウイルス感染 胆道感染症	抗生剤 (LMOX) ・抗結核薬・ステロイド剤・抗真菌剤 抗生剤 (AMK, TIPC, LMOX)
12	死亡4.5カ月前 (38~39°C)	化学療法副作用・腫瘍熱	抗生剤 (LMOX, CMZ)
13	死亡2カ月前 (38°C前後)	尿路感染症 リウマチ性多発性筋痛症	抗生剤 (MINO, CTM) ステロイド剤

不明熱は継続する傾向であった。

剖検時には症例7・13を除いて、結核性病変は肺内に観察された。症例1・2・6・7・13ではポータブル写真しか撮影されなかったが、臨床上観察された胸部異常所見を表6に示す。胸部異常陰影としては胸水・結節影・浸潤影・粒状影などが記載されたが、死亡2カ月前から死亡に至る経過中に観察された所見は多彩であった。異常陰影が結核あるいはそれと関連するものと診断されなかった理由については、①吐血や下血・昏睡などの急激に生じた重篤な症状や病態のために、胸部異常陰影の検索が遅れ積極的な治療に至らなかった症例(1・3)、②

原疾患である肝硬変の増悪のために低蛋白血症やDICを生じ、これが胸水などの胸部異常陰影を生んだと考えられた症例(2・3・12)、③癌種の転移や癌腫の二次病変による陰影と考えられて結核治療に至らなかった症例(4・9)、④陳旧性肺結核の陰影と考えられた症例(5・11)、⑤心不全にともなう陰影と考えられた症例(7・13)、⑥気管支炎や肺炎として一般的な治療に終始した症例(6・13)などのパターンに分けることができた。

胸部X線写真から結核を疑うのは困難である場合が多かった。呼吸器専門医の読影で症例1と症例13では肺

表6 胸部X線写真にみられた異常所見

症例	胸部X線所見	異常陰影の確認時期	異常陰影の原因に対する主治医の考察	結核を疑う可能性
1	右上肺胸膜下の浸潤影(ポータブル)	死亡2日前	肝不全の一所見(※)	○
2	両側胸水・肺紋理増強	死亡4カ月前	低蛋白血症	×
	左大量胸水と心臓の右偏位(ポータブル)	死亡3日前	肝硬変悪化・DIC	×
3	右大量胸水	死亡11日前	肝硬変悪化(※)	△
	右中葉の含気減少	死亡8日前	同上	×
4	右肺の大小結節影	死亡2カ月前	転移	?
5	両肺尖の結節影	死亡24日前(入院時)	陳旧性肺結核	×
6	左中肺野の小結節・斑状影(ポータブル)	死亡1カ月前	気管支炎・肺炎	×
7	心肥大と肺うっ血(ポータブル)	死亡11日前	心不全	×
8	不	明		
9	右胸水・気胸・浸潤影	死亡2カ月前	転移・閉塞性肺炎	?
10	不	明		
11	石灰化を伴う結節影と右肺粒状影	死亡1.5カ月前	陳旧性肺結核	×
12	右上肺の硬化巣と右胸水	死亡3カ月前	肝硬変・肝癌の悪化	?
13	びまん性粒状影	死亡4カ月前	気管支炎	○
	心肥大・肺紋理増強(ポータブル)	死亡2カ月前	心不全	△

<注> 1. 表中の(※)は重篤な全身状態のため、胸部所見に対する対応がなされなかった面もある症例であることを示す。

2. 表中の○:結核を疑う △:どちらとも言えない ×:結核は疑いにくい
?:写真を読影できず判定不能

結核を疑わなければならないと読影された。しかし既述のように、症例13では肺内の結核性病変は剖検時には証明されなかった。

考 察

結核の減少を妨げる要因として、高齢者の増加が指摘されている¹⁾²⁾。これに副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤の投与など、医原性の要因が加わると結核の発症につながる事が多い³⁾⁴⁾。すでに向田ら⁵⁾は剖検例にみられた活動性結核について検討し、剖検総数の1.12%に活動性結核があり、しかも半数は剖検時まで結核の診断を受けていなかったと報告した。その報告から約15年を経たこともあり、剖検時に初めて結核と診断した13例について、生前に結核の診断ができなかった理由や、診断し得た可能性など臨床上的の問題点を検討した。剖検時に初めて結核と診断された症例の剖検総数に対する比率は0.96%で、向田らの報告よりも増加していた。

剖検時に初めて診断された結核は多くが粟粒結核であった(13例中10例)。しかし結核に気づかなかったこともあって、主治医は直接死因に結核の進展に基づくと思われる死因をあげるかわりに、原疾患の悪化あるいは原疾患に合併した病態に基づくと思われる死因をあげた。実際には結核のために消耗が進み全身状態の悪化に関与した可能性があり、症例の予後に与えた影響は少なくないと思われる。ちなみに剖検死因として結核性病変を指摘されたのは6例であった。

死亡前の病態から結核を疑うことは一般的に困難であった。そこで生前に結核を診断するために、基礎疾患として肝硬変が多く認められた点に注目したい。基礎疾患の偏りという点には入院患者構成によるバイアスが加わっているが、肝硬変や肝臓癌症例に活動性肺結核の合併が多かった事実から、肝硬変を中心とする肝臓疾患は結核を発症する背景疾患として重要であると考えられた。

発熱の原因が結核であると確認できた症例はなかった。しかし不明熱は各種治療にもかかわらず完全に解熱させることは困難で、多少の高低はあるものの死亡するまで継続する傾向にあった。持続する不明熱は臨床経過の中で最も特徴的な所見であり、もっと重視されるべき所見と考えられた。

不明熱の続く臨床像から治療内容を再検討し、その病因についても再考察されるべきであった。石田ら⁶⁾は経過中に発熱を認めなかった症例を報告しているが、粟粒結核では一般に発熱は85%以上の症例にみられると考えられている⁷⁾。粟粒結核の臨床経過は発症から死亡まで平均3.7カ月と報告されている⁸⁾が、死亡前4-5カ月から不明熱を認めた症例が4例みられ、胸部異常陰影の発見よりも早くから表れる変化であった。

不明熱の原因がすべて粟粒結核によるものではないか

もしれないが、臨床像の細かい観察は適切な治療につながった可能性がある。重篤な基礎疾患を持つ症例にみられる説明のつかない不明熱や臨床像については、常に結核を思い浮かべる必要がある。compromised hostへの副腎皮質ホルモンの投与が、不明熱に対する考察から行われた症例が多かったことは注意すべきである。

胸部X線写真の読影をポータブル写真に頼らざるを得ない場合があり、読影を困難にした一つの原因であった。しかし総じて所見に乏しく、胸部X線写真からは結核を疑うことが困難な例が多かった。松島ら⁸⁾は粟粒結核の非典型的な粒状影は何らかの基礎疾患を持つ症例にみられると述べ、原ら⁹⁾は典型的陰影を呈さない粟粒結核の存在に注意すべきであると述べた。陳旧性肺結核と考えられた陰影にもかかわらず、実際には活動性結核であった例もあり、日浦ら¹⁰⁾も同様な点について注意を喚起した。

一般的に、胸部異常陰影の出現は原疾患と関連づけて考えられた。胸部CTや胸水検査・骨髄培養・経気管支肺生検・気管支肺胞洗浄などを積極的に組み合わせて総合的に検討することが大切であった⁷⁾¹¹⁾。このような取り組みが行えなかった点を考慮に入れて、結核に関する医師への再教育の重要性を再認識したいと思う。さらに結核ではツベルクリン反応が必ず陽性であるとする観念が強いこと、粟粒結核ではかえって同反応が陰性化する場合があることに対する認識不足についても啓蒙が必要である。なお症例13ではびまん性の粒状影の散布から結核が疑われながら、実際には肺内には結核病巣は観察されなかった。結核の有無が問題ではなくて、結核を疑うことそのものが大切であった。

胸部異常陰影の出現が死亡2カ月以内に集中していたことは症例によっては終末期医療との接点にこの病態がありうることを示している。注意深い臨床観察に基づいて医療が行われるべきで、原疾患が重篤であるだけに終末期医療の名の下に医療の質の低下をきたしてはならない。

今後経験される同様な症例の検討には、新たにDNAを用いた結核菌の迅速検査法¹²⁾が加わることが期待される。DNA probeの利用¹³⁾やPCR法¹⁴⁾を用いて抗酸菌の同定を行う方法はすでに実用化されている。これらの方法を用いて結核の発症を容易に明らかにすることができれば、本稿で取り上げたような症例の減少が期待される。

症例11では予防的ではあるものの唯一抗結核療法が行われた。RFPの投与は1週間で中止されたが、INHとSMは死亡直前まで投与された。しかし、粟粒結核に対する臨床効果は認められなかった。その理由として、抗結核剤に対して結核菌が耐性を有していた可能性とRFPが早期に中止された点を指摘しておきたいと思う。

結 論

結核性病変を剖検時に初めて確認した13症例を対象に、その背景因子や臨床経過を検討した。多くの症例は粟粒結核症の形態をとり、基礎疾患としては肝硬変・白血球・癌腫など重篤な疾患がみられた。臨床症状としては不明熱を呈する症例が多くみられたものの、原疾患に関連したものとして治療が行われ、結核は見逃されていた。胸部X線写真は所見に乏しく、これから結核を疑うことは困難な症例が多く認められた。異常陰影の原因に対する考察では、原疾患と関連づけて考える傾向が強くみられた。したがって、結核を念頭に置かない限り、その異常を結核と結び付けることは困難であると思われた。

文 献

- 1) 堀越裕一, 花島恒雄, 森田武子, 他: 日本病理剖検編輯報(1967~1976)の集計による粟粒結核症の検討, 結核. 1983; 58: 15-20.
- 2) 大森正子: わが国における結核の根絶年の予測, 結核. 1991; 66: 819-828.
- 3) 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症の臨床的検討, 結核. 1985; 60: 421-428.
- 4) 鈴木俊雄, 木村 仁, 松本章一, 他: 悪性腫瘍に合併した活動性肺結核症の臨床的検討, 日本胸部臨床. 1982; 41: 957-963.
- 5) 向田武夫, 笹野伸昭: 近年の剖検例における活動性結核, 特に粟粒結核症について, 最新医学. 1978; 33: 1657-1662.
- 6) 石田 直, 松村栄久, 三宅淳史, 他: 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, 結核. 1991; 66: 493-497.
- 7) 乗松克政: 粟粒結核症, 呼吸. 1988; 7: 547-553.
- 8) 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. 1980; 55: 375-381.
- 9) 原 宏紀, 松島敏春, 川西正泰, 他: 最近経験した粟粒結核11症例の臨床的検討, 特にその背景因子について, 結核. 1984; 59: 519-525.
- 10) 日浦研哉, 山田穂積, 山口常子, 他: 剖検時に認められた結核病変の臨床及び病理学的検討, 結核. 1987; 62: 419-422.
- 11) 久世文幸: 肺結核のCT所見, 医学のあゆみ. 1992; 160: 17-20.
- 12) 日本結核病学会予防委員会: 1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—, 結核. 1991; 66: 323-350.
- 13) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇, 他: 諸種抗酸菌の *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* 各特異 DNA プローブ (Gen-probe Rapid Diagnostic System) に対する反応性, 結核. 1991; 66: 405-411.
- 14) Brisson-Noel A, Gicquel B, Lecossier D, et al.: Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification on mycobacterial DNA in clinical samples. Lancet. 1989; ii: 1069-1071.