

原 著

粟粒結核 9 症例の臨床的検討—鑑別診断における  
腫瘍マーカーと気管支鏡検査の意義

浜 本 康 平 ・ 小 山 弘 ・ 橋 平 誠  
谷 口 隆 ・ 橋 本 圭 司 ・ 大 迫 努

京都市立病院呼吸器科

受付 平成 6 年 5 月 27 日

受理 平成 6 年 7 月 14 日

CLINICAL STUDIES ON NINE CASES WITH MILIARY TUBERCULOSIS :  
SERUM LEVEL OF TUMOR MARKERS AND BRONCHOSCOPY  
IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Yasuhira HAMAMOTO<sup>\*</sup>, Hiroshi KOYAMA, Makoto HASHIHIRA,  
Takashi TANIGUCHI, Keishi HASHIMOTO  
and Tsutomu OSAKO

(Received 27 May 1994/Accepted 14 July 1994)

We analyzed retrospectively the clinical data of 9 patients with miliary tuberculosis who had been treated in Kyoto City Hospital during the past 12 years. Majority of our patients were female (7 of 9) and were of elder age-groups (mean age : 68.5 years, range : 56~85 years). The most common symptoms at the first visit were fever, fatigue and loss of appetite, but respiratory symptoms were rather rare and moderate. Some cases showed normal chest radiograms at the onset, but during the course of the disease miliary shadows were noticed in all cases. Tuberculin test and smear examination of sputum were not diagnostic.

In 4 cases, fiberoptic bronchoscopy had been performed together with bronchoalveolar lavage (BAL), bronchial washing and transbronchial lung biopsy (TBLB). Smear examination of BAL-fluid or bronchial washing for acid-fast bacilli was positive in all 4 cases tested.

In 7 cases, serum level of tumor markers (CEA, TPA, SLX, NSE, SCC, CA19-9, CA125, DU-PAN 2 and Elastase I) had been measured under the suspicion of malignant diseases. CEA had elevated in 6 cases, NSE in 2 cases, SLX, TPA, CA19-9, CA125 and DU-PAN 2 in 1 case each, and, as a whole, at least one tumor marker had elevated in 6 of 7 cases tested. Though the degree of such elevation of tumor markers had not been so remarkable except for CA125 in a patient who had been complicated with tuberculous peritonitis, but from these results malignancy had not been able to rule out. There from, in some of our cases,

\* From the Kyoto City Hospital, Division of Chest Disease, 1-2 Higashi-takada-cho, Mibu, Nakagyo-ku, Kyoto 604 Japan.

who had shown elevated levels of some tumor markers, especially when they had abnormal findings in CT and/or echogram of abdomen, the correct diagnosis had been delayed and the prognosis of such patients was very poor.

In summary, 1) bronchoscopic procedures are very useful for the diagnosis of miliary tuberculosis, and 2) the elevation of serum level of tumor markers does not always indicate the malignancy and miliary tuberculosis should be taken into consideration.

**Key words :** Miliary tuberculosis, Bronchoscopy, Tumor marker, Malignant tumor, Differential diagnosis

**キーワード :** 粟粒結核, 気管支鏡検査, 腫瘍マーカー, 悪性腫瘍, 鑑別診断

## はじめに

肺結核は着実に減少しているが、抗癌剤やステロイド剤の投与、糖尿病、腎不全、高齢者など易感染患者の増加により、粟粒結核は必ずしも稀な疾患とはいえない。発熱を主たる症状で発症し、呼吸器症状も乏しく、胸部X線写真では他のびまん性肺疾患との鑑別がしばしば問題となるし、時に異常が認められない症例もある。また、喀痰の結核菌塗抹検査が陰性で、腫瘍マーカーの上昇を認める症例では悪性腫瘍の有無が診断をより複雑にし、治療が遅れ予後不良となる。われわれは過去12年間に粟粒結核9症例を経験し、検討を加えたので報告する。

## 方 法

過去12年間に当院に入院し、胸部X線写真と剖検または菌検査より粟粒結核と診断された9症例につき検討した(表1, 2)。

ステロイド剤の抗与量は全経過を通じて投与されたステロイド剤をプレドニン量に換算して表示した。主要症状は今回の粟粒結核の発症と深い係わりを持つと考えられる症状を記載した。発症より診断までの期間は剖検で判明した症例では死亡までとした。胸部X線写真は、全経過を通して本症に特徴的と考えられる小粒状影の出現を表記した。

表1 粟粒結核症例

症例	性 年齢	既往歴 (結核)	基礎疾患	ステロイド	抗癌剤 放射線	主要症状	発症- 診断	胸部X線 初診	胸部X線 経過中	臨床診断 初診	臨床診断 最終診断	肺外 結核	転帰
(1)	女 56	(-)	腎不全 肝障害	(-)	(-)	発熱, 倦怠	5カ月	異常なし	粒状影	尿路感染	悪性腫瘍		剖検
(2)	女 73	(+)	MDS	1,975mg	(+) (-)	発熱, 倦怠	4	石灰化巣	粒状影	悪性腫瘍 感染症	悪性腫瘍 感染症		剖検
(3)	男 70	(+)	慢性腎炎	6,000mg	(-) (-)	発熱, 倦怠 腰痛	1・5	胸膜肥厚	粒状影 浸潤影	悪性腫瘍 感染症	粟粒結核	腸, 腎臓 カリエス	治癒
(4)	男 64	(+)	胃潰瘍	(-)	(-) (-)	発熱, 倦怠, 咳 痰, 食欲不振	1	陳旧性 肺結核	粒状影 浸潤影	粟粒結核	粟粒結核		治癒
(5)	女 60	(-)	肺線維症	5,500mg	(-) (-)	発熱, 咳, 痰 息切, 食欲不振	3	線状・ 粒状影	粒状影 浸潤影	悪性腫瘍 間質性肺炎	粟粒結核 悪性腫瘍	腸, 腹膜 骨髓	死亡
(6)	女 71	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	腰痛, 食欲不振, 咳 体重減少, 歩行障害	9	粒状影	粒状影	サルコイドーシス 悪性腫瘍	粟粒結核	カリエス	治癒
(7)	女 70	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	発熱, 意識障害	2・5	粒状影	粒状影	サルコイドーシス 悪性腫瘍, 粟粒結核	粟粒結核	脳, 髄膜	治癒
(8)	女 68	(+)	(-)	(-)	(-) (-)	腰痛	4	粒状影	粒状影	悪性腫瘍 粟粒結核	粟粒結核	カリエス	治癒
(9)	女 85	(-)	高 齡	(-)	(-) (-)	発熱, 倦怠 食欲不振	3	異常なし	粒状影 浸潤影	悪性腫瘍	粟粒結核	脳, 髄膜	死亡

表2 検査成績

症例	ツ反	赤沈	CRP	WBC	alb	PaO <sub>2</sub>	腫瘍マーカー	結核菌	気管支鏡検査
(1)		54	+	5,700		62.6	CEA 7.3		
(2)	(-)			7,800					
(3)	(+)	44	6+	11,000	2.8	68.0	CEA 3.6	(痰)(尿)(便)	
(4)		20	6+	2,200		43.7		(痰)	
(5)	(-)	62	6+	5,600	3.4	68.3	CEA 6.1, SLX 146, CA19-9 216 TPA 154, DU-PAN-2 165, CA 125 3,790	痰, 便, 腹水, 骨髓	(洗浄液)
(6)	(+)	60	3+	4,300	3.4	79.3	CEA 11.0, NSE 3.4 SCC 1.0	痰	(洗浄液) TBLB
(7)	(-)	3	0.3	3,300	3.5	88.5	CEA 6.6, SLX 32, CA 19-9 28, NSE 12	痰, 胃液	(洗浄液) TBLB
(8)	(+)	67	7.75	5,700		55.3	CEA 9.6, SLX 31.3 NSE 14.7, SCC 1.0	胃液	(洗浄液) TBLB
(9)		94	23.0	4,600	2.8	67.8 (経鼻3L)	CEA 6.7, SLX 28.5 CA19-9 30, Elastase 1 199 DU-PAN-2 25	(痰)	

( ): ガフキー陽性検体

気管支鏡検査では、右中葉気管支、または上葉気管支を生理食塩水 30~50 ml を用いて気管支洗浄ないし気管支肺胞洗浄を行い、症例により経気管支肺生検 (TBLB) を加えた。肺外病変の診断は剖検ないしは画像診断にもとづいた。悪性腫瘍との鑑別を要した症例においては腫瘍マーカーを測定した。腫瘍マーカー CEA, NSE, SCC, TPA, SLX, CA19-9, DU-PAN-2, CA125, Elastase I のカットオフ値はそれぞれ 5.0 ng/ml, 10.0 ng/ml, 2.0 ng/ml, 110 U/ml, 38 U/ml, 37 U/ml, 150 U/ml, 500 U/ml とした。なお、症例 1 の CEA カットオフ値は 2.5 ng/ml である。

結 果

9 例の粟粒結核症例の内訳は女性 7 例、男性 2 例で、56 歳より 85 歳と高齢層に偏り、平均年齢は 68.5 歳であった。

症例 1 は腎不全で透析療法中に発病し、不明熱が続き悪性腫瘍が疑われた。

症例 2 は myelodysplastic syndrome (MDS) にステロイド剤と抗癌剤 CTX を投与された。不明熱で発症し、死因は原疾患の悪化と考えられた。

症例 3 は慢性腎炎によるネフローゼ症候群にステロイド剤が投与されている。

症例 4 は胃潰瘍による消化管出血で入院し、次いで ARDS, DIC を来した。レスピレーターの使用で両側気胸を併発した。

症例 5 は咳、痰、体動時の息切れと微熱を伴い、胸部 X 線写真 (図 1-a)、胸部 CT (図 1-b) で線状、微細

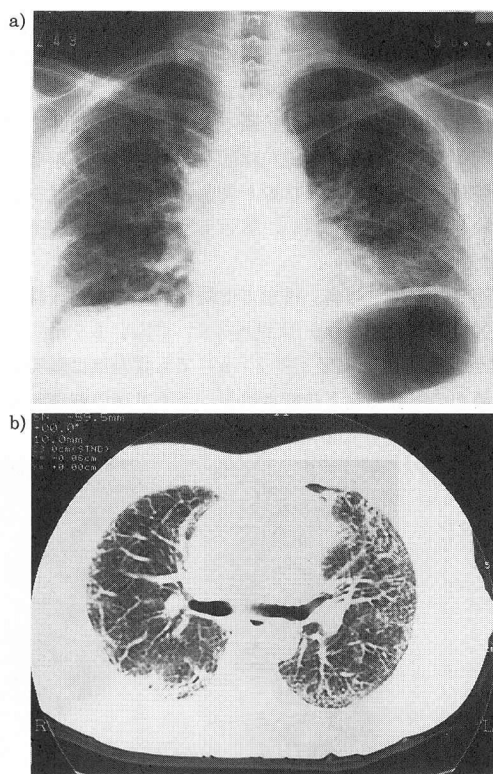


図 1 症例 5 入院時胸部 X 線写真, 同胸部 CT

粒状影を認め間質性肺炎の診断で入院した。入院後も発熱が続き、呼吸群感染症の併発を疑い各種抗生物質が投与された。しかし、発熱は持続し、間質性陰影の増強を

認めためて原疾患の悪化と診断してメチルプレドニゾンによるパルス療法を施行し、次いでプレドニゾンを投与した。腹水貯留が認められ、血性腹水と血清腫瘍マーカー CEA 6.1 ng, SLX 146 u, CA19-9 216 u, DUPAN-2 165 u, CA125 3, 790 u と異常を示した。腹部腫瘍を疑い諸検査を繰り返したが、腫瘍性病変は見いだせなかった。入院7週間後の胸部X線写真や胸部CTでは線状・粒状影はさらに増強し、広範な浸潤影となり、酸素分圧も48 Torrと低下し呼吸不全を来したので、レスピレーターを装着した。びまん性浸潤影は肺真菌症をはじめとする感染症と診断し、気管支鏡検査を行い、気管支肺胞洗浄液よりガフキー8号が認められ診断は確定したが、予後不良であった。剖検は行えなかったが、画像診断で腹部腫瘍を認めず、腹水に悪性細胞もなく、後に腹水、便、骨髄より結核菌を検出し結核性腹膜炎、腸結核と判明した。

症例6は腰痛で発症し、鑑別診断に施行した気管支肺胞洗浄により結核菌を認めた。

症例7は発熱と意識障害で入院した。胸部X線写真で小粒状影を認め、鑑別診断に行った気管支肺胞洗浄で結核菌が検出された。脳CT、腰椎穿刺で左尾状核の結核腫と髄膜炎の併発が認められた。

症例8は脊椎カリエスの診断で入院した。受診時の胸部X線写真では僅かに微細粒状影を認めたが、2週間後の入院時X線写真では粒状影が著明となり、転移性肺腫瘍ないしは粟粒結核を疑い、気管支肺胞洗浄で結核菌を認めた。

症例9は発熱、腰痛、倦怠で他院に入院した。入院時胸部X線写真(図2-a)に異常なく、CEA 6.7 ng と異常を示し、腹部CT(図3-a)でも臍頭部に腫瘤影を認めためて膵臓癌と診断された。2カ月後の胸部X線

写真(図2-b)に小粒状影が出現したので、肺炎と診断され抗生物質が投与された。浸潤影は広範となり、喀痰より結核菌が検出され紹介入院した。意識は混濁し、脳CTでも左前、側頭葉に広範な低吸収域を認め結核性病変と考えられた。抗結核剤投与で肺野陰影は著明な改善を認めたが、意識障害は持続し、腎不全で死亡した。剖検では、臍頭部に接して鶏卵大で、無数の結核菌を含む膿瘍化したリンパ節が認められた(図3-b)。

結核の既往は4例に、誘因と思われる基礎疾患は6例に認められた。主要症状は発熱が最も多く、次いで倦怠、食欲不振、腰痛、咳、痰、息切れなどの呼吸器症状は少数例であった。症状出現より診断までの期間は1カ月より9カ月に及び、平均4カ月であった。胸部X線写真では、経過中に全例において粟粒結核に特徴的とされる小粒状影が認められた。ツ反は6例中3例が陰性であった。赤沈は症例7を除き全例において亢進し、CRPも異常を示した。

結核菌は剖検で判明した2症例を除き塗抹陽性であった。しかし、4症例においては喀痰をはじめとする検体では塗抹陰性で、鑑別診断のために気管支鏡検査を行い、BALないしは気管支洗浄液では全例において結核菌塗抹陽性であった。

肺外病変は脊椎カリエス、脳・脊髄、消化管、腎臓などに認められた。

予後は剖検で判明した2例と診断の遅れた2例の計4症例において不良であったが、早期に十分な治療を行えた5症例では良好に経過した。

不明熱や胸部X線写真のびまん性小粒状影に対して、7症例において悪性腫瘍との鑑別のために腫瘍マーカーが測定された。6症例ではCEAを主に、TPA, CA19-9, NSE, SLX, CA125などな異常が認められ、特に

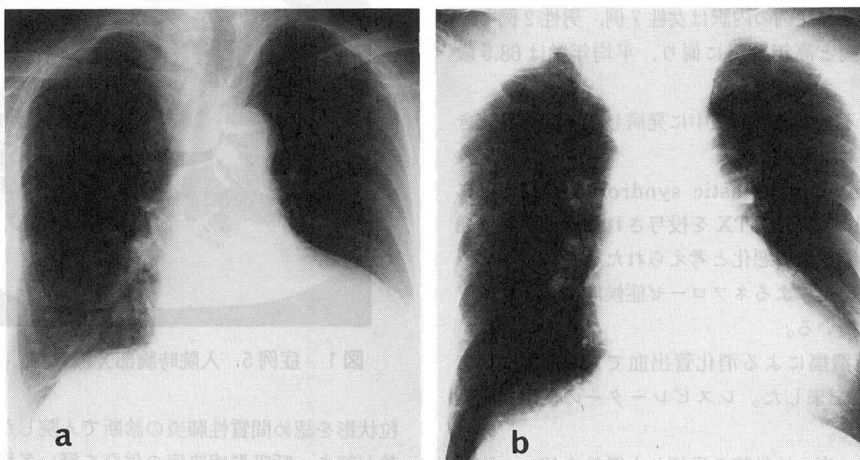


図2 症例9 a) 入院時胸部X線写真 b) 2カ月後胸部X線写真

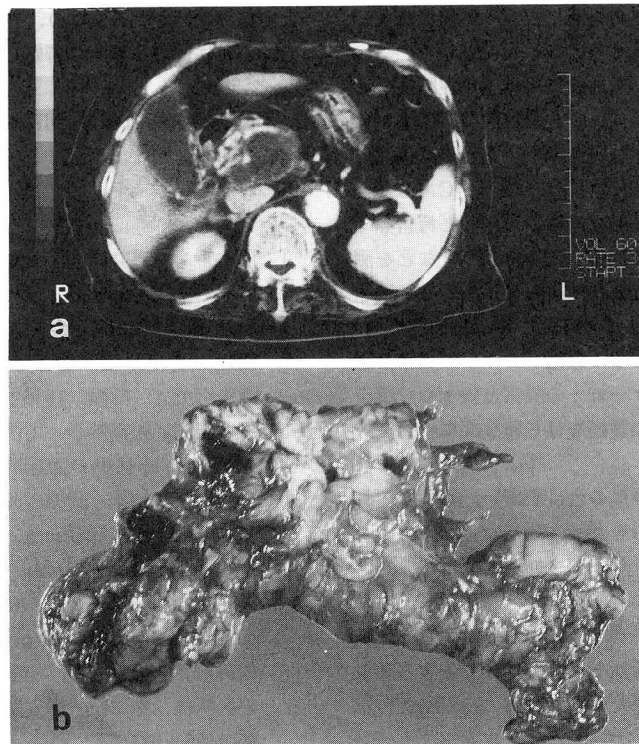


図3 症例9 a) 入院後腹部CT b) 剖検時腫瘍

症例5, 9では腫瘍マーカーが高値を示し、腹部に異常所見を認めたので診断がより複雑化し、予後不良であった。

### 考 案

肺結核の発生頻度は低く次第に関心を失いつつあるが、決して忘れてはならない疾患の一つでもある。粟粒結核の発病は抗癌剤、免疫抑制剤、ステロイド剤投与、糖尿病、腎不全、高齢など易感染患者の増加が重要な要因と考えられている<sup>1)~4)</sup>。粟粒結核の多くは中高年齢層で、陈旧性肺結核病巣の再燃と考えられているが<sup>1)</sup>、4例においてのみ結核の既往が認められた。症例1, 9においては、初診時の胸部X線写真に異常が認められなかった。結核菌が流血中に入り胸部X線上に粟粒陰影を呈するまでに2.5週間以上を要するとされているので<sup>5)</sup>、早期には本症に特徴とされる粟粒陰影を認められなくとも経過中に出現するので、注意深い観察が必要である<sup>4)6)7)</sup>。

初期の臨床症状としては、カリエスを合併し鎮痛消炎剤が投与された2症例を除き、全例に発熱があり、次いで倦怠、食欲不振を認め、咳、痰などの呼吸器症状は乏しく<sup>1)3)4)6)</sup>、中枢神経病変を伴った症例では意識障害が認められた。

早期診断は喀痰塗抹陰性例も多く容易ではない<sup>1)3)4)8)</sup>。著者らの喀痰塗抹陽性例は肺野病変の進行例で、呼吸器症状の乏しい症例7, 8を含む4例では喀痰塗抹陰性で気管支鏡検査を行い、気管支洗浄液ないし気管支肺胞洗浄液において塗抹陽性であり、気管支鏡検査の有用性が認められた<sup>4)8)~11)</sup>。Gracia, Sharma らも粟粒結核に対してBALの細胞成分は診断に有効であると報告している<sup>12)13)</sup>。北村らは、粟粒結核の診断にTBLBを行った9例では、6例において確定診断が可能であったと述べている<sup>8)</sup>。また、肝生検や骨髄生検は診断率も高く、考慮すべき検査である<sup>4)</sup>。

一方、分子生物学の急速な進歩により、目的とする微生物に特異的な核酸の塩基配列を検出し、起炎菌の迅速診断を可能にしたDNA Probe法やPCR (polymerase chain reaction)法が抗酸菌感染症の診断に導入されようとしている<sup>14)15)</sup>。DNA probe法やPCR法は画期的な検査法であり、各種検体における結核菌の検出に威力を示し<sup>16)</sup>、早期に普及が待たれる。

症状発現より診断までに要する期間は幅広く<sup>1)4)</sup>、今回の症例でも1~9カ月で平均4カ月であった。粟粒結核では胸部X線上のびまん性粒状影が転移性肺腫瘍との鑑別診断において問題となる。特に腫瘍マーカーの異常

を認める症例では悪性腫瘍の有無に苦慮し各種検査が必要となり、診断が遅れ予後不良となる<sup>17)-19)</sup>。

腫瘍マーカーの異常は、悪性腫瘍以外に良性肺疾患にも認められる<sup>20)-22)</sup>。佐藤、野口らは良性肺疾患における腫瘍マーカーを検討し、間質性肺炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎においては、CEA, CA19-9, SLX, CA125 の異常が高頻度に認められたと報告している。小松らは肺結核における CEA, TPA などを測定し、腫瘍マーカーの異常と肺結核病巣の広がりに関連していると報告している<sup>17)</sup>。今回測定し得た7症例では、5症例に CEA をはじめとする腫瘍マーカーの異常を認め、特に症例5では腫瘍マーカーの異常と腹水の貯留を認めた。画像診断では卵巣腫瘍をはじめ腹部に腫瘤を認めなかった。

間質性肺炎に腹部悪性腫瘍の合併を疑い、診断の遅れを来し不幸な結果をもたらせた。

Penna らは結核性腹膜炎症例で卵巣腫瘍に特異的と考えられている CA125 の異常を認め、腹部腫瘍との鑑別を要した症例を報告している<sup>23)</sup>。また、症例9では腫瘍マーカーの異常と画像診断上に臍頭部に一致する腫瘤を認め膵臓癌の診断を受けたが、膵臓癌に特異的とされる CA19-9, Elastase, DU-PAN-2 に異常なく、剖検でも膵臓癌は認められなかった。

経過中に腫瘍マーカーの推移も検討すべきである<sup>17)</sup>。原因不明の発熱と腫瘍マーカーの異常を認める易感染患者症例では結核性病変も考慮すべきと思われる。特に、胸部X線でびまん性肺病変が認められる症例では、腫瘍マーカーの異常を認めても粟粒結核の可能性もあり、鑑別診断のために積極的に気管支鏡検査が必要である。

## 結 語

粟粒結核9症例を検討し以下の結論を得た。

1) 平均年齢 68.5 歳と高年齢で、女性に多発した。発熱を主たる症状として発病し、呼吸器症状は乏しかった。

2) 喀痰中の結核菌は塗抹陰性症例も多く、鑑別診断に行われた気管支鏡検査は有用で、施行した4症例全例において気管支、気管支肺胞洗浄液で結核菌塗抹陽性であった。

3) 胸部X線写真でびまん性の粒状、線状影が認められ、びまん性間質性肺炎としてステロイド剤が投与されている症例では、必要に応じ気管支鏡検査を考慮すべきである。

4) 7症例において悪性腫瘍を疑い腫瘍マーカーを測定した。7例中6例に CEA の異常を、NSE 2例、TPA, SLX, CA125, CA19-9 各1例に認められた。

5) 腫瘍マーカーの異常を認めた症例では腫瘍性病変

との鑑別診断が問題となり、特に画像診断で腫瘍性陰影を認めた症例では診断に苦慮した。

本論文の要旨は第69回日本結核病学会総会(長崎)で報告した。

## 文 献

- 1) 山本正彦, 鳥井義夫: 粟粒結核症. 最新医学. 1979 ; 34 : 2638-2643.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Maartens G, Willcox PA and Benatar SR : Miliary tuberculosis : Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. Am J Med. 1990 ; 291-296.
- 5) 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.
- 6) Sahn SA and Neff TA : Miliary tuberculosis. Am J Med. 1974 ; 56 : 495-505.
- 7) 勝呂 長, 中村敏雄, 鈴木富士男: 最近の全国アンケートによる粟粒結核症 557 例の分析. 日胸. 1973 ; 32 : 859-863.
- 8) 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. 1982 ; XLI : 127-132.
- 9) Steven JD and James SB : Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis. 1979 ; 119 : 677-679.
- 10) Willcox PA, Benatar SR and Potgieter PD : Use of the flexible fibreoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis. Thorax. 1982 ; 37 : 598-601.
- 11) Stenson W, Arandá C and Bevelaque FA : Transbronchial Biopsy Culture in Pulmonary Tuberculosis. Chest. 1983 ; 83 : 883-884.
- 12) de Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. : Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. Chest. 1988 ; 93 : 329-332.
- 13) Sharma SK, Pande JN and Verma K : Bron-

- choalveolar lavage (BAL) in miliary tuberculosis. *Tubercle*. 1988 ; 69 : 175-178.
- 14) Gonzalez R and Hanna BA : Evaluation of Gen Probe DNA hybridization systems for the identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1987 ; 8 : 69-77.
- 15) Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, et al. : Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Dis*. 1990 ; 161 : 977-981.
- 16) 古賀宏延, 宮崎義継, 河野 茂, 他 : I. 抗酸菌感染症の迅速診断法, 5. 抗酸菌症に対する DNA probe 法と PCR 法. *結核*. 1992 ; 67 : 795-802.
- 17) 小松彦太郎 : 肺結核患者における血清腫瘍マーカー (CEA, TPA, IAP, FRN) の検討. *結核*. 1987 ; 62 : 31-36.
- 18) 村木憲子, 河内文雄, 長尾啓一, 他 : 肺癌, 肺結核および慢性閉塞性肺疾患における血清中 TPA 値の検討. *日胸*. 1985 ; 44 : 990-995.
- 19) 豊田恵美子, 井上裕史, 三上祐一郎, 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*. 1988 ; 42 : 1138-1141.
- 20) 佐藤浩昭, 管間 博, 小形岳三郎, 他 : 良性呼吸器疾患におけるシアル SSEA-1 抗原. *診断と治療*. 1992 ; 80 : 1421-1425.
- 21) 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*. 1990 ; 28 : 1326-1331.
- 22) 野口昌幸, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 他 : びまん性汎細気管支炎における Sialyl Lewis X-i (SLX) に関する臨床的検討. *日胸疾会誌*. 1989 ; 27 : 317-325.
- 23) Penna L, Manyonda I and Amias A : Intra-abdominal miliary tuberculosis presenting as disseminated ovarian carcinoma with ascites and raised CA125. *Br. J Obst and Gyneco*. 1993 ; 100 : 1051-1053.