

## 症例報告

DICを合併し、Dダイマー高値が遷延した肺結核、  
結核性胸膜炎、腎結核の1例戸島洋一・浜岡朋子  
藤田明・鈴木光

東京都立府中病院呼吸器科

受付 平成6年1月14日

受理 平成6年3月11日

A CASE OF PULMONARY, PLEURAL, AND RENAL TUBERCULOSIS  
ASSOCIATED WITH DIC AND A PROLONGED  
INCREASE IN D-DIMERHirokazu TOJIMA\*, Tomoko HAMAOKA, Akira FUJITA  
and Akira SUZUKI

(Received 14 January 1994/Accept 11 March 1994)

A 26-year-old male who had been diagnosed as pulmonary tuberculosis three years ago with an antituberculous chemotherapy of only two months, complained of tiredness, exertional dyspnea and fever since a month ago. Bloody sputum, bloody stool and hematuria have developed three days before admission. Petechiae over the body trunk and lower extremities were observed on admission. Peripheral blood examination revealed lymphocytopenia ( $672/\mu l$ ), low hemoglobin content (6.2 g/dl), thrombocytopenia ( $3,000/\mu l$ ), elevated FDP ( $36.2 \mu g/ml$ ) and D-dimer ( $25.0 \mu g/ml$ ) values. Chest radiograph showed a massive pleural effusion in the right hemithorax, bilateral pulmonary infiltrates and a cavity on CT scan. Together with positive acid-fast bacilli in sputum, diagnoses of relapsed pulmonary tuberculosis, tuberculous pleurisy associated with DIC (disseminated intravascular coagulation) were made. Left hydronephrosis which was presumed to be a consequence of infundibulum stenosis due to renal tuberculosis, was detected by abdominal ultrasonography.

Treatment with antituberculous drugs and protease inhibitors were started with thoracic tube drainage. DIC condition was improved by the 20th hospital day and sputum culture turned to be negative after the 4th week, however, fever up to  $38^{\circ}\text{C}$  continued until the end of the 7th week and a D-dimer which is a representative marker for secondary fibrinolysis, continuously showed a high level up to the 10th week of hospitalization. The patient was uneventful during the three months follow up period after discharge.

DIC is a well known complication of sepsis including miliary tuberculosis, whereas it is rarely associated with cavitary tuberculosis and no case of prolonged elevation of D-dimer

\* From the Department of Chest Medicine, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, 2-9 Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183 Japan.

have been reported. Persistent lymphocytopenia ( $<1,000/\mu l$ ) with CD4+ T-lymphocytopenia ( $<200/\mu l$ ) observed might be a risk factor for the onset and prolonged course of tuberculosis, and also for the prolonged blood coagulation and fibrinolysis disorders.

**Key words :** Pulmonary tuberculosis, DIC, D-dimer, Lymphocytopenia

**キーワード :** 肺結核症, DIC, D-ダイマー, リンパ球減少症

### はじめに

敗血症が播種性血管内凝固 (DIC) の基礎疾患 (病態) の1つであることはよく知られており、結核症では粟粒結核においてDICや急性呼吸不全を発症しやすいことが多く報告されている<sup>1,2)</sup>。しかし、一般の肺結核にDICを合併することは稀であり、近年、二次線溶のマークーとして重要視されているFDP-Dダイマーを長期間モニターした報告はない。今回われわれは、DICを合併し、Dダイマー高値が遷延した空洞性肺結核 (胸膜炎、腎結核も合併) の症例を経験し、病態観察上興味深いと思われたので報告する。また本症例は末梢血リンパ球数が持続性に低値であり、HIV抗体は陰性であったが、CD4陽性Tリンパ球数も低値であった。この点についても若干の考察を加えて報告する。

### 症例

症例は26歳男性。職業は家具製造業。主訴は、発熱、息切れ、血痰である。既往歴に5歳時腎炎がある。喫煙は20歳から23歳まで1日5、6本、飲酒はつき合い程度。現病歴は、平成2年4月、肺結核 (bIII1) で外来治療 (他院) を開始したが自覚症状がないため2カ月で自己中断し、以後呼び出しにも不応。5年5月、全身倦

怠感、労作時息切れ出現、その後発熱も自覚。6月15日、前医再診し、肺病変の悪化、右胸水貯留を指摘された。同日より血痰、血便、血尿出現。3日後に当院に入院となった。

入院時現症、身長170cm、体重50kg、血圧132/70、脈拍数114/分、体温37.3°C。口腔粘膜、軀幹・下肢の皮膚に点状出血。眼瞼結膜貧血様。リンパ節触知せず。呼吸音右側で減弱、ラ音聴取せず。腹部触診、神経学的所見では異常を認めず。

入院時検査成績をTable 1に示す。赤沈の亢進、白血球数8,400/ $\mu l$ で分画ではリンパ球8% ( $672/\mu l$ )と低下、ヘモグロビン6.2g/dlと低下、血小板数は3,000/ $\mu l$ と著明に低下していた。肝機能はほぼ正常であったが、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール値は低下しており、低栄養状態を示唆していた。CRP15.1mg/dlと上昇、ハブトグロビン、血小板表面(PA)IgGは上昇、抗血小板抗体、HIV抗体は陰性; 検尿では蛋白3+, 潜血2+, ビリルビン2+であった。喀痰抗酸菌検査は塗抹蛍光法で5号、培養では薬剤耐性のない結核菌であった。ツ反は陽性、胸水は血性滲出液、細胞数4570/3、単核球:多核球の比は70:4500、ADA41.9IU/lで、非結核性の可能性も考えられた。尿、胸水の抗酸菌検査、胸水の一般菌検査は陰性であつた。

Table 1 Laboratory Data

ESR	80/130 mm(1h/2h)	CRP	15.1 mg/dl
WBC	8400/ $\mu l$ (Myelo 1, Stab 2, Seg 80, Lymp 8, Mono 9%)	RAHA	$\times 80$
Hb	6.2 g/dl	Haptoglobin	296 mg/dl
Plt	3000/ $\mu l$	PA-IgG	32.3 ng/10M
TP	4.2 g/dl	anti-plt Ab	(-)
Alb	2.3 g/dl	HIV Ab	(-)
GOT	31 IU/l	Direct Coombs	(-)
GPT	36 IU/l	IgG	1188 mg/dl
ChE	2240 IU/l	IgA	193 mg/dl
T. Cho	85 mg/dl	IgM	115 mg/dl
Fe	21 $\mu g/dl$	Urinalysis	
		Prot. (3+), Blood (2+), Bil (2+)	
		Sputum AFB: Smear (G5), Culture (2+)	
		PPD 21×16/21×16	

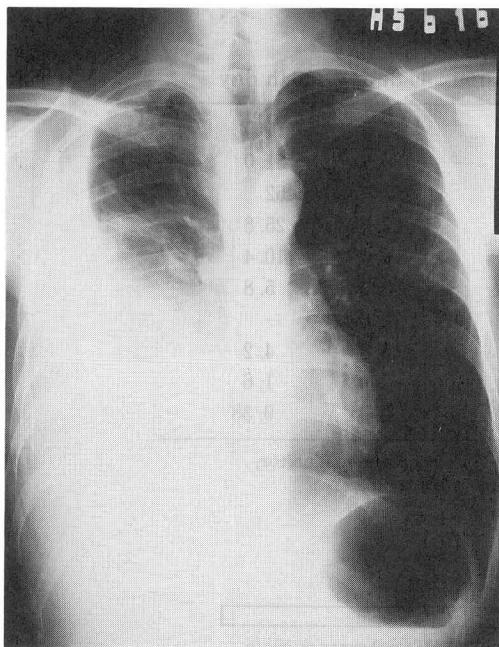


Fig. 1 Chest roentgenogram shows a massive right-sided pleural effusion and patchy infiltrates in both lung fields.

た。動脈血液ガス分析では低酸素血症は認められなかった。

当院初診時の胸部X線写真(Fig. 1)では、右側に大量の胸水があり、肺病変の評価は困難だが両肺に浸潤影を認めた。

胸水ドレナージ後の胸部CT写真(Fig. 2)の肺野条件では右S<sup>6</sup>に空洞があり、両側に病巣が散布しているが粟粒結核ではない。縦隔条件では右中葉にair bronchogramを伴った含気低下を認める。肺門、縦隔のリンパ節腫脹は認められなかった。

入院時より出血症状が著明で、血小板が高度に低下していたため、DICの合併を疑い、凝固・線溶系の検査を施行した(Table 2)。プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲンは正常範囲内であったが、FDPは36.2 μg/ml、D-ダイマーは25.0 μg/mlと高値で、厚生省診断基準よりDICと診断された。なおFDPおよびD-ダイマーはLPIA-100により、モノクローナル抗体を利用したラテックス凝集反応を近赤外光により定量的に測定した。

以上より不十分な治療しかなされずに増悪した肺結核、胸膜炎(bII3+rP1)にDICを合併したものと考え、抗結核剤の投与(RFP, INH, EB)を開始、また胸水の検査所見より非結核性の細菌性胸膜炎も否定できなかっ

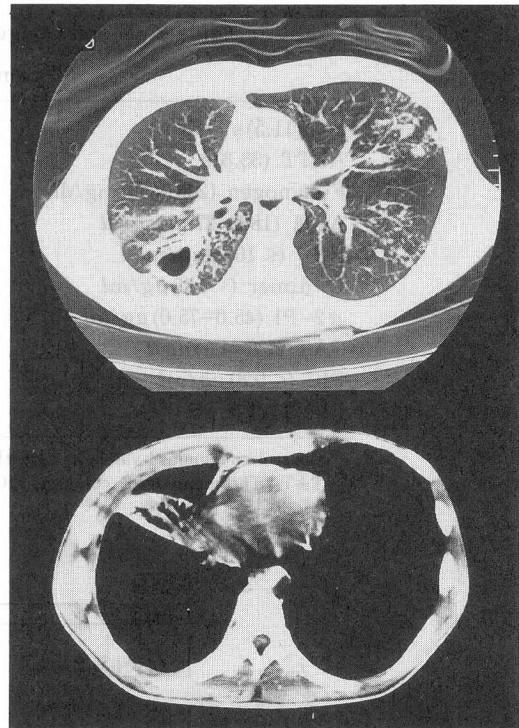


Fig. 2 Top: Computed tomographic scan of the chest after drainage of pleural effusion shows infiltrates in bilateral lungs with a cavity in the right S<sup>6</sup>.  
Bottom: CT scan of the chest shows collapse of the right middle lobe with air bronchograms.

たため、抗生剤(CMNX)も併用、緊急的に血小板輸血を施行、蛋白分解酵素阻害剤であるgabexate mesilate(FOY)2,000 mg/日の投与を開始した(Fig. 3)。1,500 mg/日に減量したところFDPおよびD-ダイマーが上昇したため、11病日よりnafamostat mesilate(フサン)200 mg/日に変更、15病日より血小板数は増加し始め、FDPは40病日より正常範囲内(10 μg/ml以下)となった。しかし、D-ダイマーは10 μg/mlにはなったものの、正常範囲(1 μg/ml以下)にはならず、高値が遷延した。抗結核剤はPZAを加えた4者併用とし、蛋白分解酵素阻害剤は血小板数が増加したため、22病日にて中止とした。

D-ダイマーが正常化しないためTable 2に示すような凝固・線溶系の検査を施行した。DICでは通常線溶系の活性化に伴い低下する $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ -PI)は正常上限、凝固亢進のマーカーであるトロンビン・ATIII複合体(TAT)、線溶亢進のマーカーで

Table 2 Blood Coagulation and Fibrinolysis

	on admission	40 th day	70 th day
PT (11.5)s	11.4	11.5	11.0
APTT (33.3)s	29.6	30.7	31.0
Fibrinogen (200-450) mg/dl	426	752	452
ATIII (18.0-27.0) mg/dl	17.5	22.4	25.8
FDP (<10.0) $\mu\text{g}/\text{ml}$	36.2	9.4	10.4
D-dimer (<1.0) $\mu\text{g}/\text{ml}$	25.0	8.3	5.8
$\alpha_2$ -PI (45.0-75.0) $\mu\text{g}/\text{ml}$		73.0	
TAT (1.0-4.1) $\mu\text{g}/\text{l}$		5.8	4.2
PIC (<0.8) $\mu\text{g}/\text{ml}$		2.0	1.6
PIC/TAT		0.34	0.38

Control or standard values in parentheses.  $\alpha_2$ -PI;  $\alpha_2$  plasmin inhibitor, TAT; Thrombin-ATIII complex, PIC; Plasmin- $\alpha_2$ PI complex.

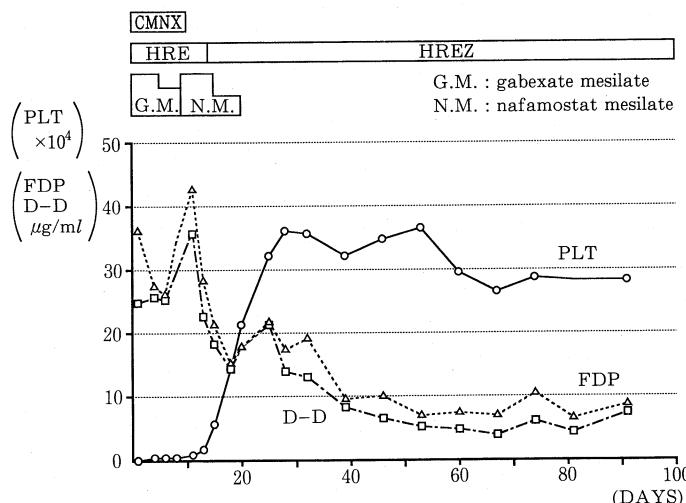


Fig. 3 Treatment and serum levels of platelet (○), FDP (△), and D-dimer (□).

あるプラスミン・ $\alpha_2$ -PI複合体(PIC)はどちらも上昇していたが、両者の比は低値であった。また入院6病日に行われた骨髄検査では、巨核球数203/mm<sup>3</sup>, myeloid系, erythroid系とも特別な所見は認められなかつたが、リンパ球は3.8%と低下していた。DICのfocusになるような病変の検索のため、全身のガリウム・シンチグラムも施行したが、肺以外に取り込みの増加は認められなかつた。

腹部超音波検査で左腎の水腎症が疑われたため、CTおよび腎孟造影(DIP)が施行された(Fig. 4)。左腎は腫大し、腎杯は著明に拡張、一部に石灰化も認められ、結核性病変による漏斗部の狭窄が疑われた。泌尿器科医により腎瘻の増設も検討されたが、対側腎が健常である

こと、腎瘻増設によるADLへの影響を考慮し、施行しなかつた。

抗結核剤に対する副作用は出現せず、喀痰抗酸菌培養は治療4週目から陰性となつたが、入院7週目まで38°Cに及ぶ発熱、CRP高値(12~14 mg/dl)が続き、炎症が遷延していると考えられた。

入院時から低値であった末梢血リンパ球数はその後も1,000/ $\mu\text{l}$ 以下であり(Fig. 5)、サブセット検査ではCD4+細胞の絶対数は200以下であったが、同時にCD8+細胞も低下していた。140病日のデータではリンパ球数792, CD4+細胞241, CD8+細胞176(CD4/CD8 1.37)であった。

なお患者は81日間の入院後、外来治療を継続中であ

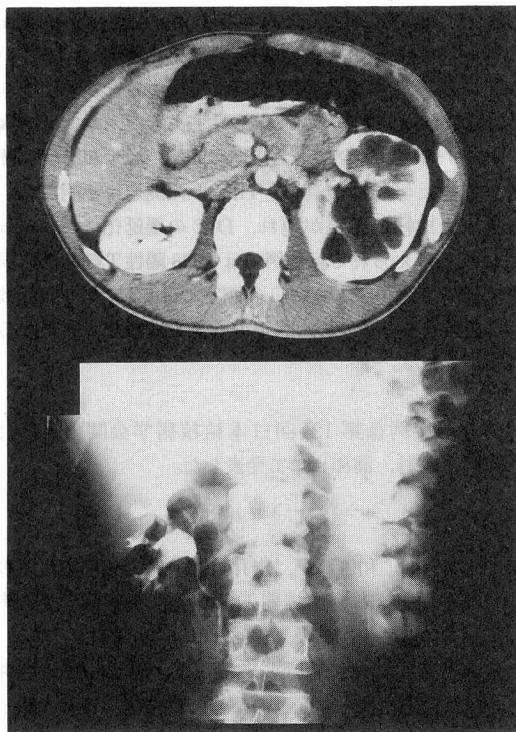


Fig. 4 Computed tomographic scan of the abdomen (top) and DIP (bottom) show a marked dilatation of the left pelvis and calyces, indicating hydronephrosis.

る。

### 考案

DIC とは、原因を問わず、血管内で血液凝固反応が

活性化し、全身の細小血管内に血栓が多発する症候群である。また血栓形成により、凝固因子、血小板が消費されて減少し、いわゆる二次線溶反応も活性化し、出血症状を呈する。DIC の基礎疾患として、産科的疾患、外傷、熱傷、ショック、感染症、白血病、悪性腫瘍などがよく知られている。その発症機序は基礎疾患によって異なるが、大きく分けて 2 通り考えられている。1 つは、DIC 起因物質の血管内流入であり、羊水中の組織因子、腫瘍細胞の procoagulant、組織壊死に伴って放出される組織因子などが、直接的、間接的に外因系凝固を活性化する。もう 1 つは、本来強力な抗血栓活性を有している血管内皮細胞の抗血栓性を低下させる病態である。例えば、エンドトキシンは単球細胞、マクロファージにサイトカイン (Interleukin-1, Tumor necrosis factor など) の放出を惹起し、これらサイトカイン、そしてエンドトキシン自体が血管内皮細胞に組織因子を形成させ、また内皮表面の抗血栓性物質であるトロンボモジュリンやヘパラン硫酸を低下させ、血栓形成活性を誘導すると言われている<sup>3)4)</sup>。

結核症における DIC の合併は、その大部分の報告例が粟粒結核に伴ったものであり、その多くが急性呼吸不全 (あるいは Adult Respiratory Distress Syndrome) をも合併している。粟粒結核における DIC の発症機序に関しては確証をもった定説はないが、結核菌の細胞壁などの菌体成分の一部がエンドトキシンと同じような働きをするという考え方方が妥当であるように思える。本症例は、肺病変の分布は粟粒結核のような血行性散布とは異なっており、主として気道性に拡大していくものと考えられるが、腎病変の存在は少なくとも一時的には菌血症の状態になったものと推測させる。胸膜炎は、胸水の細胞種類がリンパ球優位ではなく、結核性と

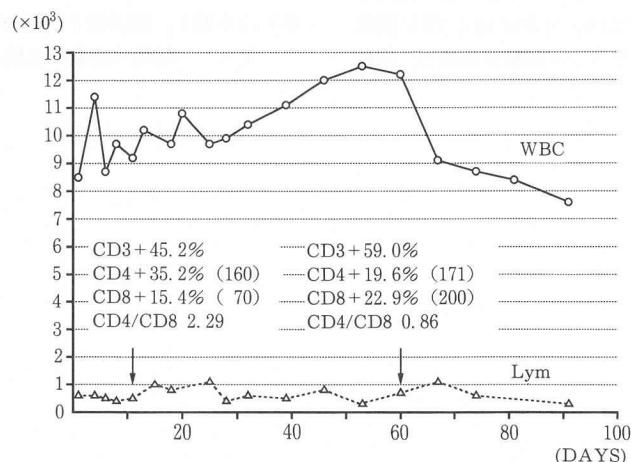


Fig. 5 Course of WBC and lymphocytes counts. Examinations of lymphocytes subpopulation revealed a CD4+ T-lymphocyte count was below 200/ $\mu$ l.

しては非典型的だが、これは後述するリンパ球減少症と関連しているものと考えられ、ADAは比較的高値であり、臨床経過より結核性として肺病変と一元的に考えるのが妥当であろう。

本例におけるDICの特徴は、①血小板の著明な低下と出血症状、②fibrinogenは正常～高値、PT、APTT正常、③FDP、D-ダイマーは高値で、特にD-ダイマーは軽度高値が持続した、④亜急性期において、 $\alpha$ 2-PIは正常上限、PIC/TAT比低値、などである。簡単にまとめるならば、炎症に伴いfibrinogenや凝固因子の産生が増加しており、線溶系は活性化されているものの相対的には不十分で血栓の残存につながり、線溶亢進状態(D-ダイマー高値)が遷延した可能性が高い。急性感染症に伴ったDICでは、プラスミノーゲンアクチベーター(PA)の生理的阻止物質であるPA-インヒビター1(PAI-1)が著明に増加していることが多く、そのためPAの活性が低下し、プラスミン活性も低下するため、十分な線溶系の効果が得られず、血栓の残存につながることが多いと言われている<sup>4)</sup>。

FDP-Dダイマーは、FDPのD-fragment間が活性化XIII因子によりcrosslinkageを受けた共有結合となっている安定化フィブリンの分解産物であり、より的確に二次線溶を反映するマーカーとなる。本例ではD-ダイマーが、血小板数が正常化した後も長期間正常化せず、潜在的なDIC状態が続いていることを示している。発熱、CRP高値の持続は炎症の遷延を示唆しており、PAIの増加が継続したものと考えられた。

本例のもう1つの問題点は、末梢血リンパ球数の低値である。入院時より検査時により多少のばらつきはあるものの大体 $1,000/\text{mm}^3$ 以下であり、CD4陽性T細胞数は160～170であった。種々の感染症における防御免疫機構において、CD4陽性Tリンパ球が重要な役割をもっていることが知られており、本例の如くHIV抗体陰性であってもCD4陽性Tリンパ球数が低値で、結核

を含む日和見感染症を起こす症例群が、最近idiopathic CD4+ T-lymphocytopeniaとして注目されている<sup>5)6)</sup>。Tリンパ球は炎症病巣に集積するため末梢血リンパ球数が減少するという可能性もあるが、本例では胸水中のリンパ球も少なく、リンパ球数の減少が発症に関連していた可能性が高い。DICとの関連は不明だが、病巣治癒機転の発現が遅れ、DICの遷延化につながったものと考えられる。本例ではCD8陽性T細胞数も同時に低値であり、140病日の測定ではCD4陽性細胞数の増加傾向があるため、今後の経過を注意深く観察するつもりである。

なお本症例は第124回日本結核病学会関東支部会(1993年11月、浦和)にて発表した。

## 文 献

- 1) 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。
- 2) 永井英明、倉島篤行、米田良藏、他：DICを合併した粟粒結核—4症例の報告—、結核。1987；62：469～474。
- 3) 坂田洋一：DICの発生機序、日本臨床。1993；51：2～4。
- 4) 松田 保：DICの病態、特に基礎疾患別差異、日本臨床。1993；51：15～20。
- 5) Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD, et al. : Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection— An investigation of cases in the United States. N Engl J Med. 1993 ; 328 : 373 -379.
- 6) 山本節子、和田雅子：結核症の発病におけるCD4+ Tリンパ球数の意義、結核。1993；68：13～21。