

急性呼吸促迫症候群，多発性肺嚢胞，難治性両側気胸を合併した若年者の多剤耐性重症肺結核の1例

伊藤 祐子 山田 憲隆 後藤 邦彦 安藤 隆之
小川 賢二 田野 正夫

要旨：症例は20歳女性。咳，倦怠感，体重減少を自覚していたが3カ月間放置していた。呼吸困難が増強し歩行不可能となったため2001年4月に近医を受診し入院となった。検査結果より重症肺結核，播種性血管内凝固症候群と診断され翌日当院に救急搬送された。入院3日後に急性呼吸促迫症候群，高度な肝機能障害，乳酸アシドーシスを合併したが人工呼吸器管理で治療を行い軽快した。その後，薬剤感受性検査の結果 isoniazid, rifampicin, ethambutol に耐性を持つ多剤耐性結核と判明したため streptomycin, pyrazinamide, levofloxacin で治療を行い入院3カ月後には結核菌は塗抹，培養とも陰性化した。しかし胸部CTでは正常肺はわずかに残存するのみで両肺に多発性の巨大嚢胞を認め，結核菌陰性化後も増大し続けた。また，それに伴い両肺の難治性気胸を繰り返し呼吸不全が遷延した。入院7カ月頃に嚢胞の進行が停止し人工呼吸器離脱が可能となり，入院1年後の現在は酸素吸入下で結核治療続行中である。肺結核において多発性嚢胞が形成され結核菌陰性化後も増大し続けた症例報告はない。嚢胞形成の機序は不明であるが，胸部CTにて肺の変化が詳細に追えた貴重な症例であり報告した。

キーワード：若年者，多剤耐性結核，急性呼吸促迫症候群，肺嚢胞，両側気胸

本邦では結核罹患率，死亡率は近年横這い傾向にあるが，多剤耐性結核の増加が報告されている。われわれは，初回治療時に多剤耐性菌が検出された若年者の初回耐性肺結核症例を経験した。急性呼吸促迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome; ARDS)，両肺の多発性巨大嚢胞，両側気胸を合併し長期にわたり人工呼吸器を必要とした重症例であった。臨床経過および文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例：20歳，女性，深夜飲食店勤務。

主 訴：呼吸困難。

既往歴，家族歴ともに特記すべきことなし。

生活歴：14歳頃より1日10本の喫煙。16歳頃よりシンナーを常習していた。18歳頃より数回の麻薬使用歴あり。

現病歴：2001年1月初旬より咳が出現し，同年3月

頃から食欲不振や3カ月間で-13 kgの急激な体重減少および全身倦怠感を自覚していたが放置していた。徐々に呼吸困難が増悪し歩行困難となり4月19日に近医を受診した。胸部X線写真にて両側全肺野に浸潤影を認め，喀痰より抗酸菌塗抹検査ガフキー5号が検出されたため，4月20日に結核治療目的にて当院を紹介され入院となった。

入院時現症：身長152.0 cm，体重29.0 kg，body mass index 12.6，体温36.7℃，血圧88/53 mmHg，脈拍135/分・整。意識清明，結膜に軽度貧血を認めた。表在リンパ節は触知せず。心音異常なし。両側全肺野で coarse crackles 聴取。腹部異常なし。神経学的異常なし。

入院時検査成績 (Table 1)：白血球およびCRP上昇，血沈亢進など炎症反応を認めた。生化学ではアルブミン，コリンエステラーゼは著明に低下していた。凝固線溶系では播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagu-

Table 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological exam	
protein	(+)	TP	5.8 g/dl	CRP	8.56 mg/dl
sugar	(-)	ALB	2.2 g/dl	HBs-Ag	(-)
occult blood	(+/-)	GOT	31 IU/l	HCV-Ab	(-)
keton	(-)	GPT	9 IU/l	TPHA	(-)
Stool		LDH	907 IU/l	HIV-Ab	(-)
		ChE	57 U/l	ESR	76 mm/hr
occult blood	(+)	BUN	6.3 mg/dl	KL-6	3700 U/ml
Hematology				Blood gas analysis	
WBC	9,300 /mm ³	CRE	0.42 mg/dl	(O ₂ 20 L/min, nasal and mask)	
Ne	80.2 %	Na	135 mEq/l	pH	7.43
Ly	17.5 %	K	4.1 mEq/l	PaO ₂	79.3 Torr
Mo	1.8 %	Cl	94.8 mEq/l	PaCO ₂	40.8 Torr
Ba	0.3 %	Thrombosis		HCO ₃	26.4 mmol/L
Eo	0.2 %	TT	66.8 %	Tuberculin reaction	
RBC	385 × 10 ⁴ /mm ³	PT	14.7 second	0 × 0/10 × 10 mm	
Hb	9.6 g/dl	Fibrinogen	362 mg/dl		
Ht	28.9 %	FDP	95 μg/ml		
Plt	33.5 × 10 ⁴ /mm ³	AT III	55 %		

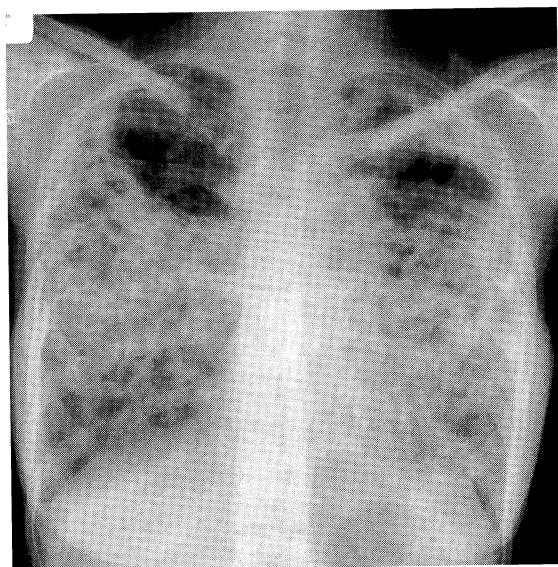


Fig. 1 Chest X-ray film on admission (April 20, 2001) shows cavitary lesions with infiltrated shadow in bi-lateral lung fields.

lation; DIC) の所見であった。CD4 陽性リンパ球数は 432/mm² と低下していたが、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 抗体は陰性であった。ツベルクリン反応は発赤径 10 mm (硬結なし) と弱陽性であった。鼻カテーテルとマスクを併用した 20 l/分の酸素吸入下で動脈血酸素分圧 79.3 Torr と低酸素血症を認めた。

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：両側上肺野にやや透過性の亢進した領域があり、一部空洞性病変が疑われた。中下肺野には広範な浸潤影を認めた (学会分類：b II 3)。

細菌学的検査：喀痰検査にて抗酸菌塗抹陽性 (3+)、

Table 2 Laboratory data on the 4th day

Blood chemistry		
AIP	1030 IU/l	(100-328)
GOT	1569 IU/l	(9-31)
GPT	287 IU/l	(4-34)
LDH	2663 IU/l	(255-474)
ChE	57 U/l	(189-447)
Serological exam		
lactose	42.4 mg/dl	(3.0-17.0)
pyruvic acid	2.2 mg/dl	(0.3-0.9)
keton	117 μmol/l	(130 ↓)
Blood gas analysis		
(O ₂ 20 L/min, nasal and mask)		
pH	7.104	
PaO ₂	78.2 Torr	
PaCO ₂	44.9 Torr	
HCO ₃	13.7 mmol/L	
BE	-15.2 mmol/L	

結核菌培養陽性、結核菌 polymerase chain reaction (PCR) 法陽性であった。一般細菌、真菌は検出されなかった。

臨床経過：以上の身体所見および検査結果より肺結核、DIC と診断した。入院時より streptomycin (SM) 0.75 g/日筋注、isoniazid (INH) 300 mg/日内服による抗結核剤の投与および DIC の治療を開始した。4月24日に突然呼吸不全が増悪し意識レベルの低下を認めた。急性増悪時の検査成績を Table 2 に示す。肝機能障害、著明な乳酸アシドーシスを認めた。胸部単純 X 線写真 (Fig. 2) では両肺にびまん性浸潤影を認め、PaO₂/FiO₂は 70.7 と低値であり ARDS と診断した。抗結核剤を中止し人工呼吸器管理下で methylprednisolone (MPSL) 500 mg/日・3日間のステロイドパルス療法、引き続き MPSL 2 mg/kg/日・30日間投与したところ PaO₂/FiO₂値は上昇し画像上

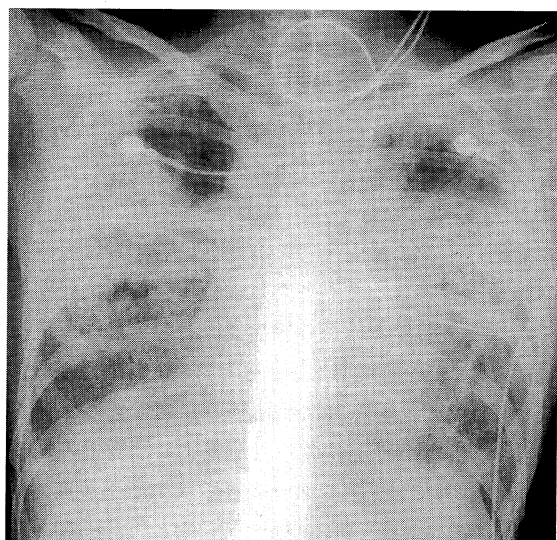


Fig. 2 Chest X-ray film obtained on three days after admission (April 23, 2001), showing deterioration of the infiltrate.



Fig. 3a Chest CT obtained three months after admission (August 3, 2001), showing multiple cysts in bilateral lung fields and pneumothorax in the right lung.



Fig. 3b On November 16, 2001, five months after admission, multiple cysts are developed.

も改善した。また、乳酸アシドーシスは重炭酸ナトリウム投与に反応せず数時間遷延したが、低酸素血症や肝機能障害の改善とともに治癒した。

5月2日に気管切開術を施行し INH, rifampicin (RFP),

ethambutol (EB) の内服を順次追加した。しかし薬剤感受性試験にて INH, RFP, EB に耐性をもつ多剤耐性菌であることが5月30日に判明したため、同3剤を中止し SM, pyrazinamide (PZA), levofloxacin (LVFX) に変更して治療を行った。その後の休業はなく結核の治療経過は順調で、7月20日以降の喀痰検査では結核菌塗抹、培養とも陰性が続いている。

8月3日の胸部CTをFig. 3aに示す。右気胸、両側の広範な気腫嚢胞化を認め正常肺はわずかに残存するのみである。経過のCT (Fig. 3b) では、結核菌陰性化後にもかかわらず嚢胞は徐々に増大した。同時に血清 KL-6 値は1500以上と高値で推移した。また、経過中5月21日に左気胸、7月3日に緊張性右気胸 (Fig. 3a) を合併したため各々胸腔ドレーン挿入にて陰圧持続吸引を行った。初回は10日間で抜管可能であったが、2回目は1カ月以上リークが止まらず8月31日に抜管となった。しかし直後の9月3日に突然の呼吸困難と共に右気胸が再発し胸腔ドレーンを再挿入した。陰圧持続吸引を続けたが再び1カ月以上高度なリークが続き、さらに9月27日には左気胸も合併し、結果的に計4回の胸腔ドレーン挿入を要した。これらのことから高度な呼吸不全が改善せず人工呼吸器管理が続いたが、延べ140日間に及ぶ胸腔ドレーナージにより両側気胸は改善し、それに並行して10月22日に人工呼吸器も離脱し得た。11月以降の胸部CTでは嚢胞の増大は認めず、以後血清 KL-6 値も500以下と正常である。

治療開始から1年以上経過した現在は画像上広範な嚢胞性病変を認めるものの進行はない。徐々に経口食事摂取量がふえ体重は入院時と比べ10 kg 増加し38 kg となった。長期の臥床と極度の低栄養状態のため全身の筋力低下が著しかったが、呼吸療法、運動療法によるリハビリの継続で歩行可能となった。2002年5月13日に気管切開部を閉じ、経鼻カニューラでの酸素吸入 (安静時; 0.75 l/分, 労作時; 1.5 l/分) を開始した。酸素吸入下で安静時の動脈血酸素分圧は62.7 Torr と低値で、酸素吸入継続を要するため、在宅酸素を導入して6月17日に退院となった。PZA, LVFX, ethionamide の3剤で結核治療続行中である。

考 察

ARDS, 多発性の巨大肺嚢胞、難治性両側気胸を合併した若年者の多剤耐性重症肺結核症例を報告した。

本症例は、入院時の喀痰検体から小川培地を用いた1濃度法により薬剤感受性試験を施行した結果、INH, RFP, EB に耐性をもつ多剤耐性結核であった。結核療法研究協議会は全国78施設で行った共同研究の結果から、初回治療例における INH, RFP 両剤耐性結核菌の頻度は

1992年の0.14%に対し1997年は0.8%に増加していると報告している¹⁾。感受性試験の濃度基準と方法が変更されていることを考慮しても多剤耐性結核の増加が予測される。また多剤耐性結核による集団感染事例も報告されている²⁾。感染性があり難治性である多剤耐性菌の発現を予防するために、医療機関と行政との連携を深め初回治療を徹底するとともに個々の生活環境を把握し結核対策をすすめていくことが必至であろう。

今回は多剤耐性結核であったが、初回治療でもあり治療開始3カ月後には喀痰からの結核菌は陰性化した。しかし治療経過中に多発性嚢胞が形成され、各々の嚢胞は結核菌陰性化後も徐々に増大し径4~8 cmに及んだ。また同時にKL-6の高値が続いた。びまん性に嚢胞状変化を伴う肺疾患の鑑別診断として肺気腫、気管支拡張症、好酸球性肉芽腫症、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、肺嚢胞症(感染性)などがあげられる。肺気腫は $\alpha 1$ アンチトリプシンが正常であり年齢や急激な進行性を考慮すると否定的であった。気管支拡張症は気管支拡張所見がないこと、好酸球性肉芽腫症は結節影や間質影を認めないこと、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症は無数に散在する径1.0 cm以下の小嚢胞を典型像とすることなどから、いずれも画像上否定的と考えられた。以上より本例における嚢胞は結核感染により形成されたと考えられるが、肺結核において治療経過中にびまん性に嚢胞状変化をきたした症例報告はない。ARDSが発症要因となった可能性や長期間の人工呼吸器管理による影響も否定できず、嚢胞形成の機序は明らかではない。また結核菌陰性化後も増大し続けた原因も不明である。カリニ肺炎における嚢胞形成の機序として微小な肉芽腫や結節形成によって細気管支に一種のcheck-valveが形成され気腫化が起これと考えられており、その嚢胞周辺の肺組織の壊死、崩壊が関与し嚢胞の増大が起これと報告されている³⁾。嚢胞を形成したカリニ肺炎において上昇する血清KL-6⁴⁾が本症例においても高値を示したことから、類似の機序で嚢胞が形成されているのかもしれない。しかし障害され過形成したII型肺胞上皮細胞に強く発現する血清KL-6は肺結核でも上昇することが報告されており⁵⁾、嚢胞形成の機序や血清KL-6上昇との明らかな関連は不明であり今後の究明が望まれる。

現在ARDSの治療法として、人工呼吸器管理によって起こる肺傷害(ventilator-induced lung injury; VILI)を防ぐ有効な呼吸管理法が報告されている。VILIの重要な発生機序は肺胞の過伸展や呼吸終末時の肺胞虚脱・再開の繰り返しである。従来まで標準とされていた1回換気量(10~15 ml/kg)では、伸展しやすい正常な肺胞に換気が集中し過伸展による肺傷害を受ける。そのため1回換気量を低く保ち(6~10 ml/kg)、呼吸終末でも肺胞

を開存した状態に保つため十分なpositive end-expiratory pressure (PEEP)をかけることが有効であると報告されている^{6)~8)}。本症例においても、1回換気量8 ml/kg、最高PEEP値15 cmH₂O、最大気道内圧を30 cmH₂O以下として呼吸管理を行ったところ、ARDSは改善し、急性期にはVILIは生じなかった。

本症例はとくに基礎疾患を有さない若年者に発症した重症肺結核であり、また多剤耐性結核菌の感染経路は不明であった。若年者結核の発症要因として独居、生活不規則、過労、健康管理不十分、患者側の受診遅延が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。栄養障害は肺結核の発病や伸展と深く関連する⁹⁾。また不特定多数の人が集まる酒場での結核集団感染の事例では、アルコール多飲、生活不規則、偏った食生活が結核発症と深く関わっていたと報告している¹¹⁾。本症例は低年齢からの喫煙歴があり17歳時より独居、1日1食少量のみの食事しかとらず、深夜飲食店で勤務し不規則な生活を続けていた。また健康診断は受けておらずシンナーや麻薬使用歴もあり、健康への無関心もうかがわれた。来院時の高度なういそう状態からも栄養障害が重症化の大きな要因になっていたとも考えられる。社会生活を送っているにもかかわらず歩行不可能になるまで医療機関を受診していないことから職場、友人、家族など周囲の無関心も予測された。独居生活者や深夜飲食店など不規則な仕事に従事する者に対して定期健康診断の徹底、栄養指導、健康教育など具体的な対策を講じることが結核予防対策を考える上でも重要であろう。

文 献

- 1) 入院時薬剤耐性に関する研究。結核療法研究協議会平成11年度療研研究報告書。1999; 1-7.
- 2) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例。結核。1999; 74: 549-553.
- 3) Sandhu JS, Goodman PC: Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patient with AIDS. Radiology. 1989; 173: 33-35.
- 4) 大南論史, 林 俊成, 吉井千春, 他: 巨大嚢胞を合併し、血清KL-6異常高値を示したニューモシスチス・カリニ肺炎の1例。日呼吸会誌。2001; 39: 966-972.
- 5) 下窪 徹: 肺結核患者における血清KL-6, SP-D濃度に関する臨床的検討。日胸。2000; 59: 198-202.
- 6) 近藤康博, 谷口博之: 人工呼吸管理 肺保護戦略を中心に。呼と循。2000; 48: 79-84.
- 7) 寺嶋 毅: 急性呼吸窮迫症候群(ARDS) 予後改善に期待しうる治療法。呼と循。1999; 47: 1143-1147.
- 8) 谷垣俊守: 急性呼吸促迫症候群(ARDS) 病態生理と治療を中心に。呼と循。2000; 48: 1259-1263.
- 9) 三上理一郎: 臨床免疫学的にみた結核発病の要因。結核。1984; 59: 39-63.
- 10) 柏木秀雄, 伊部敏雄, 高橋好夫, 他: 最近の若年者結

核の現状 (第2報) — 重症例の検討 —. 治療. 1995; 77: 1917-1923.

11) 石島英昭, 鬼塚黎子: 2つの酒場を舞台にした肺結核集団発生の事例. 結核. 1997; 72: 623-628.

Case Report

A CASE OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB) IN YOUNG FEMALE
COMPLICATED WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND
DEVELOPING MULTIPLE GIANT CYSTS AND PNEUMOTHORAX IN BOTH LUNG

Yuko ITO, Noritaka YAMADA, Kunihiko GOTO, Takayuki ANDO,
Kenji OGAWA, and Masao TANO

Abstract A 20-year-old woman was admitted to our hospital because of cough and dyspnea in April 2001. On admission, laboratory data showed positive inflammatory signs. A chest roentgenogram revealed infiltrated shadow in the bilateral lung fields. Sputum smear examination showed acid-fast bacilli identified as *Mycobacterium tuberculosis* by DNA-DNA PCR method. Four days after admission, she had an acute respiratory distress syndrome (ARDS) and serious liver dysfunction. Moreover, drug sensitivity test revealed that this case was multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), and she was treated with sensitive anti-tuberculous drugs (PZA, SM, LVFX). Three months later, her sputa converted to negative for tubercle bacillus, however, a chest computed tomogram (CT) revealed multiple giant cysts in the bilateral lung fields, which developed during treatment. Pneumothorax of

both sides was repeatedly observed, and it was difficult to treat. At present (1 year after admission), multiple giant cysts stopped its progression and treatment for tuberculosis is being continued.

Key words: Young adult, Multidrug-resistant tuberculosis, ARDS, Cystic change, Pneumothorax

Department of Respiratory Diseases, National Higashi-Nagoya Hospital

Correspondence to: Yuko Ito, Department of Respiratory Diseases, National Higashi-Nagoya Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465-8620 Japan.