

## 肺結核に伴った肺血栓塞栓症

<sup>1</sup>駒崎 義利   <sup>2</sup>榊原 ゆみ   <sup>1</sup>坂下 博之   <sup>1</sup>宮崎 泰成  
<sup>1</sup>稲瀬 直彦

**要旨**：2007年1月から2009年10月までに当院に入院した肺結核患者77例中、肺血栓塞栓症（PTE）または深部静脈血栓症（DVT）を合併したのは3例（3.9%）であった。症例1は80歳男性。肺結核入院時、D-dimer高値のため施行した造影CTでPTEと診断された。症例2は39歳男性。結核治療開始後も高熱が持続し、臥床しがちであった。入院時よりD-dimerは高値であったが経過中さらに上昇し、左下腿の浮腫を認めた。下肢静脈エコーで左総腸骨静脈から下腿まで血栓性塞栓を認め、DVTと診断された。下大静脈（IVC）フィルターの留置を要した。症例3は69歳女性。入院時D-dimer高値、右下肢の浮腫があり、造影CTを施行しPTEおよびDVTと診断された。消化管出血合併のため一時抗凝固療法を中止し、IVCフィルターの留置を要した。いずれの症例も呼吸困難を認めず、1例を除いて安静時の低酸素血症も認めなかった。肺結核において呼吸困難の有無にかかわらず全例でD-dimerを測定することがPTEの早期診断に寄与することが示唆された。

**キーワード**：活動性肺結核、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、D-dimer

### はじめに

静脈血栓症のリスクとして感染が知られているが、結核と静脈血栓症の関連についての報告は少ない。感染症は、Virchow3徴（血流のうっ滞、静脈壁の損傷、凝固能亢進）のうち凝固能亢進を引き起こすことで静脈血栓のリスクを高めるとされているが、その他の要因として脱水、全身状態不良による長期臥床も静脈血栓のリスクとなる<sup>1)</sup>。今回、われわれは、2007年1月から2009年10月までの入院患者77例に対して、肺血栓塞栓症（PTE）または深部静脈血栓症（DVT）を合併した肺結核3例を検討したので報告する。

### 症 例

〔症例1：80歳，男性，学会分類rII2〕

主 訴：発熱，食欲不振。

既往歴：60歳，糖尿病。77歳，早期胃癌（EMR後）。

生活歴：喫煙歴10本/日×60年。飲酒歴焼酎1合/日×60年。

内服薬：glimepiride 3 mg/日，pioglitazone hydrochloride 3 mg/日。

現病歴：2009年2月初旬，発熱，食欲不振が出現。近医にて右上肺野に浸潤影，空洞影を指摘された。2月下旬，喀痰にて抗酸菌塗抹Gaffky5号であり，当院入院となった。

入院時身体所見：身長150 cm，体重41 kg，BMI 18.2 kg/m<sup>2</sup>，体温36.3℃，血圧151/85 mmHg，脈拍81/min，SpO<sub>2</sub> 97%（R.A）。右上肺背側にcoarse crackleを聴取する。腹部に異常なし。四肢に浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査：血小板数18.8×10<sup>4</sup>/μl，PT-INR 1.33，APTT 32.5s，Fbg 369 mg/dl，ESR 83 mm（1 h値），CRP 7.1 mg/dl，FDP 82.1 μg/ml，D-dimer 71.25 μg/ml，Alb 3.3 g/dl，BUN 30 mg/dl，Cre 1.42 mg/dl，Glu 319 mg/dl，HbA1c 8.9%。動脈血ガス分析：pH 7.488，PaCO<sub>2</sub> 31.6 Torr，PaO<sub>2</sub> 67.4 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.7 mmol/L。喀痰検査：抗酸菌塗抹Gaffky5号，液体培養9日陽性。

心電図：洞調律で電気軸，P，QRS，T波は正常範囲，PR，QTc時間も正常範囲内で一定であった。

<sup>1</sup>東京医科歯科大学呼吸器内科，<sup>2</sup>東芝病院呼吸器科

連絡先：駒崎義利，東京医科歯科大学呼吸器内科，〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45（E-mail: ykomazaki.pulm@tmd.ac.jp）  
（Received 2 Dec. 2010/Accepted 1 Mar. 2011）

画像所見：入院時の胸部X線では右上肺に広範な浸潤影を認め (Fig. 1-a)、胸部造影CTでは左右肺動脈および右下肺動脈本幹と右A<sup>6</sup>にfilling defectを認めた (Fig. 1-b)。

入院経過：肺結核入院時、同時にPTE合併が判明、DVTは認めなかった。肺結核に対して、HRE [isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB)] 3剤で治療を開始した。肺血栓塞栓症に対しては、入院後よりheparinの点滴静注を開始し、warfarinへ切り替えたが、D-dimerは速やかに低下を認めた。warfarinは6カ月後に中止したが再発を認めず経過している。

[症例2：39歳，男性，学会分類bⅡ3]

主 訴：咳嗽，全身倦怠感，体重減少。

既往歴：36歳，蜂窩織炎，糖尿病。

生活歴：喫煙歴20～30本/日×19年，大酒家。



Fig. 1-a

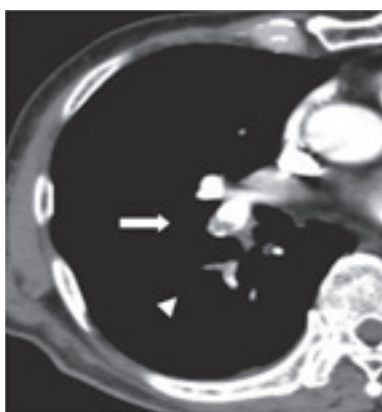


Fig. 1-b

**Fig. 1-a** Chest radiograph of case 1 shows infiltrate in the right upper lung field.

**Fig. 1-b** Chest enhanced CT scan (mediastinal window) of case 1 shows filling defect in the right descending pulmonary arteries (arrow) and A<sup>6</sup> (arrow head).

内服薬：glimepiride 2 mg/日，pioglitazone hydrochloride 750 mg/日。

現病歴：2008年4月から咳嗽，全身倦怠感，体重減少が出現。6月下旬，両肺野に浸潤影を指摘された。抗酸菌塗抹蛍光法3+であり，当院加療目的に入院となった。

入院時身体所見：身長172.2 cm，体重56.2 kg，BMI 18.95 kg/m<sup>2</sup>，体温36.7℃，血圧99/68 mmHg，脈拍115/分，SpO<sub>2</sub> 95% (R.A)。胸・腹部に異常なし。両側下腿に浮腫を認める。

入院時検査所見：血液検査：血小板数35.1×10<sup>4</sup>/μl，PT-INR 1.14，APTT 29s，Fbg 440 mg/dl，ESR 104 mm (1h値)，CRP 11.71 mg/dl，TP 5.9 g/dl，Alb 2.1 g/dl，BUN 19 mg/dl，Cre 1.23 mg/dl，Na 125 mEq/l，Cl 91 mEq/l，Glu 408 mg/dl，HbA1C 13%。動脈血ガス分析：pH 7.423，PaCO<sub>2</sub> 39.2 Torr，PaO<sub>2</sub> 80.5 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.1 mmol/L。12病日にFDP 22.9 μg/ml，D-dimer 19.79 μg/ml。

心電図：洞調律で電気軸，P，QRS，T波も正常範囲，PR，QTc時間も正常範囲内で一定であった。心エコー：軽度MRを認めるものの，右心負荷を認めず，正常範囲内の所見であった。

画像所見：入院時の胸部X線では，右上下肺野および左中肺野に浸潤影を認めた (Fig. 2-a)。

入院経過：肺結核に対しては，入院時よりHRZE [INH, RFP, pyrazinamide (PZA), EB] 4剤を開始した。肝障害，皮疹等抗結核薬の副作用は認めなかったが，弛張熱が続き慢性炎症による消耗，呼吸困難が増強したため36病日よりプレドニゾロン40 mg/日を開始した。結核菌は薬剤感受性菌であり，喀痰培養は42病日より陰性化した。入院当初，D-dimerの高値は結核感染によるものと考えていたが，入院経過中，D-dimerのさらなる上昇，59病日より左膝窩以下末梢の著明な浮腫，呼吸困難の増悪を認めたため，DVTおよびPTEを疑った。63病日に施行した下肢血管エコーでは，下大静脈下端から左膝窩静脈まで血栓を認めた (Fig. 2-b)。腎機能障害が進行したため，造影CTは施行できなかった。入院後59日目より，弾性ストッキングとheparinを開始した。下大静脈下端まで血栓を認めたため，入院後64日目より下大静脈フィルターを留置し，heparin量はAPTTを指標とし調整した。その後，warfarinを6 mg/日より開始し，PT-INR値を参考に調整したが，warfarinの量が定常状態になったところで下大静脈フィルターを抜去した。RFPとの相互作用のためwarfarinは10 mg/日の投与でもPT-INR 1.81にとどまった。

[症例3：69歳，女性，学会分類bⅢ3]

主 訴：発熱。

既往歴：高血圧，糖尿病。

現病歴：2005年サルコイドーシス疑いにてPSL5 mg/

日が開始され、以後増減を繰り返し経過した。2009年4月PSL 10 mg/日で微熱が出現し、5月サルコイドーシス増悪と診断されPSL 25 mg/日に増量された。一時解熱したが再度発熱が持続し、粟粒結核と診断され、当院転院となった。

入院時身体所見：身長147.7 cm、体重53.5 kg、BMI 25.5 kg/m<sup>2</sup>、体温36.5°C、血圧120/74 mmHg、脈拍76/分、SpO<sub>2</sub> 98% (R.A)。胸腹部に異常なし。右下肢に浮腫あり。

入院時検査所見：血液検査：血小板数 $14.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、PT-INR 1.23、APTT 24s、Fbg 373 mg/dl、ESR 67 mm (1h値)、CRP 16.9 mg/dl、Hb 9.4 g/dl、TP 5.3 g/dl、Alb 2.2 g/dl、Glu 270 mg/dl、HbA1c 6.6%。動脈血ガス分析：pH 7.38、PaCO<sub>2</sub> 33.8 Torr、PaO<sub>2</sub> 82.1 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.5 mmol/L。喀痰検査：抗酸菌塗抹陰性、PCR-Tb陽性、液体培養



Fig. 2-a

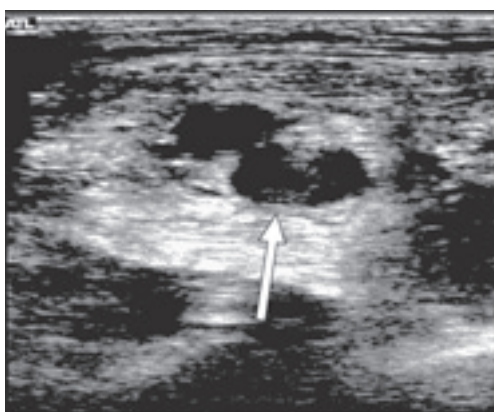


Fig. 2-b

**Fig. 2-a** Chest radiograph of case 2 shows infiltrates in the right upper, right lower, and left middle lung fields.

**Fig. 2-b** Lower limb ultrasonograph of case 2 shows the isoechoic thrombosis (arrow) from IVC to left popliteal vein.

24日陽性。入院7日前のD-dimer 39.82 μg/ml。

心電図：洞調律で電気軸、P、QRS波は正常範囲、V1-4に陰性T波、V2、3にhigh voltageを認め、PR、QTc時間は正常範囲内で一定であった。

画像所見：入院時胸部X線は、両側全肺野に粒状影を認め、右上肺は一部、癒合傾向となっていた (Fig. 3-a)。胸部造影CTでは、右上下肺動脈および右A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>にfilling defectを認めた (Fig. 3-b)。なおSVC内の陰影はfilling defectではなくartifactであった。下肢造影CTでは、右浅大腿静脈から右膝窩静脈まで血栓を認めた (Fig. 3-c)。

入院経過：入院時より肺結核にPTEとDVTの合併と診断した。治療としてHRZE 4剤を開始したが、PTEおよびDVTに対しては、heparinを併用した。入院後5日目に消化管出血を併発し、heparinを中止した。heparin投与にて、速やかにD-dimer値が低下したが、中止後は再上昇を認めた。22病日からheparinを再開し、28病日から2週間下大静脈フィルターを留置した。その後、warfarinへ切り替え退院した。2010年5月現在、warfarin継続中であるがD-dimer 1.87 μg/ml、下肢エコーにて血栓の残存を認めている。

## 考 察

肺結核とDVT、PTEなどの血栓塞栓症の合併頻度は0.6%~3.4%と報告され<sup>2)3)</sup>、無症候性の血栓塞栓症を含めると約10%とされている<sup>4)</sup>。当院での頻度も3.8%と同等の結果であった。

感染症はPTE、DVTの危険因子の1つとして挙げられており<sup>1)</sup>、感染症による局所への浸潤、静脈の圧排、hypercoagulationが血栓塞栓症の危険因子とされている<sup>5)</sup>。また結核患者においては、全身状態の悪化に伴い、脱水や長期臥床などの危険因子も加わる。炎症反応、血行動態の変化、hypercoagulable stateの関連についてはRobsonらによって報告されている<sup>4)</sup>。すなわち、血漿中のフィブリノーゲン上昇とATⅢの減少と伴って線溶亢進そして反応性の血小板増加は肺結核の進展の際によく認められる。また、肺結核患者において、DVTを合併している場合、血漿中の血小板、FDP、tPA、PAIが有意に上昇を認めるとい報告もある<sup>4)</sup>。

肺結核患者のDVT、PTEは治療開始初期が多く、特に1カ月以内、その3分の1は最初の1週以内に生じやすい<sup>2)3)</sup>。当院に入院した肺結核患者は77人で、PTEまたはDVTを合併した肺結核患者は3人であったが、うち2例は入院時にPTE、DVTの診断に至った。当院では入院時にルーチン検査としてFDPを測定しておりD-dimerはFDPがcut off値以上のときに測定していたが、発見動機は3例ともFDP、D-dimer高値であった。

一般にDVT、PTEの診断においてD-dimerの有用性は



Fig. 3-a

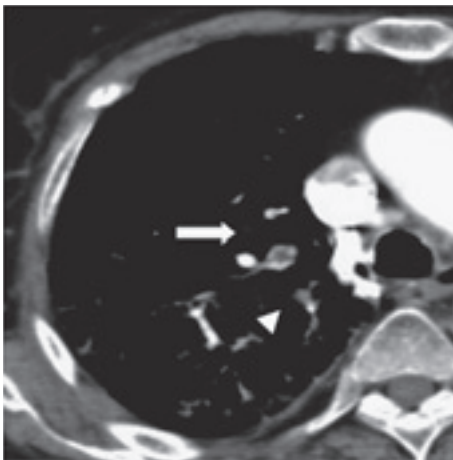


Fig. 3-b

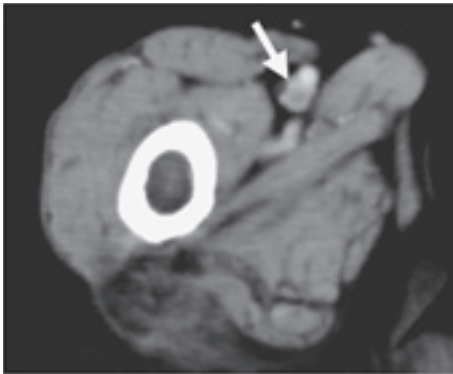


Fig. 3-c

**Fig. 3-a** Chest radiograph of case 3 shows small nodular opacities in both lungs.

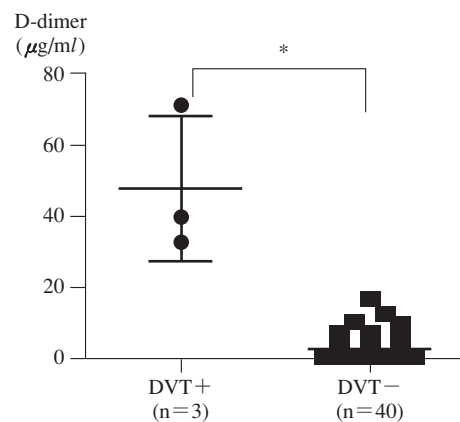
**Fig. 3-b** Chest enhanced CT scan (mediastinal window) of case 3 shows filling defects in the right A<sup>1</sup> (arrow) and A<sup>2</sup> (arrow head). The shadow in SVC is artifact.

**Fig. 3-c** Lower limb enhanced CT scan of case 3 shows filling defects (arrow) from the right femoral vein to popliteal vein.

高く、DVTにおける感度/特異度はそれぞれ78~96%/38~83%、PTEにおける感度/特異度はそれぞれ、78~95%/36~74%と報告されている<sup>6)7)</sup>。D-dimerの測定法として日本ではラテックス法が頻用されているが<sup>1)</sup>、ラテックス法による感度/特異度は、DVTで86%/61%、であり、PTEで89%/45%と報告されている<sup>7)</sup>。ガイドラインにおいても、DVTやPTEを疑った場合に行う検査としてD-dimerはclass Iに位置づけられている。参考までに今回DVTを合併した3例と同時期のDVT非合併40例のD-dimerの平均値は43.6±25.9 μg/mlと2.7±3.7 μg/mlであり、2群間に有意差を認めた (Fig. 4)。

今回3例全例に糖尿病の既往を認めた。検索した範囲で、糖尿病とD-dimer高値の関連を証明した文献は認められなかった。しかしながら、2型糖尿病患者のアルブミン排泄率とD-dimerが相関している報告があり<sup>8)</sup>、アルブミン排泄率が20 μg/min以下を正常、20~200 μg/minを微量アルブミン尿として2型糖尿病患者を群別した場合、後者においてD-dimerと相関がみられたというものであった。今回はDVT非合併例74例中27例が糖尿病であり、その27例中17人においてD-dimerが測定されていた。糖尿病+/DVT-のD-dimer平均値は3.3 μg/ml (n=17)、糖尿病-/DVT-のD-dimer平均値は2.7 μg/ml (n=23)であり、この両者の平均値には統計学的有意差を認めなかった。一方、提示した3症例と糖尿病+/DVT-のD-dimer平均値は統計学的有意差を認めた。以上よりD-dimerの上昇が糖尿病によるものとは考えにくいと思われた。

抗結核薬として3例ともRFPを使用し、経口抗凝固薬としてwarfarinを使用した。RFPはチトクロームP-450を誘導するため、多くの薬物代謝に影響を与える。warfarinはチトクロームP-450で代謝されるためRFPと相互作用で作用減弱をきたし定常投与量の倍以上に増やす必要が



**Fig. 4** D-dimer in patients with DVT (DVT+, n=3) and without DVT (DVT-, n=40).

\*: P<0.001. The mean of D-dimer in DVT+ is higher than in DVT- (p<0.001).

あることが多いとされるが<sup>9)</sup>、今回の3例についても同様であった。

DVTおよびPTEの治療に関して、今回の症例のうち2人に非永久留置型下大静脈フィルターを留置した。非永久留置型下大静脈フィルターの独立した適応は欧米でもいまだ確立しておらず永久留置型下大静脈フィルターの適応に準ずると考えられている<sup>1)</sup>。2008年度合同研究班報告によると永久留置型下大静脈フィルターの適応のうち、数週間の間、急性血栓塞栓症が予防できればよい病態が非永久留置型下大静脈フィルターの適応class IIaとされている<sup>1)</sup>。今回の非永久留置型下大静脈フィルターを使用した2例は静脈血栓塞栓症を有し、下大静脈下端まで血栓を認めた症例であった。静脈血栓塞栓症を有する症例のうち骨盤腔内・下大静脈領域の静脈血栓症であり、結核感染が改善してくるまでの間（数週間程度）、急性血栓塞栓症が予防できればよい病態と考えられ、非永久留置型下大静脈フィルターの適応class IIaであったと考えられた。

#### ま と め

PTE, DVTを合併した肺結核の3例を経験した。いずれの症例も呼吸困難を認めず、1例を除いて安静時の低酸素血症も認めなかった。肺結核患者において呼吸困難の有無にかかわらず全例でFDP, D-dimerを測定することは血栓塞栓症の診断に有用と考えられた。

本論文の要旨は第85回日本結核病学会総会（2010年5月20日、京都）で発表した。

#### 文 献

- 1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009年改訂版). Medical front international Limited, 東京, 2009.
- 2) White NW: Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet*. 1989; 2: 434-435.
- 3) Ambrosetti M, Ferrarese M, Codecasa L, et al.: Incidence of venous thrombolism in tuberculosis patients. *Respiration*. 2006; 73: 396-397.
- 4) Robson SC, White NW, Aronson I, et al.: Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol*. 1996; 93: 943-949.
- 5) Goncalves IM, Alves DC, Carvalho A, et al.: Tuberculosis and venous thromboembolism: a case series. *Case Journal*. 2009; 2: 9333.
- 6) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al.: D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 589-602.
- 7) Siragusa S: D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2006; 1: 59-66.
- 8) Wakabayashi I, Masuda H: Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 27: 29-35.
- 9) 日本結核病学会: 「結核診療ガイドライン」, 第2版, 南江堂, 東京, 2009, 85-86.

## Case Report

## PULMONARY THROMBOEMBOLISM WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>Yoshitoshi KOMAZAKI, <sup>2</sup>Yumi SAKAKIBARA, <sup>1</sup>Hiroyuki SAKASHITA,  
<sup>1</sup>Yasunari MIYAZAKI, and <sup>1</sup>Naohiko INASE

**Abstract** Out of 77 patients who were admitted to our hospital because of pulmonary tuberculosis from January 2007 to October 2009, 3 patients (3.9%) suffered from pulmonary thrombotic embolism (PTE) and/or deep venous thrombosis (DVT).

Case 1: An 80-year-old male with elevated D-dimer was diagnosed with PTE on the basis of an enhanced chest CT showing filling defects in the bilateral pulmonary arteries. Case 2: A 39-year-old male presented with prolonged high-grade fever even after administration of anti-tuberculosis drugs and complained of weakness. His D-dimer was high on admission and became still higher; then, edema was found on his left lower limb, and he was diagnosed with DVT on the basis of lower limb ultrasonography showing isoechoic thrombosis from the IVC to the left popliteal vein. An IVC filter was needed to treat his lesion. Case 3: A 69-year-old female with elevated D-dimer and edema on the right lower limb was diagnosed with PTE and DVT on the basis of chest CT findings.

Since anti-coagulation therapy could not be continued due to intestinal bleeding, an IVC filter was placed. All 3 cases presented with no dyspnea and two of the three cases showed no hypoxemia. Even in cases of pulmonary tuberculosis without dyspnea, D-dimer seems to be useful for the early diagnosis of thromboembolism.

**Key words** : Active pulmonary tuberculosis, Pulmonary thromboembolism, Deep venous thrombosis, D-dimer

<sup>1</sup>Department of Integrated Pulmology, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Toshiba Hospital

Correspondence to: Yoshitoshi Komazaki, Department of Integrated Pulmology, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519 Japan.  
(E-mail: ykomazaki.pulm@tmd.ac.jp)