

第88回総会シンポジウム

II. 結核重症例, 合併症重症例における治療, 管理の進歩

座長 1木村 弘 2今泉 和良

キーワード: 粟粒結核, 重症結核, 真菌感染, COPD, 間質性肺炎

シンポジスト:

1. 粟粒結核症例の治療と管理

大島信治 (国立病院機構東京病院喘息・アレルギーセンター)

2. 重症肺結核症例の治療と管理

林 悠太 (国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科)

3. 真菌感染症合併症の治療と管理

渡辺 哲 (千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部, 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野)

4. COPD, 間質性肺炎合併結核の治療と管理

玉置伸二 (国立病院機構奈良医療センター内科)

近年, わが国の結核治療の現場では, 重症結核や重い合併症で治療に難渋する症例が増加し大きな問題になっている。新たに発生する結核患者の約5%が1年以内に死亡するという統計もあり, もはや結核は診断さえすれば治る病気とは言えない (結核診療ガイドライン改訂第2版)。最近の結核の新規登録症例の約40%が菌塗抹陽性であり, 重症になるまで診断されない症例の増加も懸念されている。

こうした結核重症例や治療難渋症例の増加の背景にはいくつかのわが国の医療社会事情が関与している。ひとつは高齢結核患者の増加である。高齢結核患者は, 虚血性心疾患など循環器疾患, 慢性呼吸器疾患, 慢性腎臓病 (CKD) などの腎疾患等, 様々な合併症を有していることが多く, 重症化しやすい。呼吸器の合併症のみを考慮しても, 高齢者にはCOPD, 間質性肺炎など慢性の呼吸不全をきたす疾患が多く, 呼吸機能の悪化, 気道クリアランスの低下など, 結核を含めた呼吸器感染症難治化の

大きな要因となる。また高齢者結核は, 気管支拡張症や結核後遺症などの既存の胸部異常影を有することが多く, 抗酸菌感染のみでなく, 慢性肺アスペルギルス症などの真菌感染の合併や鑑別が問題となることがあり対応に難渋する。

もう一つは, 免疫不全を生じうる疾患の合併や強力な免疫抑制治療により結核発症あるいは重症化のリスクが高い患者群が形成されていることである。結核患者の20%近くに合併するとされる糖尿病をはじめ, 近年増加する慢性透析療法も, 結核発症, 難治化の大きなリスクである。また, 関節リウマチなどで導入されたTNF α 阻害剤をはじめとする生物学的製剤は, これまでにない非典型的かつ重症の結核の発症をきたすことがある。

最後にあげられるのは, 生活困窮者, 外国人労働者などいわゆる社会経済的弱者といわれる集団からの結核発症である。これらの人たちは, 定期的な健康診断の機会が乏しく, しばしば重症化した状態で発見される。栄養状態が悪いことも多く, 治療も不規則になりがちで, 難治化, 耐性結核菌出現の要因ともなる。

以上の背景の中, 現代の結核医療は従来とは事情の異なる新たな重症例, 合併症重症例の治療管理の諸問題に直面していると考えられる。本シンポジウムでは, 4名の結核治療エキスパートから結核重症例および重症合併症をもつ結核の治療, 管理に関する最新の知見と今後の課題についてお話しいただいた。最初に東京病院の大島先生から粟粒結核の治療と管理についてご講演いただき, 豊富な症例経験から粟粒結核の診断, 治療および予後規定因子に関する知見を中心にとまめていただいた。東名古屋病院の林先生からは, 非高齢者での重症結核症例の治療と管理について最新の知見を発表いただき, 結

¹ 奈良県立医科大学内科学第二講座 (呼吸器・アレルギー・血液内科), ² 藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科

連絡先: 今泉和良, 藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科, 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 (E-mail: jeanluc@fujita-hu.ac.jp)

(Received 18 Feb. 2014)

核死のリスクファクター、なかでも栄養状態との関連について興味深い講演をいただいた。また、重症合併症をもつ結核の管理という観点からは、千葉大学の渡辺先生から真菌感染合併結核の治療管理についてお話しいただき、特に慢性肺アスペルギルス症の合併について発症機序から診断治療の要諦まで幅広く講演いただいた。さらに、奈良医療センターの玉置先生から、高齢者に特

に多く認められる COPD、間質性肺炎合併結核の治療管理について講演いただき、画像診断の難しさや呼吸不全管理の重要性についてご教示いただいた。いずれのご講演も結核専門医ならではの示唆に富む内容であり、本シンポジウムでの議論が、今後ますます増加する重症結核や合併症を有する結核の治療管理の進歩への一助となることを期待する。

1. 粟粒結核症例の治療と管理

国立病院機構東京病院喘息・アレルギーセンター 大島 信治

はじめに

粟粒結核とは血行性播種性結核症で、細菌学的あるいは病理学的に、少なくとも2臓器以上に活動性結核病巣を認め、びまん性の粟粒大あるいはこれに近い大きさの結節性散布巣を有する。初感染に引き続きリンパ血行性に播種する早期蔓延型と、初感染の後、時間がたってから再燃し血行性に播種する晩期蔓延型に分けられる。なお、最近では既感染者が再度結核菌に感染し発病する外来性再感染発病の存在も指摘されている。侵される臓器は、肺、肝臓、脾臓が最も多いが、腎臓、骨髄、脳など全身にわたる。このように多くの臓器が侵されるため、診断の遅れが致命的ともなりかねない。つまり、早期発見が大切であるが、侵された臓器により症状が多様であるため早期診断が困難であることも事実である。2010年の統計では、598例の粟粒結核症例が登録された。これは人口10万人に対して0.47であり、肺外結核症の13.6%にあたる。結核罹患率が低下傾向であるわが国において肺外結核の占める割合は相対的に増加しているが、なかでも粟粒結核の割合はここ数年をみても上昇している。今後ますます進むと予測される高齢化社会、抗リウマチ薬や抗癌剤など新規薬剤による治療に伴う免疫抑制状態、HIV感染者の増加などが影響している可能性がある。

粟粒結核の症状および治療について

粟粒結核における症状は、過去の報告をみると発熱や呼吸器症状が多い。その他では食欲不振、倦怠感、体重減少等があげられるが、特徴的というよりもむしろ、一般的な症状が多く診断に難渋するケースがある (Table 1)^{1)~3)}。

検査所見としては肝機能障害、特にALP高値例が多く、特徴的といえる (Table 2)¹⁾²⁾。

粟粒結核の治療は、他の結核と特に大きな違いはない。感受性菌であれば肺結核と同様の治療でよい⁴⁾。報告によると中枢神経病変を合併する場合、治療期間延長が推奨される⁵⁾。

当院での経験に基づく予後規定因子について

粟粒結核を管理するうえで、予後を規定する因子が何かを把握することは非常に重要である。当院に入院した粟粒結核患者について予後規定因子を調べた。

過去に当院に入院した粟粒結核患者51例を対象に解析したところ、平均年齢64歳、死亡率25%、呼吸不全患者72%、免疫不全状態患者31%、血液培養による結核菌証明例25%であった (Table 3)。

年齢、性別、Performance Status Grade 4、呼吸不全、低栄養状態、免疫抑制患者にて多変量解析を行ったとこ

Table 1 Symptoms in patients with miliary tuberculosis

Symptom	Nagai ¹⁾ , 1998	Maartens ²⁾ , 1990	Kim ³⁾ , 1990
Fever and/or night sweats	97	96	89
Anorexia	26	92	78
Weight loss	14	92	66
Weakness or malaise	26	92	
Respiratory (cough, dyspnea, etc.)	53	72	55
GI (abdominal pain, nausea, etc.)	6	21	
Headache or central nervous system	19	25	5

All of the numbers recorded are percentages.

Table 2 Laboratory findings in patients with miliary tuberculosis

Laboratory finding	Nagai ¹⁾ , 1998	Maartens ²⁾ , 1990
Anemia		52
Hyponatremia		78
Elevated ALP	68	83
Elevated ESR > 50		68
Alb < 3.0	48	

Numbers are percentages.

Table 3 Clinical values in miliary TB patients (n = 51)

Characteristics (n = 51)	Values
Age, year	64.1 ± 18.8
Male/Female, n/n	29/22
Mortality, n (%)	13 (25.5)
PS, grades	3 ± 1
Hypoxia, n (%)	37 (72.5)
Immunosuppressive state, n (%) [steroid, Cy-A, anti-TNF, HIV]	16 (31.3)
Diabetes mellitus, n (%)	12 (23.5)
Alb, g/dl	2.5 ± 0.7
Peripheral lymphocyte counts, /mL	502.7 ± 300.4
ALP, IU/L	516.2 ± 417.6
CRP, mg/dL	8.9 ± 5.8
Positive blood culture for TB, n (%)	13 (25.5)

Table 4 Multivariate analysis of the factors associated with worse prognosis in miliary TB (n = 51)

Variables	Odds (95% ± CI)	P-value
Age	1.1 (1.0–1.2)	0.02
Male gender	25.6 (3.9–166.7)	0.0007
Hypoxia	15.6 (1.3–200.0)	0.03
Blood culture positive	8.8 (2.1–37.0)	0.003

**Data were calculated by Cox regression analysis, and adjusted with age, sex, PS grade ≥ 4, and hypoxia, alb < 2.2 g/dl, immunosuppressive state (steroid, CyA, anti-TNF, HIV-infection).

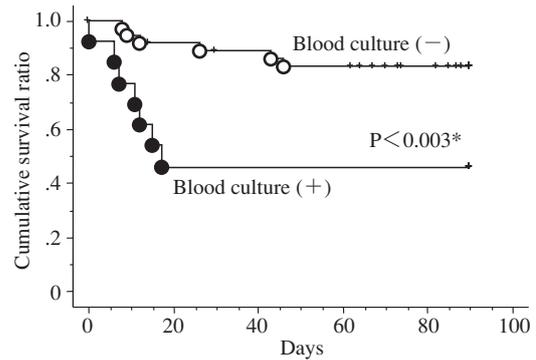
ろ、年齢、男性、呼吸不全、血液培養にて有意差が得られた (Table 4)。

血液培養陽性群と陰性群に分け生存曲線を描いたところ、血液培養陽性例の予後が有意に不良であり、入院20日以内に約半数が死亡していることがわかった (Fig. 1)。

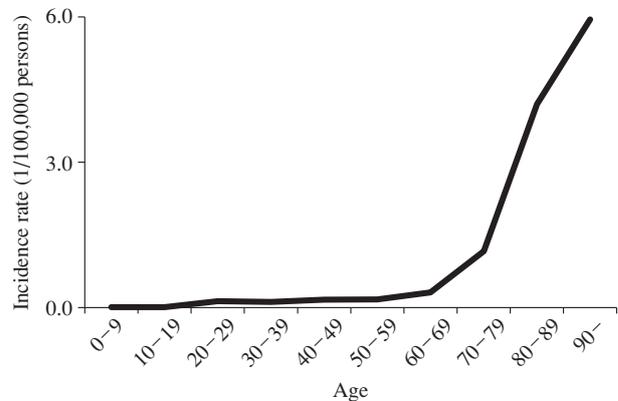
粟粒結核患者においてはこれらの予後不良因子を参考に嚴重な管理が必要と思われる。

おわりに

粟粒結核患者は高齢者ほど多いことが報告されている (Fig. 2)。結核罹患率は今後も低下していくことが予想されるが、高齢化社会が進むわが国においては相対的に粟粒結核患者の増加が懸念される。前述のように粟粒結核は特徴的な症状に乏しく、早期発見が難しいとも言わ

**Fig. 1** Kaplan-Meier survival curve regarding positive blood culture in miliary TB (n = 51)

*calculated by log-rank test

**Fig. 2** The incidence rate of miliary TB in 2011

れているが、高齢者疾患の鑑別に粟粒結核を念頭に置くことは全ての臨床医に要求される。

文 献

- 1) Nagai H, Kurashima A, Akagawa S, et al.: Clinical review of 74 cases with miliary tuberculosis. *Kekkaku*. 1998 ; 73 : 611-617.
- 2) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med*. 1990 ; 89 : 291.
- 3) Kim JH, Langston AA, Gallis HA: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis*. 1990 ; 12 : 583.
- 4) American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis*. 1986 ; 134 : 355.
- 5) Oktay MF, Topcu I, Senyigit A, et al.: Follow-up results in tuberculous cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol*. 2006 ; 120 : 129.

2. 重症肺結核症例の治療と管理

国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 林 悠太, 小川 賢二

はじめに

日本において結核罹患率は減少傾向であるが、高齢者結核が際立って多く死亡率が高いことが特徴である。当院においても結核病棟に入院する患者数は年々減少傾向にあるが、高齢者の入院患者数は横ばいであり、全体数の減少は65歳未満の非高齢者数の減少によると考えられる。一方で死亡患者数は増加傾向にあり、主として高齢者の死亡が増えているためであるが、65歳未満の非高齢者でも毎年2名以上の死亡がみられる。日本において高齢者結核が問題であることは論を俟たないが、高齢者では様々な要素が交絡してしまうこと、臨床現場で非高齢者の死亡は患者家族、医療スタッフともに心理的、社会的負担が大きいことより、今回重症肺結核症の治療と管理について非高齢者に対象を絞り、死亡例と生存退院例を比較検討した。また、実際の重症肺結核症例の死亡例、生存退院例を1例ずつ紹介した。

対象と方法

肺結核病巣を有し結核死に至った症例、日本結核病学会病型分類（学会分類）の広汎空洞型（第I型）や病巣の拡がり3（一側肺野面積を超えるもの）の症例、肺結核による呼吸不全、敗血症性ショックを合併した症例を重症肺結核症と定義した。当院結核病棟に入院し、非高齢者（65歳未満）、重症肺結核症例で2006年4月1日か

ら2012年3月31日までに結核死により死亡退院した13例（結核死群）と2009年4月1日から2012年3月31日までに生存退院した31例（生存退院群）を対象に患者背景、入院時全身状態、画像所見（学会分類）、血液・生化学検査、排菌量、薬剤感受性、治療薬剤、呼吸不全治療法、栄養管理法を診療録から後方視的に比較検討した。統計学的解析は、StatMate IV（アトムス、東京）を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意と判断した。

結果

結核死群の入院から死亡までの期間は 24.2 ± 22.2 日（1～72日）であり、同時期の非高齢者で結核外死6例の 54.5 ± 28.1 日（13～95日）と比較して、より短期間で死亡した。結核死の死因は、急速進展による呼吸不全が9例（69.2%）、衰弱が2例（15.4%）、気胸1例（7.7%）、心不全1例（7.7%）で、咯血死はみられなかった。患者背景のうち両群間で有意差がみられたのは、平均年齢が結核死群 55.7 ± 5.9 歳、生存退院群 50.9 ± 9.8 歳で結核死群のほうが非高齢者のなかでもより高齢であった。職業のない症例が結核死8例（61.5%）と生存退院9例（29.0%）であり、結核死群のほうが無職の割合が高かった。性別、Body mass index（BMI）、基礎疾患の有無、症状出現から受診までの期間（patient's delay）、受診から入院までの期間（doctor's delay）、住居の有無、同居者の有無に有意差はみられなかった（Table 1）。

Table 1 Comparison of clinical features between TB death group and survival group

	TB death (n=13)	Survival (n=31)	P value
Age mean, yr \pm SD	55.7 \pm 5.9	50.9 \pm 9.8	0.047 ^{a)}
Gender (M/F)	9/4	25/6	0.667 ^{b)}
Body mass index (kg/m ²)	17.3 \pm 2.2	17.4 \pm 2.4	0.805 ^{a)}
Underlying diseases	9 (69.2%)	22 (71.0%)	0.909 ^{b)}
Patient's delay (< 1 month/1-3 month/> 3 month/unknown)	3/3/3/4	8/8/13/2	0.595 ^{c)}
Doctor's delay (< 1 week/1-2 weeks/> 2 weeks)	9/3/1	27/1/3	0.228 ^{c)}
Homeless	4 (30.8%)	3 (9.7%)	0.081 ^{b)}
Live-alone	7 (53.8%)	15 (48.4%)	1 ^{b)}
Inoccupation	8 (61.5%)	9 (29.0%)	0.043 ^{b)}
Body temperature (°C)	38.8 \pm 1.4	38.6 \pm 1.0	0.603 ^{a)}
Disturbed consciousness	6 (46.2%)	2 (6.5%)	0.007 ^{b)}
Respiratory failure	10 (76.9%)	9 (29.0%)	0.010 ^{b)}
Movement (walk/wheelchair/bed)	0/5/8	21/7/3	< 0.001 ^{c)}
Dietary intake (impossible/< 50%/≥ 50%)	6/6/1	2/4/25	< 0.001 ^{c)}
Decubitus ulcer	4 (30.8%)	1 (3.2%)	0.009 ^{b)}

^{a)}Unpaired t test with Welch's correction, ^{b)}Fischer's exact test, ^{c)}Mann Whitney U test

入院時の全身状態で有意差がみられたものは、意識障害が結核死群の6例(46.2%)に対して生存退院群は2例(6.5%),呼吸不全を呈した症例が結核死群10例(76.9%)に対して生存退院群9例(29.0%),褥瘡を有する症例が結核死群4例(30.8%)に対して生存退院群1例(3.2%)であった。また、入院時の移動能力に関して、歩行できる状態で入院した症例は全例生存退院することができたが、車椅子、ベッド上レベルとADL(activities of daily living)が落ちるにつれて死亡退院する割合が増えた。食事摂取量に関しても同様に食事を経口摂取できなくなるにつれて死亡退院する症例の割合が増え、5割以上の摂取ができた症例26例中25例(96.2%)が生存退院できた(Table 1)。

画像所見の比較では、胸部X線による学会分類でみると、病巣の性状でI, II型の有空洞例の割合は有意差を認めないが、結核死群の13例中8例(61.5%)より、生存退院群31例中26例(83.9%)にやや多くみられた。病巣の拡がりに関しては、両群とも拡がり3が約9割を占

めており、両群間に差はみられなかった(Fig. 1)。

血液・生化学検査所見では、末梢血リンパ球数、赤血球数、血小板数、総コレステロール、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミンが結核死群において生存退院群と比べて有意に低値であった。白血球数、好中球数、CD4陽性リンパ球比率、CRP、LDHに関して両群間に有意差はみられなかった(Table 2)。

排菌状況、薬剤感受性は両群間に有意差を認めなかったが、標準治療を開始できた症例の割合は、結核死群が46.2%、生存退院群が87.1%と結核死群のほうが標準治療を行うことのできない症例割合が多くみられた。

入院時に呼吸不全を呈した症例は結核死群10例、生存退院群9例であった。入院時の酸素使用量はやや結核死群で多かったが、生存退院群に比し有意差はみられなかった。ステロイド使用についても両群間で差を認めず、使用した8例中5例が死亡した。食事摂取不能もしくは摂取量が5割未満の症例19例に行われた栄養管理法をみると、経管栄養が行われた2例中1例が死亡、高

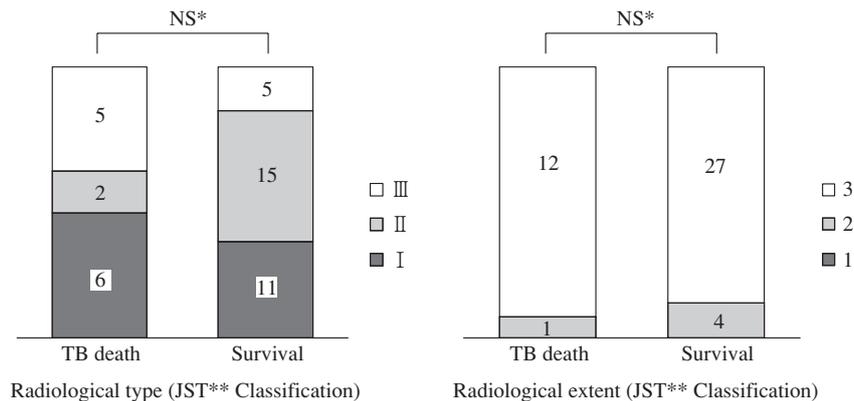


Fig. 1 Comparison of the radiological classification of pulmonary tuberculosis between TB death group and survival group.

*NS: not significant **Japanese Society for Tuberculosis

Table 2 Comparison of laboratory data between TB death group and survival group

	TB death (n=13)	Survival (n=31)	P value*
WBC (/mm ³)	9615±4761	10194±4307	0.696
Neut (/mm ³)	8898±4580	8596±3798	0.834
Lym (/mm ³)	498±357	983±641	0.001
CD4 (%)	54.2±15.0	45.4±13.8	0.087
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	365±3.5	417±57	0.035
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	22.2±13.1	41.4±17.9	0.001
CRP (mg/dl)	17.3±6.8	13.0±7.7	0.092
LDH (U/l)	383±226	278±126	0.113
T-chol (mg/dl)	98.0±41.3	129.2±36.0	0.017
ChE (U/l)	54.5±37.8	127.5±64.6	<0.001
TP (g/dl)	5.3±0.6	6.7±0.9	<0.001
ALB (g/dl)	1.7±0.4	2.4±0.5	<0.001

*Unpaired t test with Welch's correction

カロリー輸液が行われた8例中6例が死亡、末梢点滴のみが行われた症例は6例全例が死亡した。

考 察

国内外の報告より、結核による死亡のリスクファクターとして、年齢、HIV感染、多剤耐性結核、栄養不良、ADL低下、併存疾患、貧困、薬物使用などが知られている。本邦においては、HIVや多剤耐性結核、薬物使用症例の絶対数は多くないため、年齢、栄養状態、ADL、生活レベルが検討された報告が多い^{1)~3)}

当院における肺結核診療において、65歳未満の非高齢者で入院中に死に至る症例が毎年数名みられ、そのうち約7割が重症肺結核による結核死であった。結核死の内訳は急速進展による呼吸不全が主な原因であり、従来の報告¹⁾²⁾と同様に同時期の結核外死と比べてより入院早期に死亡した。

患者背景で有意差がみられたのは、年齢、職業の有無のみであった。両群共に入院時のbody mass index (BMI)は17台であり、著明な痩を認めたが有意差はみられなかった。結核死群は生存退院群より約5歳高齢であり、本検討は非高齢者のみの解析であるが、そのなかでも年齢がリスクファクターになりうると考えられた。症状出現から受診までの期間が判明している症例の3カ月以上の受診の遅れは結核死群が9例中3例(33.3%)、生存退院群が29例中13例(44.8%)と両群とも高率にみられ有意差を認めなかった。受診から診断までの期間は両群ともに9割以上が受診後2週間以内に診断がついており、従来の報告⁴⁾と同様に、本検討は重症結核を対象としているので診断は比較的容易であったと考えられた。社会的背景では、両群共に住所不定、無職、独居者の割合が多くみられ、これらは重症化のリスクと考えられるが、有意差を認めたのは非雇用者の割合のみで、結核死群のほうが生存退院群より多くみられた。なぜ死亡例に非雇用者が多いのかは不明だが、全身状態悪化により働くことができなくなった症例も含まれるためと考えられる。

入院時の身体所見、全身状態をみると、両群とも体温が38℃台で差がなかったが、意識障害、呼吸不全、褥瘡を有する症例の割合が有意に結核死群に多くみられた。入院時歩行可能であった21例は全例生存退院することができ、食事を5割以上経口摂取することができた症例は、26例中25例で生存退院することができた。これは日常臨床でわれわれがもっている印象(自分で歩くこと、食べることができる症例は無事退院できる)を裏付ける結果であった。今回の検討で重症肺結核症の定義に画像所見を含めたため、両群ともに病巣の拡がり3の症例が9割を占めており画像所見では有意差を認めず、画

像所見による学会分類では死亡予測できないものと考えられた。

血液検査をみると重症肺結核症例を対象としており、栄養の指標とされるリンパ球数、総コレステロール数、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミンが生存退院群においても正常値よりかなり低下していたにもかかわらず、結核死群ではさらに有意差をもって低値であった。今回の検討は後ろ向きで多変量解析を行っておらず、生命予後予測は出せていないが、これらのパラメータを用いて、入院時点における死亡予測がある程度可能と考えられた。

入院時に呼吸不全を呈した症例は死亡率が高く、呼吸不全に対してコルチコステロイドを使用した8例中5例が死亡したが、より状態の悪い症例に使われており、ステロイドの効果については不明であった。しかし、コルチコステロイド使用により全結核死亡リスクを17%軽減したとするメタアナリシス結果も報告されており⁵⁾、呼吸不全を伴う重症肺結核に対するステロイド使用の是非はさらなる検討を要する。

食事を経口摂取可能であった症例はほとんどが生存退院したが、食事摂取不良の症例に対して行われた栄養投与経路をみると、末梢点滴輸液のみ、高カロリー輸液、経管栄養の順に死亡率が高かった。経口摂取がすまない患者で消化機能に問題がない症例に対して、経管を使用してでも経腸栄養を行うことで予後が改善するのか、検討に値すると考えられた。

シンポジウムで提示した重症肺結核症例の死亡例、生存退院例を各1例まとめる。

〔症例提示1〕

54歳男性。2年前より咳を自覚。20XX年12月に一度咯血あり。翌年2月に再度咯血、咳悪化、発熱も出現し、家人のすすめで3月3日総合病院受診。呼吸不全認め、胸部X線にて空洞性病変、浸潤影あり。喀痰抗酸菌塗抹3+であり、強く肺結核が疑われたため、同日当院に紹介転院。入院時呼吸不全あり。意識障害あり(JCS I-3)、歩行不能、食事摂取量1割未満、褥瘡なし。胸部X線学会分類:b I 3 (Fig. 2 (a))。isoniazid (INH)、rifampicin (RFP)、ethambutol (EB)による治療を開始したが、第2病日より内服不能。methylprednisolone点滴静注併用したが、呼吸不全の進行あり、入院第5病日に気管内挿管・人工呼吸管理を要し、第6病日死亡。

〔症例例示2〕

48歳男性。20XX年2月中旬から発熱、咳、痰、左胸痛あり、2月26日救急病院受診。左気胸および両肺に空洞を伴う広汎な浸潤影を認めた。呼吸不全あり酸素投与、左気胸に対して胸腔ドレーン留置し、持続吸引で排液、気漏持続。喀痰より抗酸菌塗抹2+、TB PCR陽性のため、

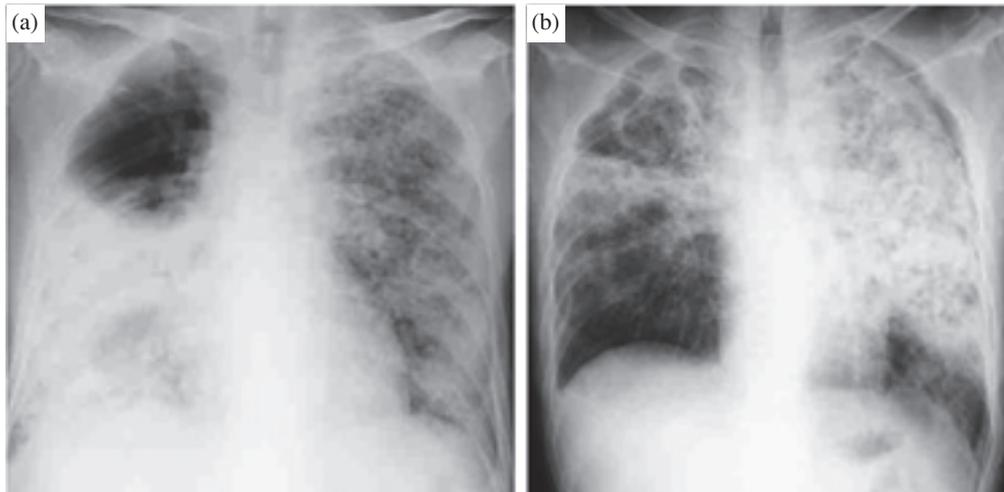


Fig. 2 Chest X-ray on admission. (a) TB death case. Chest X-ray showed cavity in right upper lobe and bilateral infiltration (*b* I3)*. (b) Survival case. Chest X-ray showed cavity in right upper lobe and bilateral infiltration (*b* II3)*

*Radiological type of JST (Japanese Society of Tuberculosis)

当院に3月1日紹介転院。入院時呼吸不全あり、意識障害なし、歩行不能、食事摂取1割程度、褥瘡なし。胸部X線学会分類：*b* II3、左気胸合併 (Fig. 2 (b))。全身状態、副作用のため標準治療を開始できず、減薬・休薬を要したがINH、ストレプトマイシン (SM)、レボフロキサシン (LVFX)、EB、RFPを使用し、3カ月かけて排菌陰性化。有漏性膿胸に対してendobronchial Watanabe spigot (EWS) による気管支充填術、フィブリン糊胸腔内注入を行い、気漏を減少させドレーン抜去。半年間の入院を経て、在宅酸素療法を導入し退院。

ま と め

非高齢者の入院時重症肺結核症例において結核死例と生存退院例を比較すると、患者背景では「高齢」「無職」が結核死例に多くみられ、全身状態では「意識障害」「呼吸不全」「ADL低下」「食事摂取低下」「褥瘡」が結核死のリスクと考えられた。検査所見では画像は予後予測には使用できず、血液検査では、「末梢血リンパ球数」「赤血球数」「血小板数」「総コレステロール」「コリンエス

テラーゼ」「総蛋白」「アルブミン」が死亡例で有意に低下しており、栄養状態との関連が強く示唆された。重症肺結核に対するステロイド、栄養管理法の位置づけが検討課題である。

文 献

- 1) 大瀬寛高, 齊藤武文, 渡辺定友, 他: 診断後1年以内に死亡した肺結核症例の臨床的検討. 結核. 1997; 72: 499-504.
- 2) 川崎 剛, 佐々木結花, 西村大樹, 他: 死亡退院した肺結核症例52例の検討. 結核. 2009; 84: 667-673.
- 3) 永田忍彦, 若松謙太郎, 岡村恭子, 他: 結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰および結核の長期予後の関係に関する前向き観察研究. 結核. 2011; 86: 453-457.
- 4) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他: 広汎空洞型 (*b* I3) 肺結核症例の臨床的検討. 結核. 2002; 77: 443-448.
- 5) Critchley JA, Young F, Orton L, et al.: Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 223-237.

3. 真菌感染症合併症の治療と管理

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部
千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

渡辺 哲, 亀井 克彦

深在性真菌症、とくに肺真菌症の原因となる病原真菌は室内・室外を問わず空中に浮遊しており、ヒトは日常これを吸入している。全身の免疫機能が正常で、気道の

局所防御機能も正常であれば肺真菌症に罹患することはほとんどない。なぜなら、呼吸によって気道内に入り込んだ真菌胞子は速やかに好中球やマクロファージなどに

殺菌・貪食され、あるいは分泌液などにより捕捉され気道線毛運動により気道から排除されてしまうからである¹⁾。気道の局所防御機能の低下、例えば上皮の障害、線毛運動の機能低下などが生じるような肺の基礎疾患を有する患者では、上記のような排除メカニズムに不全をきたしているため、全身的な免疫機能の低下が存在しなくても肺真菌症が成立しうる。最も典型的な病変が肺結核に伴う空洞である。空洞内部に侵入した真菌胞子が排除されることなく生存し成長すれば慢性肺アスペルギルス症（アスペルギローマや慢性壊死性肺アスペルギルス症）を発症することになる。

肺真菌症を起こす病原真菌として最も頻度が高いのが *Aspergillus fumigatus* である（図1）。本菌は環境中に遍在し、胞子を大量に形成するという特徴をもつ。またその胞子の大きさは数ミクロンであり、気流で容易に飛散する。もう一つの特徴として本菌がヒトの体温（あるいはそれ以上の温度）でも成長可能ということが挙げられる。これは深在性真菌症の原因菌としての必要条件であり、この能力を有していなければ体内で増殖することは不可能であり、感染症の原因菌とはなりえない。他の *Aspergillus* 属菌、例えば *A.niger*, *A.flavus*, *A.terreus* などともこのような「高温」での成長が可能であるため肺真菌症の原因となる。

わが国の人口10万人対の結核罹患率（新規登録結核患者数）は16.7と、米国（3.1）の5.4倍、オランダ（5.5）の3.0倍、オーストラリア（5.6）の3.0倍と依然として高い（英国は12と比較的わが国に近い）²⁾。また新登録時に空洞を有する割合は約32%である。空洞病変の存在は肺アスペルギルス症発症の危険因子であることは知られているが、空洞病変を有する結核患者の中から肺アスペルギルス症を発症する頻度を示したデータはきわめて少ない。1960年代に英国で調査されたものが存在する³⁾⁴⁾が、それによれば、径2.5 cm以上の遺残空洞を有する肺結核

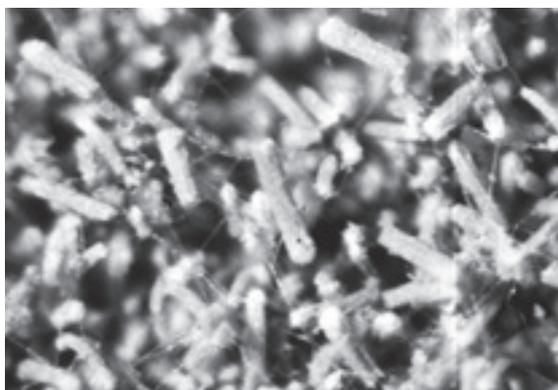


図1 ポテトデキストロース寒天平板培地上の *Aspergillus fumigatus*。長く伸びた分生子頭が観察される。

患者544人のうち1年後にアスペルギローマを合併していた患者は94人（17%）、4年後まで経過を追えた399人のうち88人（22%）であった。これらのデータを基に Denningらは肺結核患者に合併する慢性肺アスペルギルス症の推定発症率を算出している⁵⁾。それによれば、およそ結核に合併する慢性肺アスペルギルス症患者はわが国では年間1000人程度、5年間で3500人程度となる。すなわち、新登録肺結核患者の約6%に1年間で慢性肺アスペルギルス症が合併すると予測される。同様に諸外国の合併の予測値を見てみると、米国では6.6%、フランスでは3%、ドイツでは3%、英国では2.8%となっている。結果として、人口10万人対の肺結核合併慢性肺アスペルギルス症の罹患率は欧米諸国に比較してわが国では約3倍と高くなっている。以上のことから、欧米諸国と比較して結核罹患率が高いわが国では、結核管理においては慢性肺アスペルギルス症の合併を常に念頭に置く必要があるといえる。

造血幹細胞移植患者などの免疫低下宿主に合併しやすい侵襲性肺アスペルギルス症（図2）と比較して、進行度が緩徐な慢性肺アスペルギルス症は診断が困難である例が多い。理由は肺の既存病変（空洞、気管支拡張、器質性病変）にマスクされ多彩な画像所見をとることが多いこと（図3）、血清アスペルギルス抗原が低感度であること、培養陽性の陽性的中率が低いことなどが挙げられる⁶⁾。現在の深在性真菌症の診断法（表）はきわめて限られており、直接的な証拠としての培養、病理と血清診断〔抗原、抗体、(1→3)- β -D-グルカンなど〕のほかは画像所見と臨床経過のみである。血清診断の中ではアスペルギルス沈降抗体（主にIgG抗体を反映する）が比較的有用であるが、感度特異度ともに十分とは言えない。以上のことから慢性肺アスペルギルス症の診断、とくに早期診断は臨床上きわめて難しいと言わざるをえな



図2 急性骨髄性白血病患者に合併した侵襲性肺アスペルギルス症の肺CT像。周囲に淡い浸潤影（halosign）を伴う結節影を左下葉に認める。



図3 陳旧性肺結核に合併した慢性肺アスペルギルス症。空洞内に菌球と思われる構造物を認める。

い。本症は体重減少，呼吸不全，低栄養などをきたしやすく，全身の消耗性疾患である。とりわけ重篤な合併症として咯血があり，時に気道閉塞を併発し致死的となる。本症による致死率は高く，5年生存率は約50%とされている⁵⁾。侵襲性肺アスペルギルス症では早期診断・早期治療が予後を改善することが知られているが慢性肺アスペルギルス症においての同様のデータは見当たらない。しかしながら慢性肺アスペルギルス症においても早期治療は予後を改善する可能性が高いと思われる。

治療薬の選択に関してよく知られていることであるが，抗結核薬（とくにリファンピシン，イソニアジド）によりアゾール系薬剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール）の血中濃度は低下することがある。とくにリファンピシンとボリコナゾールとは併用禁忌とされている。実際には結核の治療期間自体と慢性肺アスペルギルス症

表 アスペルギルス症の診断法

- | |
|--|
| 1) 存在を直接確認するもの（直接的証拠） |
| I. 菌学：培養，同定 |
| II. 細胞診，病理 |
| 2) 存在を間接的に確認するもの（間接的証拠） |
| I. 抗原，抗体 |
| II. (1→3)- β -D-グルカンなどの代謝物 |
| III. 検体からの遺伝子抽出（検査室間の差が大きく，感度・特異度ともに不十分） |
| 3) その他 |
| I. 画像（胸部CTなど） |
| II. 臨床経過（抗菌薬不応性発熱など） |

に対する治療期間とは重ならないことが多いが，もし両治療を並行しなければならないときには抗真菌薬としてキャンディン系（ミカファンギン，カスポファンギン）やポリエン系（アムホテリシンBリポソーム製剤）を選択する必要があると思われる。

文 献

- 1) Dagenais TR, Keller NP: Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 2009; 22: 447-465.
- 2) 結核予防会：「結核の統計2013」。結核予防会，東京，2013.
- 3) Aspergilloma and residual tuberculous cavities—the results of a resurvey. Tubercle. 1970; 51: 227-245.
- 4) *Aspergillus* in persistent lung cavities after tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. Tubercle. 1968; 49: 1-11.
- 5) Denning DW, Pleuvry A, Cole DC: Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. Bull World Health Organ. 2011; 89: 864-872.
- 6) Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al.: The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1824-1833.

4. COPD，間質性肺炎合併結核の治療と管理

国立病院機構奈良医療センター内科 玉置 伸二，久下 隆，田村 緑
 奈良県立医科大学内科学第二講座 田中小百合，芳野 詠子，田村 猛夏
 木村 弘

はじめに

肺結核患者は，高齢化に伴い多くの合併症・併存疾患を認める症例が増加している。慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）や間質性肺炎など

の呼吸器疾患を有する例も多く経験し，既存の肺病変に結核が合併するため診断や治療に難渋することも多い。

喫煙は結核のリスクファクターであり，多量喫煙による発病の相対危険度は2.2倍とされている¹⁾。また，タバコ煙はCOPDの最大の危険因子である。COPD患者の

90%には喫煙歴があり、COPDによる死亡率は、喫煙者では非喫煙者に比べて約10倍高い²⁾。喫煙常習者の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 発症オッズ比 (OR) は1.6~2.9であり、喫煙はまたIPFの危険因子とされている^{3)~5)}。

このように、喫煙を介してもCOPDおよび間質性肺炎と結核発病との関連性が示唆され、COPDにおいては気道の感染防御機構の低下により肺結核発症の危険が高まる。Inghammarらは、COPDにおける肺結核発症の危険率は3倍であり、COPDは肺結核発症の独立した危険因子であるとしている⁶⁾。IPFなどでステロイドなど免疫抑制剤が使用されると易感染状態となり、結核発病の危険性はさらに増加すると考えられる。間質性肺炎からの肺結核発生率は4~5倍であると報告されている⁷⁾⁸⁾。

今回われわれの施設において経験したCOPD、間質性肺炎合併結核の臨床的検討を行い、その治療と管理の問題点について述べる。

対 象

2010年10月1日より2012年9月30日までの間で、結核治療目的で当科入院となった327例の中で、臨床所見および画像所見よりCOPDと診断された26例 (全例男性・喫煙歴あり)、間質性肺炎と診断された10例 (男性9例、女性1例。男性9例に喫煙歴あり) について検討を行った。年齢は、全症例69.7±18.5歳に対して、COPD群79.8±7.6歳、間質性肺炎群78.6±7.8歳となっており、COPD群および間質性肺炎群で高齢となる傾向にあった。

結 果

COPD合併結核26例において、呼吸機能検査ではFEV₁ 1.39±0.86L, FEV₁% 56.4±16.2%, %FEV₁ 73.2±32.8%であった (Table 1)。うち2症例は慢性呼吸不全を合併し、在宅酸素療法が導入されていた。COPDに合併した肺結核においては、画像上も空洞性陰影や気道散布性病変などの典型的所見以外をとることが多く、好発部位以外の部位での浸潤影やプラ内への感染所見を呈し、他疾患との鑑別が困難な場合が多いとされている。当院での症例においても空洞を有する例は5例のみで、他の

Table 1 Cases of pulmonary tuberculosis complicated with COPD

Age	79.8±7.6 years
Cases	26 (all male)
FEV ₁	1.39±0.86L
FEV ₁ %	56.4±16.2%
%FEV ₁	73.2±32.8%
Cavity/Non-cavity	5/21
Extension of the lesion I / II / III	2/22/2

21例は空洞を伴わない症例であり、浸潤影を呈する症例も多くみられた。病変の拡がりでは、IIを呈する症例が最も多かった。また結核発症時には心疾患や慢性腎臓病、高血圧、悪性腫瘍などの合併症を有する例が多かった。

COPD合併結核においては、年齢、肺結核に加えてCOPD自体による併存症のため多臓器に障害のある症例も多く、標準治療が困難となる場合も多いとされている。当院での症例では80歳以上ではHRE (INH, RFP, EB)での治療、80歳未満ではHREZ (INH, RFP, EB, PZA)での治療が試みられる例が多かった。またCOPD症例においては肺結核合併時に慢性呼吸不全が急性増悪することが多いとされている。当院での症例でも1例で急性増悪がみられ、非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) が試みられたが死亡された。その他では1例が併存する悪性腫瘍の進行のため、1例が突然の咯血のため死亡されていた。その他の計23例は良好な経過となっていたが、8例では副作用や併存疾患などのため標準治療が継続できていなかった。

間質性肺炎合併結核10例においては、呼吸機能検査では%VC 75.2±11.9%で、血液検査ではKL-6 1582.1±1332.0 U/ml, SP-D 97.7±49.1 pg/mlであった (Table 2)。合併症は心疾患や慢性腎臓病、高血圧、糖尿病などを認めていた。女性の1症例では気管支鏡による精査が行われており、画像および組織学的所見よりnonspecific interstitial pneumonia: NSIPと診断された。7症例では画像所見等によりidiopathic pulmonary fibrosis: IPFと診断され、2症例では気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) が疑われる所見であった。肺結核治療前に2症例で全身ステロイド投与が行われていた。間質性肺炎に合併した肺結核の場合も、既存の蜂窩肺などに病変がある場合は非典型的な画像所見を呈する。当院での症例においては空洞を伴う例は3例、空洞を伴わない症例は7例であった。病変の拡がりでは、II

Table 2 Cases of pulmonary tuberculosis complicated with interstitial pneumonia

Age	78.6±7.8 years
Cases	10 (Male 9/Female 1)
IPF	7
NSIP	1
CPFE	2
%VC	75.2±11.9%
KL-6	1582.1±1332.0 U/ml
SP-D	97.7±49.1 pg/ml
Cavity/Non-cavity	3/7
Extension of the lesion I / II / III	0/9/1

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis
NSIP: nonspecific interstitial pneumonia
CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema

を呈する症例が最も多かった。両側下葉に蜂窩肺周囲のすりガラス影として病変を認め、急性増悪として加療が開始されていた症例もあった。

間質性肺炎合併結核は重症例が多く、治療にも難渋する場合が多いとされている。当院の症例では、結核治療中に10例中7例に間質性肺炎の増悪を認めた。うち4例は治療に奏功せず死亡された。増悪がみられた症例のうち2症例では薬剤の関与が疑われ、これらはステロイド投与により改善がみられた。また生存例6例の肺結核に対する治療内容は、5例で標準治療が行われており、増悪にRFPの関与が疑われた症例のみ標準治療が継続できなかった。

考 察

われわれの施設で経験した症例から、COPD、間質性肺炎合併結核の臨床的検討を行った。

COPDおよび間質性肺炎に合併する肺結核は、非典型的な画像所見を呈することから診断の遅れに留意する必要がある。COPD合併結核では、比較的緩徐に経過し、菌量が少なく、陰影は非区域性に展開し、consolidationを呈する傾向がある⁹⁾¹⁰⁾。典型的な粒状散布影を伴わず、画像上細菌性肺炎と鑑別困難な症例もみられる。これは、COPDにより、細気管支・肺胞道が破壊されていることに起因すると考えられている。間質性肺炎合併結核においても、既存の肺疾患を背景として発症するため、非典型的な所見を呈する可能性がある。間質性肺炎合併結核においては、治療による細胞性免疫の低下により発症する可能性もあるが、われわれの症例ではステロイド療法など先行する治療は2例でのみ行われており、COPDと同様に加齢や喫煙などにより局所の免疫防御能の低下が病態に関与している可能性がある。

COPD合併結核の管理においては、種々の併存疾患を有する症例が多く、これらについても慎重な対応を行う必要がある。抗結核剤による副作用や併存疾患のため、標準治療が行えない症例も多い。また経過中にCOPDの急性増悪を起こす症例もあり、予防も含めた安定期の治療に加え、急性増悪への対応も必要となる。COPD合併結核においては、1年以内に死亡する危険性は2倍に及ぶと報告されている⁹⁾。われわれの経験した症例においても、急性増悪等による死亡例がみられた。また経過中に副作用および併存疾患により、標準治療が行えなかった症例を多数認めた。

間質性肺炎合併結核の管理においては、COPDと同様に種々の併存疾患を有する症例が多く、注意が必要である。また経過中に間質性肺炎の増悪等により、予後不良となる可能性に留意する必要がある。ParkらはIPF合併

結核の35例中6名が経過中死亡したと報告している¹¹⁾。われわれの経験した症例でも、10例中7例に間質性肺炎の増悪がみられ、4例は治療が奏功せず死亡された。間質性肺炎の増悪に抗結核剤の関与が疑われた症例もあり、化学療法開始後も自覚症状・画像所見・拡散能などの呼吸機能の変化に留意する必要がある。

ま と め

COPDおよび間質性肺炎に合併する肺結核は、非典型的な画像所見を呈することから診断の遅れに留意する必要がある。COPD合併結核では併存疾患の管理および慢性呼吸不全の急性増悪への対応が重要と考えられた。間質性肺炎結核では治療中にも薬剤の関与や感染症などによる増悪が高率にみられ、致死的にもなりうるため、より厳重な管理が必要であると思われた。

文 献

- 1) Riedel HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al.: Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev.* 1989; 11: 79-98.
- 2) Snider GL: Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Annu Rev Med.* 1989; 40: 411-429.
- 3) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al.: Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 242-243.
- 4) Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al.: Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet.* 1996; 347: 284-289.
- 5) Iwai K, Mori T, Yamada N, et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 670-675.
- 6) Inghammar M, Ekblom A, Engström G, et al.: COPD and the risk of tuberculosis — a population-based cohort study. *PLoS One.* 2010; 13: e10138.
- 7) Shachor Y, Schindler D, Siegal A, et al.: Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. *Thorax.* 1989; 44: 151-153.
- 8) Chung MJ, Goo JM, Im JG: Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2004; 52: 175-179.
- 9) 吉川充浩, 徳田 均, 笠井昭吾, 他: 肺気腫患者に発症した結核性肺炎の画像上および臨床上的特徴. *結核.* 2010; 85: 453-460.
- 10) 門脇 徹, 矢野修一, 若林規良, 他: 気腫性変化を背景に非典型的画像所見を呈した肺結核の1例. *結核.* 2011; 86: 763-766.
- 11) Park SW, Song JW, Shim TS, et al.: Mycobacterial pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: 896-900.

—————The 88th Annual Meeting Symposium—————

PROGRESS IN MANAGEMENT OF SEVERE TUBERCULOSIS OR TUBERCULOSIS WITH SEVERE COMPLICATION

Chairpersons: ¹Hiroshi KIMURA and ²Kazuyoshi IMAIZUMI

Abstract

1. The management and therapy of miliary tuberculosis: Nobuharu OHSHIMA (Asthma and Allergy Center, National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

2. Treatment and management of severe pulmonary tuberculosis: Yuta HAYASHI, Kenji OGAWA (Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital)

Death of a young (non-elderly) patient may become a large psychological burden not only for patient's family but also for medical staff. We analyzed non-elderly cases with severe pulmonary tuberculosis by comparing 13 patients who died of tuberculosis in the hospital (death group) and 31 patients who survived and were discharged from hospital (survivor group). The mean age was older and there were more patients who were out of employment in the death group compared to the survivor group. Among the factors related to the general condition evaluated on the admission, disturbance of consciousness, respiratory insufficiency, impairment in the ADL, poor dietary intake, and decubitus ulcer were more observed in the death group. Chest X-ray finding was not a predictive factor of poor prognosis. Among the laboratory findings, the numbers of peripheral blood lymphocytes, red blood cells, and thrombocytes significantly decreased in the death group. Serum level of total cholesterol, cholinesterase, and albumin were also significantly lower in the death group, indicating that malnutrition was related to the death of severe tuberculosis. Further studies are needed to establish the optimal nutritional management and evaluate the effectiveness of adjunctive use of steroid for severe tuberculosis patients.

3. Invasive fungal infection complicated with pulmonary tuberculosis: Akira WATANABE, Katsuhiko KAMEI (Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University)

Among the invasive mycoses, chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is the most frequent disease as a sequel to pulmonary tuberculosis. However, identifying CPA early in patient with persistent pulmonary shadows from pulmonary tuberculosis is difficult. Serum microbiological tests such as *Aspergillus* precipitans (principally for *Aspergillus* IgG antibodies) are useful but sensitivity and specificity of this test are not high.

Even treated, CPA has a case mortality rate of 50% over a span of 5 years. Morbidity is marked by both systemic and

respiratory symptom and hemoptysis. Loss of lung function and life-threatening hemoptysis are common. As invasive pulmonary aspergillosis, early diagnosis and treatment of CPA might improve the outcome. Regarding the treatment, concomitant use of some anti-tubercular agents and antifungals is contradicted.

4. Treatment and management for pulmonary tuberculosis complicated with COPD and interstitial pneumonia: Shinji TAMAKI, Takashi KUGE, Midori TAMURA, Sayuri TANAKA, Eiko YOSHINO, Mouka TAMURA (National Hospital Organization Nara Medical Center), Hiroshi KIMURA (Second Department of Internal Medicine and Respiratory Medicine, Nara Medical University)

Recently, patients of pulmonary tuberculosis have many complications especially in the elderly population. It is recognized that patients with COPD and interstitial pneumonia (IP) have an increased risk for developing active tuberculosis. The aim of this report is to describe the clinical findings of pulmonary tuberculosis complicated with COPD and IP.

We reviewed 327 patients who were diagnosed as pulmonary tuberculosis. Twenty-six cases were complicated with COPD. All patients were male, and had smoking history. Cavitory lesions were observed only in 5 cases. Acute exacerbation of COPD occurred in one fatal case.

Ten cases were complicated with IP. Cavitory lesions were observed in 3 cases. Acute exacerbation of IP were observed in 7 cases, and 4 patients died during the anti-tuberculosis treatment.

Careful evaluation and treatment are necessary for tuberculosis patients complicated with COPD and IP.

Key words: Miliary tuberculosis, Severe tuberculosis, Pulmonary mycosis, COPD, Interstitial pneumonia

¹Second Department of Internal Medicine and Respiratory Medicine, Nara Medical University, ²Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy, Department of Internal Medicine, Fujita Health University

Correspondence to: Kazuyoshi Imaizumi, Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192 Japan.
(E-mail: jeanluc@fujita-hu.ac.jp)