

## 当院における粟粒結核の臨床的検討

独立行政法人国立病院機構宮崎東病院呼吸器科

平塚 雄聡 有村 保次 伊井 敏彦

(平成 16 年 5 月 26 日受付)

(平成 16 年 8 月 9 日受理)

Key words : miliary tuberculosis, malnutrition, lymphocytopenia,  
acute respiratory distress syndrome ( ARDS )  
disseminated intravascular coagulation ( DIC )

### 要 旨

1994 年から 2003 年までの 10 年間に当科に入院した粟粒結核 18 例 (男性 4 例, 女性 14 例,  $63.9 \pm 24.0$  歳) を対象として検討した。結核の既往のあるものは 1 例であった。基礎疾患のあるものは 6 例で, うち 3 例ではステロイドが投与されていた。結核菌は喀痰から塗抹 61%, 核酸増幅同定 79%, 培養 94% で検出された。胸部 CT では全例に両肺びまん性小粒状影が認められ, びまん性浸潤影を呈した症例が 22% であった。粟粒結核症例ではその他の結核症例 (240 例) と比較して栄養状態 (body mass index, 血清総蛋白, 血清アルブミン) が不良で, 末梢血リンパ球数も少なかった。入院中の死亡は 5 例あり, うち 3 例は粟粒結核による死亡で, 2 例は心疾患による死亡であった。粟粒結核で死亡した 3 例は全て DIC を合併し, 2 例が ARDS を呈した。死亡例は治癒した症例と比較して栄養状態が不良であり, 血小板数の減少が認められた。死亡例のうち 2 例で前医にて発熱に対してステロイドの単独投与が行われていた。

[感染症誌 78 : 929 - 934 2004]

### はじめに

粟粒結核とは結核菌が血行性に全身に播種し, 多臓器に結核病変が形成される重症の結核症である。また粟粒結核は不明熱の原疾患の一つとしても重要であり, その診断の遅れは生命予後を不良とするため, 不明熱患者においては常に本症を念頭に置いて診療を行う必要がある。近年, 結核の易感染性宿主とされている高齢者や糖尿病, 腎不全, 膠原病などの患者が増加している。最近の粟粒結核の臨床的特徴を明らかにするために最近 10 年の症例を検討した。

### 対象と方法

1994 年から 2003 年までの 10 年間に当科に入院し, 粟粒結核と診断した 18 例を対象とし, 患者背景, 症状, 血液化学検査, 細菌学的検査, 胸部 CT 所見, 治療, 予後などについて検討した。また 1999 年から 2001 年までの 3 年間に当科に入院した粟粒結核以外の結核症 240 例との比較を行った。

統計解析には Student's unpaired t-test を用いた。結果は平均値  $\pm$  標準偏差で表記し, 危険率 5% を有意水準とした。

### 結 果

粟粒結核 18 例の臨床的特徴を Table 1 に示す。男性 4 例, 女性 14 例で, 平均年齢は  $63.9 \pm 24.0$

別刷請求先 : (〒880 0911) 宮崎市大字田吉 4374 番地 1  
独立行政法人国立病院機構宮崎東病院呼  
吸器科 平塚 雄聡

平成 16 年 11 月 20 日

歳 (19~92 歳) であった。なお粟粒結核以外の結核症例 (240 例: 男性 167 例, 女性 73 例) の年齢は  $62.3 \pm 19.2$  歳 (16~94 歳) で有意差はみられなかった。粟粒結核症例の中で結核の既往のある症例は 1 例であった。20 歳代の 2 例は妊娠中の発症であった。基礎疾患のあるものは 6 例で, うち 3 例では基礎疾患に対してステロイドが投与されていた。

肺外の結核病変は尿路, 腸管, 中耳, 子宮, 副睾丸, 胸膜, 腹膜, 心嚢, 骨髄, リンパ節, 脊椎に認められた。これらは尿や便, 耳漏や膣分泌物, 胸水, 腹水, 骨髄, リンパ節, 傍脊椎膿瘍の穿刺液から細菌学的に, また骨髄, 腸粘膜から組織学的に診断された。

患者が発熱, 咳嗽などの症状を自覚してから医療機関を最初に受診するまでの期間を「患者遅延」, 患者が受診してから結核の診断が確定するまでの期間を「医師遅延」というが, 粟粒結核症例の患者遅延は  $31.4 \pm 41.7$  日 (その他の結核症例:  $34.5 \pm 112.6$  日, NS), 医師遅延は  $13.5 \pm 13.3$  日 (その他の結核症例:  $14.4 \pm 27.9$  日, NS) であった。

臨床症状を Table 2 に示す。発熱は全例にみられ, 38 以上の発熱が 89% の症例でみられた。呼吸器症状では咳嗽の頻度が高く (61%), 喀痰, 呼吸困難もそれぞれ 39%, 44% に認められた。

入院時の検査所見を Table 3 に示した。粟粒結核症例ではその他の結核症例と比較して栄養状態が不良であった (body mass index: BMI  $17.7 \pm$

Table 1 Patients characteristics

NO.	age	sex	underling diseases	sputum examination			extrapulmonary tuberculosis	outcome
				smear	PCR MTD	culture		
1	51	F		G2	(+)	(+)	urine	cure
2	23	F	pregnancy (32w)	(-)	(-)	(+)	otopyorrhea, vaginal discharge	cure
3	19	M		G5	(+)	(+)	urine	cure
4	84	F		G4	NE	(+)		cure
5	77	F		G3	(+)	(+)		cure
6	79	F	palmoplantar pustulosis (PSL 5mg/day)	(-)	(+)	(+)	spondylitis	cure
7	27	F	pregnancy (28w)	G2	(+)	(+)	vaginal discharge, BM, urine, feces	cure
8	71	F	RA (PSL 5mg/day) post-gastrectomy state	G8	(+)	(+)	BM	cure
9	78	M		G5	(+)	(+)	blood	cure
10	71	F		(-)	(-)	(-)	pleuritis, peritonitis	cure
11	92	F	post-gastrectomy state	G1	NE	(+)	spondylitis	cure
12	81	F	CHF, PTE	(-)	NE	(+)	spondylitis	cure
13	64	M		(-)	NE	(+)	pericarditis, pleuritis, epididymis	cure
14	78	F	CHF, CRF	(-)	(-)	(+)	blood, BM	death (heart failure, 3months)
15	83	M		(-)	(+)	(+)		death (sudden cardiac death, 8.5months)
16	24	F		G2	(+)	(+)	BM	death (respiratory failure, 1day)
17	75	F		G6	(+)	(+)	LN, ileum, peritonitis, blood	death (tuberculosis, 2.5months)
18	74	F	RA (PSL 5mg/day), DM	G7	(+)	(+)		death (respiratory failure, 17days)

PCR: polymerase chain reaction (Amplicor. mycobacterium (Roche Diagnostics Co)) MTD: amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test (Chugai Diagnostics Science Co) RA: rheumatoid arthritis, CHF: congestive heart failure, PTE: pulmonary thromboembolism, CRF: chronic renal failure, DM: diabetes mellitus, G: Gaffky, BM: bone marrow, LN: lymph node

2.4 血清総蛋白  $6.1 \pm 1.0\text{g/dl}$ 、血清アルブミン  $2.6 \pm 0.4\text{g/dl}$ 。またリンパ球数の減少とCRPの高値も認められた。なお粟粒結核症例のツベルクリン皮内反応の陽性率は36.4% (11例中4例)であった。

結核菌は喀痰から塗抹61%、核酸増幅同定(PCR法またはMTD法)79%、培養94%で検出された(Table 1)。喀痰の塗抹および核酸増幅同定がともに陰性の症例は5例あったが、1例は気管支洗浄を施行され、塗抹、核酸増幅同定ともに陽性であった(症例14)。3例は肺病変に先行して胸腹膜炎、傍脊柱膿瘍、副睾丸炎がみられており、それぞれ胸腹水、穿刺膿、尿より結核菌が検出されていた(症例10, 12, 13)。残り1例は出産後で膈分泌物の塗抹が陽性であった(症例2)。各種検体における結核菌培養陽性率をTable 4に示す。

組織診断としては経気管支肺生検が2例のうち1例、骨髄穿刺液4例中2例、回腸末端部の生検1例中1例に結核病変が検出された。胸膜生検は

1例で施行されたが結核病変は検出されなかった。

胸部CT所見をTable 5に示す。全例に両肺びまん性小粒状影がみられ、部分的な粒状影の融合、浸潤影が認められたものが8例、全肺びまん性にスリガラス様陰影～浸潤影がみられたものが4例であった。Fig. 1に典型的なびまん性小粒状影を呈した症例(A, 症例15)と小粒状影に加えびまん性に浸潤影を伴った症例(B, 症例18)を示した。また8例では結節影や小空洞影など肺結核病変を疑う所見がみられた。縦隔リンパ節の腫大は5例、胸水は8例、心嚢液は3例にみられた。

治療はisoniazid, rifampicin, ethambutol (またはstreptomycin)を中心とした化学療法が施行され、最近の症例ではpyrazinamideを加えた治療が施行されていた。基礎疾患(関節リウマチなど)の治療目的以外に、呼吸不全などに対してステロイドを併用した症例は6例であった。また10例に中心静脈栄養が行われていた。13例が治癒し、平均  $39.3 \pm 21.7$  日で解熱していた。入院中の死亡は5例あり、うち3例は呼吸不全・結核死、1例は心不全の増悪、1例は心突然死であった(Table 1)。DICを合併した症例は4例で、うち3例が死亡した。ARDSは3例で、全例で人工呼吸管理が施行されたが2例が死亡した。

呼吸不全・結核死した3例と治癒が得られた13例で検査所見を比較した(Table 6)。呼吸不全・結核死した症例では治癒症例と比較して栄養状態がさらに不良であった。血小板減少がみられ、

Table 2 Symptoms

fever (37 ~ )	100 %
(38 ~ )	89 %
(39 ~ )	44 %
(40 ~ )	33 %
cough	61 %
sputum	39 %
dyspnea	44 %
loss of appetite	89 %
general malaise	78 %

Table 3 Clinical data on admission in patients with tuberculosis

	miliary tuberculosis (n = 18)	non-miliary tuberculosis(n = 240)	P value
body mass index	$17.7 \pm 2.4$ (n = 16)	$19.7 \pm 3.4$	0.024
WBC ( / $\mu\text{l}$ )	$7,015 \pm 5,110$	$7,060 \pm 2,803$	NS
neutrophil ( / $\mu\text{l}$ )	$6,013 \pm 5,033$	$5,067 \pm 2,817$	NS
lymphocyte ( / $\mu\text{l}$ )	$727 \pm 491$	$1,503 \pm 804$	< 0.001
platelet ( $\times 10^4$ / $\mu\text{l}$ )	$21.0 \pm 14.5$	$26.7 \pm 11.6$	0.048
ESR ( mm/1hr )	$60 \pm 39$	$52 \pm 33$	NS
CRP ( mg/dl )	$14.2 \pm 9.9$	$4.5 \pm 5.6$	< 0.001
total protein ( g/dl )	$6.1 \pm 1.0$	$6.9 \pm 0.7$	< 0.001
albumin ( g/dl )	$2.6 \pm 0.4$	$3.6 \pm 0.7$	< 0.001
total cholesterol( mg/dl )	$141 \pm 40$	$158 \pm 40$	NS

Table 4 The rate of positive culture

	Number of cases positive/total	(%)
sputum	16/18	( 89 )
bronchial lavage fluid	2/2	( 100 )
succus gastricus	1/2	( 50 )
urine	4/10	( 40 )
feces	1/8	( 13 )
blood	3/4	( 75 )
bone marrow	3/4	( 75 )
vaginal discharge	2/3	( 67 )
otopyorrhea	1/2	( 50 )
pleural effusion	1/3	( 33 )
ascites	1/2	( 50 )
lymph node	1/1	( 100 )
perivertebral abscess	1/1	( 100 )

Table 5 Findings of chest CT

	Number (%)
pulmonary lesions	
diffuse micronodular shadow	18 ( 100 )
( with local infiltration )	8 ( 44 )
( with diffuse infiltration )	4 ( 22 )
nodular opacities with cavity	8 ( 44 )
extrapulmonary lesions	
enlargement of mediastinal lymph node	5 ( 28 )
pleural effusion	8 ( 44 )
( bilateral pleural effusion )	5 ( 28 )
pericardial effusion	3 ( 17 )

また白血球数(好中球数, リンパ球数)が少なく, CRP が高値である傾向がみられた.

### 考 察

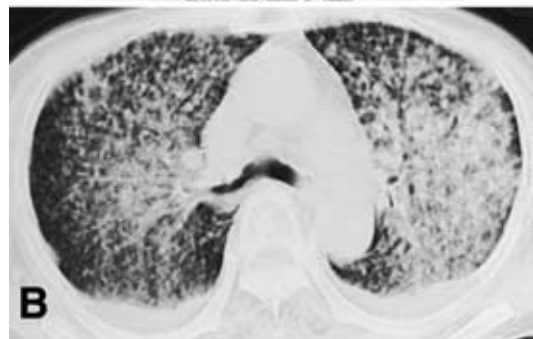
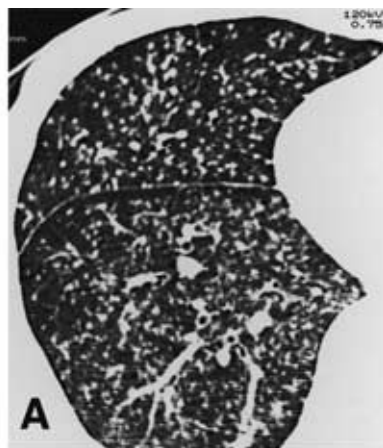
当院は年間約 80 ~ 100 例の新規結核患者の診療を行っている. 粟粒結核は結核症の約 1 ~ 2% を占めると報告されている<sup>1)</sup>が, 当院においても過去 10 年間の粟粒結核は 18 例であり, ほぼ同様の頻度であった. 当院の粟粒結核症例は女性が多く, 高齢者の占める割合が高かった. 当院の高齢結核患者の約半数に易感染性をきたす基礎疾患がみられ, また低栄養の傾向もみられていることも高齢者に粟粒結核患者が多かった一因と考えられた<sup>2)</sup>.

臨床症状では発熱が主要な徴候で, 38 以上の発熱がほとんどの症例でみられた. しかし微熱に留まる症例も 2 例あり, 注意が必要と考えられた.

Fig. 1

( A ) Chest CT scan of case 15 showing diffuse micronodular shadow.

( B ) Chest CT scan of case 18 showing diffuse micronodular shadow with diffuse infiltration. Bilateral pleural effusion are also seen.



また高齢者で脊椎カリエスによる腰痛が発熱に先行した症例が 3 例あった. 浜本らの報告にも 9 例中 2 例に同様の症例がみられており, 日常臨床でしばしば遭遇する腰痛に対しても結核症を常に念頭に診療する必要があると考えられた<sup>3)</sup>.

検査所見では粟粒結核ではその他の結核症に比べて栄養状態 (BMI, 血清総蛋白, 血清アルブミン) が不良であり, 末梢血リンパ球数の減少も認められた. 以前より低栄養は結核症の発症, 重症化の重要な因子の一つと認識されている. またリンパ球, 特に CD4 陽性 T リンパ球は結核免疫において結核抗原の認識とマクロファージ活性化の過程で重要な役割を担っている. 末梢血リンパ球数が減少する機序, 要因として感作リンパ球の病

Table 6 Clinical data on admission in died patients and living patients

	died patients due to tuberculosis or respiratory failure (n = 3)	living patients (n = 13)	P value
WBC (/μl)	2,283 ± 1,435	8,540 ± 5,207	NS (0.064)
neutrophil (/μl)	1,694 ± 1,622	7,402 ± 5,244	NS (0.090)
lymphocyte (/μl)	382 ± 126	747 ± 478	NS (0.221)
platelet (× 10 <sup>4</sup> /μl)	5.5 ± 2.4	26.4 ± 13.5	0.020
ESR (mm/1hr)	53 ± 43	59 ± 42	NS (0.811)
CRP (mg/dl)	22.8 ± 7.2	13.3 ± 9.9	NS (0.142)
total protein (g/dl)	5.0 ± 0.9	6.3 ± 0.9	0.036
albumin (g/dl)	2.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	0.004
total cholesterol (mg/dl)	105 ± 11	146 ± 42	NS (0.211)

巣局所への動員<sup>4)</sup>、低栄養状態との関連<sup>5,6)</sup>、基礎疾患やその治療による影響などが考えられている。さらに低栄養と末梢血リンパ球 (CD4 陽性 T リンパ球) 数の減少は疾患の重症化や予後とも関連するといわれている<sup>5,6)</sup>。当院での粟粒結核による死亡例でも治癒例と比較して、栄養状態が著しく不良であり、また末梢血リンパ球数も少ない傾向がみられた。

粟粒結核における喀痰塗抹は陰性のことが多いといわれている<sup>1,7)</sup>、診断には喀痰検査が最も有効であった。当院では入院後 3 回の喀痰検査を徹底している。多くは塗抹陽性であったが、塗抹陰性でも核酸増幅同定で検出された症例があり、早期診断に核酸増幅同定も有用であると考えられた。また気管支洗浄による結核菌の検出も有用であった。当院では喀痰から結核菌が検出されることが多かったこともあり、積極的に骨髓穿刺、肺生検、肝生検などは施行していなかった。しかし尿、血液、骨髓からの結核菌の検出率は比較的高く、また特に前 2 者は検体の採取も容易であり、結核菌の血行性散布が病態である粟粒結核の診断根拠ともなるため積極的に行うべきと考えられた。また腔分泌物や耳漏からも検出されており、症例によってはこれらの検体からも菌検出を試みるべきと考えられた。

粟粒結核による死亡例 (3 例) は入院時にすでに重篤な呼吸不全あるいは多臓器不全を呈しており、抗結核薬の効果が発現する前に呼吸不全や全

身状態の悪化で死亡していた。3 例とも喀痰塗抹が陽性で、胸部 CT ではびまん性にスリガラス様陰影～浸潤影がみられ、2 例は ARDS の状態であった。また 3 例とも DIC を合併していた。従来から報告されているように ARDS や DIC の合併例は予後が極めて不良であると考えられた<sup>1,8)</sup>。また今回検討した 18 例のうち死亡例に含まれる 2 例においては、前医にて粟粒結核の症状出現後、その診断がなされる前に、他疾患の診断のもと (薬物アレルギー、間質性肺炎)、抗結核薬の併用がないままステロイドの投与が行われていた。ステロイドの単独使用が病態を悪化させた可能性があり、不明熱に対するステロイドの使用は慎重に行う必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, 田村厚久, 長山直弘, 川辺芳子, 他: 粟粒結核症の臨床的検討. 結核 1998; 73: 611-7.
- 2) 伊井敏彦, 隈本健司: 高齢者入院結核患者に関する臨床的検討. 日老医誌 2004; 41: 77-81.
- 3) 浜本康平, 小山 弘, 橋平 誠, 谷口 隆, 橋本圭司, 大迫 努: 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. 結核 1994; 69: 681-7.
- 4) 原田泰子, 高本正祇, 原田 進, 石橋凡雄, 信太厚: 肺結核症における末梢血リンパ球サブセットの動態. 結核 1988; 63: 133-42.
- 5) 米田尚弘: 肺結核と栄養. 泉 孝英, 網谷良一編, 結核, 医学書院, 東京, 1998; p. 185-91.
- 6) Jones BE, Oo M-M, Taikwel EK, Qian D, Kumar A, Maslow ER, et al.: CD4 Cell Counts in Human

- Immunodeficiency Virus-Negative Patients with Tuberculosis. *Clinical Infectious Disease* 1997 ; 24 : 988 - 91.
- 7) 小川賢二, 谷口博之, 中島庸子, 近藤康博, 横山繁樹: 粟粒結核症 15 例の臨床的検討 早期診断とステロイドの併用について . *結核* 1988 ;

63 : 247 - 53.

- 8) Maartens G, Wilcox PA, Benetar SR : Miliary tuberculosis : rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990 ; 89 : 291 - 6.

### A Clinical Study of Miliary Tuberculosis

Takeaki HIRATSUKA, Yasuji ARIMURA & Toshihiko IHI

Department of Respiratory Medicine, Miyazakihigashi National Hospital

Eighteen patients with miliary tuberculosis ( MTB ) were admitted to our hospital from 1994 to 2003. The mean age of the patients was 63.9 years ( range 19 - 92 ) Past history of tuberculosis was recognized in one case. Six cases suffered from another underlying diseases, and 3 of them had been treated with corticosteroids. Smear, PCR and culture of sputum were positive for *mycobacterium tuberculosis* in 61%, 79% and 94% of cases, respectively. Chest computed tomography revealed diffuse micronodular shadow and diffuse infiltration in 100% and 22% of cases, respectively. The laboratory findings of 18 patients with MTB were compared with 240 patients with non-MTB who were admitted to our hospital from 1999 to 2001. Body mass index, serum total protein, albumin and peripheral blood lymphocyte count were significantly lower in MTB patients than in non-MTB patients. Five patients died during admission, 3 of them died of MTB and 2 of them died of cardiac disease. In the 3 died patients due to MTB, 2 of them had been treated with corticosteroids for fever, 2 of them had acute respiratory distress syndrome and 3 of them had disseminated intravascular coagulation. Serum total protein, albumin and platelet count were lower in the died patients due to MTB than in the living patients.