

## ●症 例

## びまん性肺胞出血にて発症した粟粒結核の1剖検例

中村 祐之 上岡 英子 徳田 敦子 多部田弘士

要旨：症例は43歳男性。糖尿病あり。湿性咳嗽，発熱のため近医入院，肺炎としてセフェピム点滴静注で加療も改善せず，当院転院。胸部レントゲン・CT写真でびまん性浸潤陰影を認めた。気管支肺胞洗浄液は血性で，血管炎によるびまん性肺胞出血を疑いステロイドパルス療法施行後プレドニゾロンで加療した。喀痰・気管支鏡検体で抗酸菌塗抹陰性，一般細菌発育せず。ステロイドパルス療法後，解熱し胸部レントゲン所見も改善。1週間後より再度発熱・血痰が出現し，画像上びまん性粒状影～浸潤影が出現。再びステロイドパルス療法およびエンドキサンプルス療法を施行したが呼吸状態は悪化し，第18病日永眠された。剖検所見では，著明な肺胞出血および肺・肝臓・脾臓・腎臓・副腎にびまん性に微小結節を形成する結核病巣を認め粟粒結核の診断であった。なお，血管炎所見は認めなかった。びまん性肺胞出血で発症する粟粒結核は報告がなく考察を加え報告する。

キーワード：粟粒結核，びまん性肺胞出血

Miliary tuberculosis, Diffuse alveolar hemorrhage

## 緒 言

粟粒結核とは，結核菌が血行性に播種し，少なくとも2つ以上の臓器に粟粒大の結核病巣がびまん性に散布しているものと定義され，レントゲン写真上びまん性粒状影を呈する。粟粒結核は診断の遅れが致命的となる重症型の結核症であるが，早期診断に至らず不幸な転帰をとり，病理解剖で診断が確定する症例もある。今回，我々はびまん性肺胞出血にて発症し急性呼吸促進症候群(ARDS)を来し，ステロイド治療によって一時的にレントゲン所見の改善を呈したが再増悪し，診断に苦しんだ粟粒結核の1剖検症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：43歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽。

既往歴：40歳で糖尿病を指摘されるも定期受診なし。

生活社会歴：喫煙は20本/日×20年，飲酒はビール1本と焼酎1杯/日×20年，職業はタクシー運転手。

現病歴：2008年11月初めより湿性咳嗽あり。近医受診し抗生物質4日間服用するも改善せず。11月15日頃より経口摂取不良となり，11月18日同病院再受診，39℃台の発熱，胸部レントゲンおよびCT写真で，びまん性

浸潤陰影が認められ，肺炎の診断で入院となった。セフェピム(Cefepime：CFPM)点滴静注で改善せず，11月21日，精査・加療目的に当院転院となる。なお，11月中に約3kgの体重減少があった。

入院時現症：意識清明，身長172cm，体重68kg，体温37.9℃，血圧：159/76mmHg 脈拍116/分・整，SpO<sub>2</sub>94% (O<sub>2</sub> 4L/min吸入下，座位)，結膜に貧血・黄疸認めず，表在リンパ節触知せず。心雑音なく，両側下肺にfine crackle聴取。腹部は平坦・軟，肝脾触知せず。下腿浮腫なし，皮膚に発疹認めず。

入院時検査成績(Table 1)：AST，ALT，LDH，T-Bilの高値 (ALP未測定)，食事療法のみで糖尿病の既往，軽度のCRP上昇，尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリンおよびNAGの高値が見られた。後日判明したが，調べた範囲の自己抗体は全て陰性であった。

入院時胸部レントゲン写真 (Fig. 1)：当院入院時の胸部レントゲン写真では，両側肺にびまん性浸潤陰影を認めた。

同日の胸部CT写真 (Fig. 2)：全肺野に淡い肺野濃度の上昇および一部に小粒状影を認めた。

入院後経過：PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>=200であり，ARDSの診断基準を満たす病態であった。喀痰検査で抗酸菌塗抹陰性 (TB-PCR未施行)，入院当日に気管支鏡検査を施行し，気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage：BAL) 所見は血性であり，ヘモジデリンを食したマクロファージ (Fig. 3) も認め，肺胞出血と診断。経気管支的肺生検 (TBLB) は本人の苦痛が強く施行できなかった。BAL

Table 1 Laboratory data on admission

【Hematology】		【Biochemistry】		【Serology】	
WBC	4,400/ $\mu$ l	AST	170 IU/l	CRP	9.03 mg/dl
Seg.	75.5%	ALT	125 IU/l	HIV Ab	(-)
Eo.	0.5%	LDH	917 IU/l	$\beta$ -D-glucan	<5.0 pg/ml
Ba.	1.0%	CK	106 U/l	Mycoplasma Ab	40
Mono.	3.0%	CKMB	8 U/l	KL-6	422 U/ml
Ly.	20.0%	UA	3.6 mg/dl	PR3-ANCA	<10 EU
RBC	$500 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	17 mg/dl	MPO-ANCA	<10 EU
Hb	14.7 g/dl	CRE	0.79 mg/dl	ANA	< $\times$ 40
Ht	42.0%	T-Bil	1.5 mg/dl	RF	<15 IU/ml
PLT	$14.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	D-Bil	0.9 mg/dl	Anti-DNA Ab	<2.0 IU/ml
		I-Bil	0.6 mg/dl	Anti-GBM Ab	(-)
【Blood Gas Analysis】		T-Cho	150 mg/dl		
(O <sub>2</sub> 4 L/min · Sitting)		Na	134 mEq/l		
pH	7.436	Cl	99 mEq/l	【Urinalysis】	
PaCO <sub>2</sub>	32.5 mmHg	K	4.1 mEq/l	Prot.	50 mg/dl
PaO <sub>2</sub>	72.1 mmHg	Glu	205 mg/dl	Glu.	30 mg/dl
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.5 mmol/l	HbA1c	9.3%	Keton	10 mg/dl
ABE	-1.5 mmol/l			OB	±
				$\beta$ microglobulin	57,600 $\mu$ g/ml
				NAG	19.1 U/l

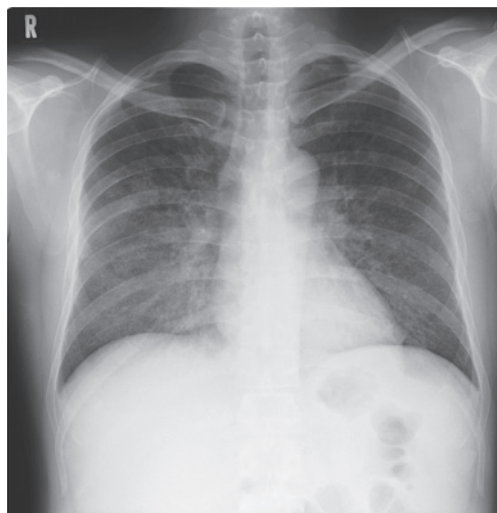


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows pulmonary infiltration in bilateral lung fields.

検体の抗酸菌塗抹陰性 (TB-PCR 未施行), 一般細菌発育せず, また HIV 抗体陰性で *Pneumocystis jiroveci* も検出しなかった. 以上の検査結果および臨床症状から, 感染症より血管炎によるびまん性肺胞出血を強く疑い, 同日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000mg/日 $\times$ 3日間) を開始し, その後プレドニゾン (PSL) 30mg/日による後療法を行った. ステロイドパルス療法後, 速やかに解熱し, 酸素化も良好となり全身状態も改善し, 胸部レントゲン写真上びまん性浸潤影は消失した (Fig. 4A). 11月28日頃より発熱・血痰が出

現し, 数日後に胸部レントゲン写真上びまん性の粒状影・浸潤影が再出現した (Fig. 4B=12月5日). 入院時測定した各種自己抗体は陰性であったが, 11月28日のレントゲンでは他疾患を示唆する所見がなく, 同日のヘモグロビン値も 16.5 まで回復しており入院当初の病態が肺胞出血に合致したことより, 血管炎によるびまん性肺胞出血が悪化したと考え, 12月2日より再度ステロイドパルス療法を施行し, 引き続きエンドキサンパルス療法を施行した. しかし, 呼吸状態は悪化し12月6日人工呼吸管理となったが, 呼吸不全により12月8日永眠された. 死後19時間で剖検が施行された. また, 入院時に塗抹陰性であった抗酸菌検査であるが, 喀痰 (3回のうち1回)・気管支鏡検体 (BAL および術後痰) ともに培養4週で結核菌が検出されたことが, 剖検後に判明した.

剖検所見: 肉眼所見は, 断面像では肺出血がみられ, 肺表面および断面に microabscess 様の灰白色の小結節が散在していた. 同様の小結節は肝臓, 脾臓, 両側腎臓にも見られた. 組織学的所見 (Fig. 5) は, 肺胞腔を埋め尽くすように乾酪壊死巣が多数みられ (Fig. 5A), 著明な肺胞出血, 肺水腫および硝子膜形成も見られた (Fig. 5B). また, Ziehl-Neelsen 染色 (Fig. 5C) では弱拡大でも確認できるほどの抗酸菌が染色された. なお, 血管炎の所見は認めなかった. 肝臓 (Fig. 5D)・腎臓・副腎・脾臓でも同様の所見であり, 粟粒結核の病理診断であった.

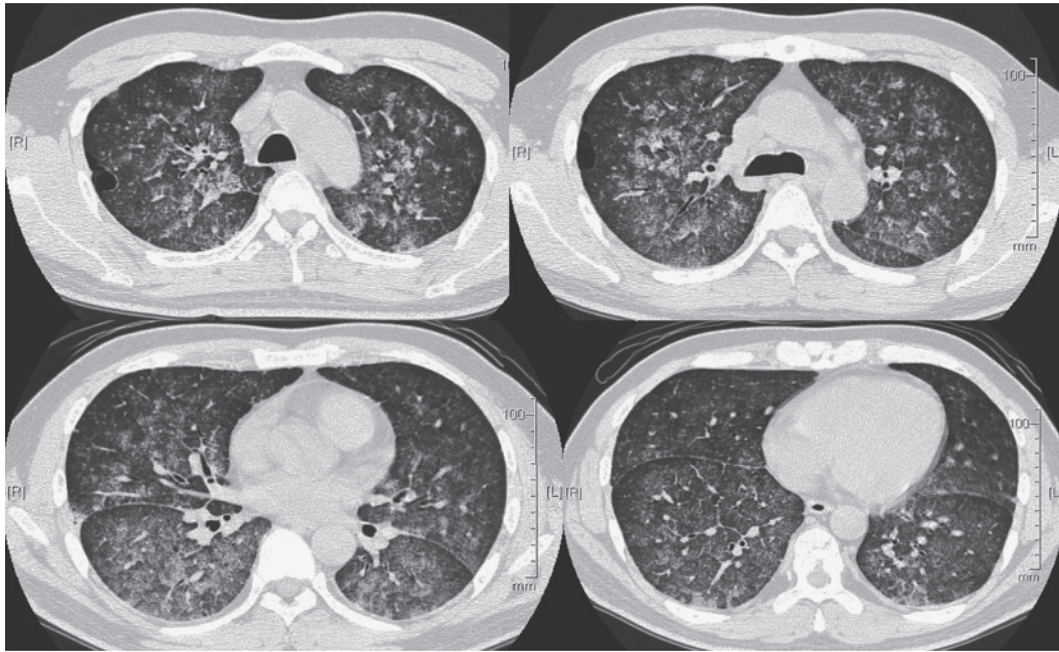


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows bilateral infiltration and diffuse ground-glass opacities, but disseminated nodules were not observed.

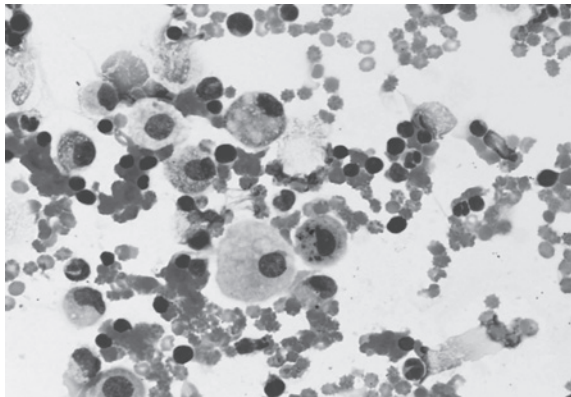


Fig. 3 The patient's bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was bloody, and some macrophages which phagocytosed hemosiderin, and red blood cells were observed.

## 考 察

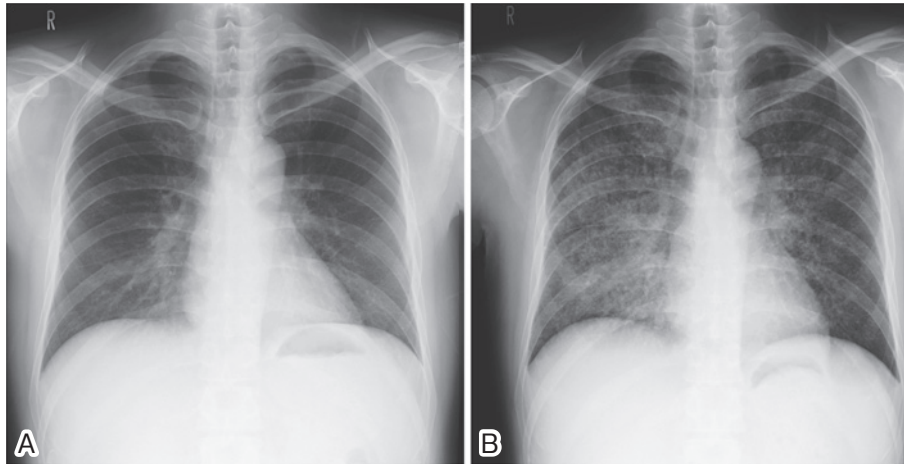
粟粒結核の死亡率はKimらの報告によると21%と予後不良である<sup>1)</sup>。さらに、粟粒結核にARDSが合併した時は致命的という報告が多く、Piquerasらによると死亡率は89%と報告されており<sup>2)</sup>、早期診断・早期治療が重要となる。本症例でも、転院当初よりARDSの基準を満たしたが、粟粒結核にARDSを合併する症例は以前から報告<sup>3)</sup>があり、Dyerらは粟粒結核の7%にARDSが合併し、ARDSの2%で粟粒結核が原因であると報

告している<sup>4)</sup>。我々が調べ得た範囲では、びまん性肺胞出血で発症した粟粒結核の報告例はなかった。本症例の剖検所見では、著明なびまん性の肺胞出血が見られたが、肺毛細血管炎や動脈瘤の形成等の出血発症機序を示唆する所見は見られず、明らかな機序は不明であった。粟粒結核にARDSを合併したと報告されてきた中には、本症例のようにびまん性肺胞出血をきたしていた症例も含まれる可能性があると思われた。

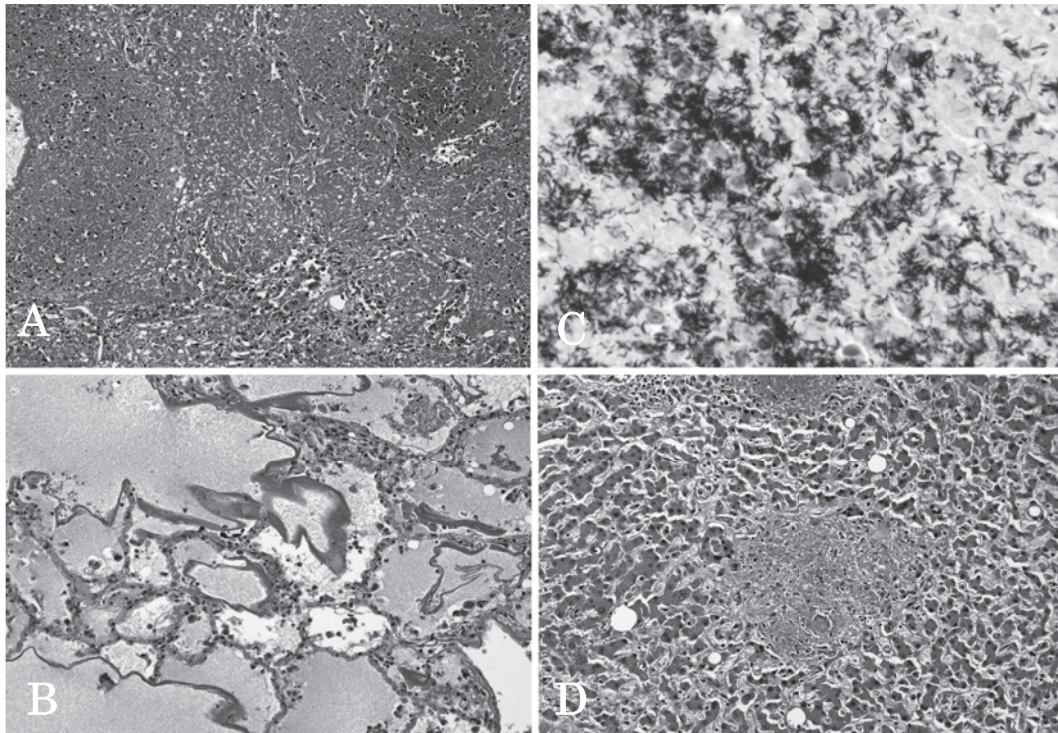
粟粒結核の特徴的な画像所見は、両側肺野にびまん性に均等に分布する径1~2mm大の小粒状影であるが、ARDSを合併した場合、肺野濃度の上昇が加わることで小粒状影は不鮮明になり診断が困難となることが報告されている<sup>5)</sup>。本症例も肺胞出血を合併したため、同様に診断が非常に困難であった。特に、本例ではステロイドパルス療法で胸部レントゲン写真の所見が正常化したこと、および気管支鏡検査で肺胞出血を確認できたことが、鑑別診断としての粟粒結核の可能性を低く考え、検査・治療を進めたことにつながり、反省を要する点であった。本症例のような画像所見の場合、びまん性肺胞出血やARDSを合併した粟粒結核も鑑別診断として念頭に置かなければならない。

しかし、本症例ではステロイドパルス療法で、胸部レントゲン写真は完全に正常化しており、同時期にCT写真を撮影していたとしても、肺野濃度の上昇の正常化のみならず小粒状影も消失していた可能性が高い。すなわち、入院時の胸部CT写真を見直し確認できた1~2mm





**Fig. 4** A: The chest X-ray findings obtained after steroid pulse therapy show complete improvement (2008. 11. 25). B: A chest X-ray film obtained on the 15<sup>th</sup> administration day shows diffuse granular shadows in bilateral lung fields (2008. 12 .5).



**Fig. 5** A, B: Histological findings of both lungs showed not only substantial caseous necrosis (suggesting tuberculosis in alveolar spaces) (A), but also pulmonary hemorrhage and hyaline membrane (B) (HE stain,  $\times 100$ ). C: Acid-fast bacilli were positive in both lungs (C) (Ziehl-Neelsen stain,  $\times 400$ ). D: Histological findings of the liver showed necrotizing granuloma with Langhans' giant cells and epithelioid cells (D) (HE stain,  $\times 400$ ).

大の小粒状影は、粟粒結核初期の柔らかい肉芽腫を捉えていたため、ステロイド治療に反応し消失し、単純写真で完全に正常化したと考えられる。

診断に関して、粟粒結核での結核菌検体別検出率は、

喀痰塗抹陽性率 46.4~61.9%・喀痰培養陽性率 76.8~94.0%、尿塗抹陽性率 13.8%・尿培養陽性率 58.6%との諸家の報告がある。また、組織診での診断率は、TBLB 30~100%、肝生検 66~100%、骨髓穿刺液凝固組織診

56~86%と報告されている<sup>6)~10)</sup>。本症例では施行しなかったが、骨髄穿刺は比較的侵襲の低い検査であり、全身状態不良例が多い粟粒結核症例では早期診断に有用であった報告もある<sup>2)6)9)10)</sup>。原因不明の肺胞出血やARDS症例では、粟粒結核も念頭に置き、粟粒結核による肝障害の特徴であるALP高値の有無への着目、喀痰検査はもとより、尿培養・血液培養および、TBLBが施行できない病態であっても骨髄穿刺液凝固組織診など検査陽性率・侵襲度を考慮し病態に即した生検等を選択する必要がある。また、CT写真の詳細な分析を行い、浸潤影や肺野濃度上昇に左右されずに小粒状影を見逃さないことも肝要と思われた。

なお、本報告の要旨は平成22年4月第50回日本呼吸器学会学術講演会(京都)にて発表した。

### 引用文献

- 1) Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, Clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583—590.
- 2) Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, et al. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syn-

drome. *Int Care Med* 1987; 13: 175—182.

- 3) 巽浩一郎, 栗山喬之, 高松芳郎, 他. 粟粒結核症に続発したARDSの1例. *日胸疾患会誌* 1987; 25: 574—577.
- 4) Dyer RA, Chappel WA, Potgieter PD. Adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Crit Care Med* 1985; 13: 12—15.
- 5) 藤田次郎. 病態, および病変の部位よりみた呼吸器感染症の画像診断. *結核* 2006; 81: 491—497.
- 6) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, 他. 粟粒結核症の臨床的検討. *結核* 1998; 73: 611—617.
- 7) 加治木章. 粟粒結核. 泉 孝英, 富岡洋海編. *結核* 第4版. 医学書院, 東京, 2006; 254—261.
- 8) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis; Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J M* 1990; 89: 291—296.
- 9) 平塚雄聡, 有村保次, 伊井敏彦. 当院における粟粒結核の臨床的検討. *感染症学誌* 2004; 78: 929—934.
- 10) 渡邊英二, 安井逸郎, 笠井雅信, 他. 粟粒結核症における骨髄穿刺の意義. *日本胸部臨床* 1991; 50: 773—777.

### Abstract

#### A case of miliary tuberculosis showing diffuse alveolar hemorrhage

Sukeyuki Nakamura, Eiko Kamioka, Atsuko Tokuda and Hiroshi Tabeta

Department of Respiratory Medicine, Funabashi Municipal Medical Center

A 43-year-old diabetic man had a productive cough and high fever and was admitted to another hospital. His condition did not improve despite treatment with Cefepime, and he was transferred to our hospital. Chest X-ray films and CT findings showed pulmonary infiltration and diffuse ground-glass opacities in bilateral lung fields, but disseminated nodules were not identified. Since his bronchial lavage fluid (BALF) was bloody, we suspected diffuse alveolar hemorrhage due to vasculitis. Steroid pulse therapy was given, and his fever and chest X-ray findings completely improved. However, 1 week later, he again suffered a high fever and bloody sputum, and a chest X-ray film showed granular shadows in bilateral lung fields. He died of respiratory failure on the 18<sup>th</sup> hospital day despite treatment and mechanical ventilation. An autopsy revealed many necrotizing epithelioid granulomas in both lungs, the liver, the spleen, both kidneys and both adrenal glands. These findings indicated miliary tuberculosis, and a culture of his sputum and BALF finally revealed *mycobacterium tuberculosis*. Marked alveolar hemorrhage and a hyaline membrane were also found in both lungs, but vasculitis was not recognized in any organ. We report this case, because to the best of our knowledge diffuse alveolar hemorrhage has not been reported as the primary symptom of miliary tuberculosis.