

●画像診断

免疫抑制状態の若年女性に発症した活動性肺病変を伴わない播種性結核

磯 博和 田中 徹 柏田 建
齋藤 好信 清家 正博 弦間 昭彦

要旨：症例は23歳女性。シェーグレン症候群に対して免疫抑制薬を長期内服中であった。2ヶ月前から倦怠感、発熱、腰痛を認め、全身精査で肺野に活動性病変を認めず、全身リンパ節、骨、皮下、腹膜、腸管に多彩な病変を認めた。インターフェロン γ 遊離試験 (interferon gamma release assay : IGRA) は陰性であった。縦隔リンパ節生検から結核菌が培養され、播種性結核と診断した。免疫抑制宿主において、複数の病変を認める際は、IGRAが陰性で活動性肺病変を認めない場合でも、播種性結核を念頭におく必要がある。

キーワード：結核、播種性結核、インターフェロン γ 遊離試験

Tuberculosis, Disseminated tuberculosis, Interferon gamma release assay (IGRA)

緒言

播種性結核は結核菌が血行性に播種し全身に散布性病変が形成される病態であり、細菌学的または病理学的に少なくとも2臓器以上に活動性病変を認めるものと定義される。これまで肺野に粟粒影を呈することが多かったため、粟粒結核と呼称されていたが、肺病変の有無にかかわらず播種性結核と呼称することが推奨されている¹⁾。今回我々は全身に多彩な病変を呈するが肺野には粟粒影がなく、診断に苦慮した播種性結核の症例を経験したため報告する。

症例

患者：23歳，女性。

主訴：発熱，倦怠感，腰痛。

既往歴：20歳；シェーグレン症候群，結核の既往なし。

内服薬：メトトレキサート (methotrexate : MTX) 8mg/週，アザチオプリン (azathioprine : AZA) 150mg/日，ファモチジン (famotidine)。

嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒。

現病歴：若年性特発性関節炎疑いに対して約10年前よりMTXとAZAの内服を開始し，3年前にシェーグレン症候群と診断され，治療が継続されていた。2ヶ月前

から倦怠感を自覚し，徐々に発熱と腰痛を認めるようになり，近医で施行したCTで縦隔リンパ節腫大を指摘され，当院へ紹介となった。

初診時現症：身長164cm，体重53.7kg，意識清明，体温37.6℃，血圧110/60mmHg，心拍数88回/分。眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。心音・呼吸音に異常所見なし。左骨盤前面に隆起性病変を認めた。神経学的所見異常なし。

初診時検査所見：血液検査では，白血球数は4,300/ μ Lと正常範囲であったがリンパ球数は313/ μ Lと低下し，Hb 11.3g/dLと軽度の正球性貧血やCRP 4.68mg/dLと上昇を認めた。感染症関連検査では，インターフェロン γ 遊離試験 (interferon gamma release assay : IGRA) (T-SPOT[®].TB) は陰性，human immunodeficiency virus (HIV) スクリーニング検査は陰性，Epstein-Barrウイルスは未感染パターンであった。腫瘍マーカーはCEA，CYFRA，ProGRPのいずれも上昇なく，可溶性IL-2レセプター1,392U/mLと上昇を認めた。胸部CTにて，右中葉に石灰化小結節を認めるのみであった (Fig. 1A) が，左鎖骨上窩・縦隔・右肺門リンパ節が多数腫大し，肋骨と胸椎には腫瘤性病変を認めた (Fig. 1B)。

臨床経過：画像所見および基礎疾患としてシェーグレン症候群を有しMTXを長期間内服していることから，悪性リンパ腫やリンパ増殖性疾患が第一に疑われた。この時点で肺野に活動性病変は認められず，喀痰抗酸菌塗抹・培養検査は陰性で，IGRAも陰性であった。右下部傍気管および気管分岐下リンパ節病変に対して超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行したところ，抗酸菌塗抹検査および結核菌・*Mycobacterium avium* complexのPCR

連絡先：磯 博和

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

(E-mail: s13-013ih@nms.ac.jp)

(Received 1 Feb 2022/ Accepted 30 Mar 2022)

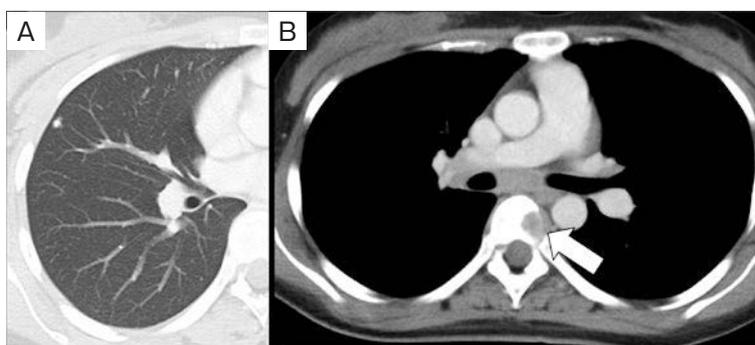


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) showed a calcified nodule in the right middle lobe, but no miliary nodules (A). Contrast-enhanced chest CT showed mediastinal and right hilar lymphadenopathies, and a bone lesion in the vertebral body (B: arrow).

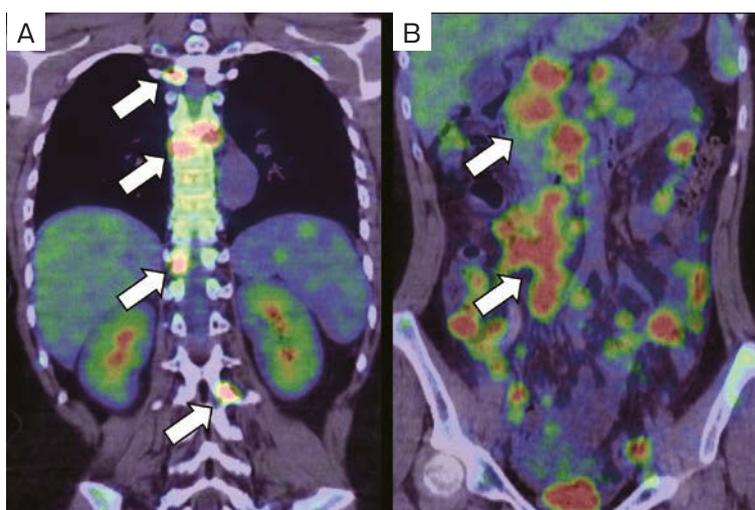


Fig. 2 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG-PET/CT) imaging showed thoracolumbar vertebrae (A, arrows) and intra-abdominal lymph nodes (B, arrows) with the intense uptake of FDG.

検査はいずれも陰性で、病理所見ではCD4陽性リンパ球主体の細胞浸潤を伴う肉芽腫病変を認めた（壊死所見はなし）が、悪性腫瘍の所見は認められなかった。腹部CTでは、腹部の多発リンパ節腫大、腸管浮腫、腹膜脂肪織混濁などを認め、腸炎および腹膜炎が示唆されたほか、左骨盤前面部に皮下膿瘍を認めた。 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)-CT (Fig. 2A, B) では全身リンパ節の多発腫大および胸腰椎・胸骨・肋骨・腸骨・恥骨など全身の骨に多発する腫瘤を認め、いずれもFDG集積を伴っていた。頭部CTでは明らかな中枢神経病変は認めなかった。上部消化管内視鏡では特記すべき所見を認めなかったが、下部消化管内視鏡では盲腸より上行結腸にかけて連続する隆起性病変を認めた (Fig. 3)。腸管内隆起性病変および左骨盤前面部皮下膿瘍よりそれぞれ生検を行ったところ、いずれも縦隔リンパ節と同様の肉芽腫病変を認めたが悪性腫瘍

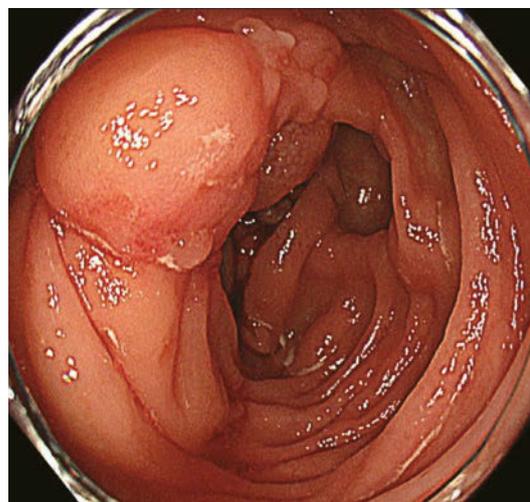


Fig. 3 Colonoscopy showed a bulging lesion in the ileocecum.

の所見はなく、抗酸菌塗抹検査も陰性で、確定診断に至らなかった。

連日38℃台の発熱があり全身状態は徐々に悪化した。縦隔リンパ節生検施行4週間後にリンパ節検体から結核菌が培養され、後に皮下膿瘍からも結核菌が培養されたことから、播種性結核と診断された。腸管生検検体からの抗酸菌検査は未提出であったが、病理所見からこちらも播種性結核の病変と考えられた。直ちに抗結核薬 [イソニアジド (isoniazid : INH)・リファンピシン (rifampicin : RFP)・エタンブトール (ethambutol : EB)・ピラジナミド (pyrazinamide : PZA)] による治療を開始したところ、速やかに解熱した。治療開始6ヶ月後に施行したCTではリンパ節および骨病変の改善が認められた。

考 察

播種性結核は結核菌の血行性播種により全身に多彩な臨床像を呈する疾患であり、結核症の約1~2%を占めるとされる²⁾。国内の結核罹患率は年々低下傾向にあるが、一方で播種性結核罹患率は年々上昇傾向にあり、2019年の統計では新規結核患者14,460人中639人(約4.4%)が播種性結核患者であった³⁾。これには高齢化、抗リウマチ薬や抗がん薬に伴う免疫抑制状態およびHIV感染者の増加などが影響している可能性がある。本症例においても、シェーグレン症候群に対してMTX, AZAを長期間内服しており、播種性結核の発症リスクを有していた。播種性結核の罹患臓器は、肺、リンパ節、肝臓、骨軟部組織、中枢神経、眼など非常に多彩である⁴⁾。症状は発熱(97%)、咳(30%)、食思不振(26%)、体重減少(14%)等が挙げられる²⁾が、いずれの症状も非特異的である。

播種性結核の発症機序として、早期蔓延型と晩期蔓延型に分けられる⁵⁾。早期蔓延型とは肺初感染時に結核菌が肺門リンパ節からリンパ行性に静脈角リンパ節に進展した後に血行性に全身播種するもので、若年者中心に認める。晩期蔓延型は肺門リンパ節、骨結核、腎結核などの陳旧性結核病変が再燃し散布源となることで全身播種されるもので、高齢者に多い。本症例は若年ではあるが、1年前の胸部CTですでに右中葉末梢に結核の初期変化群と思われる石灰化小結節を認めており、結核の既感染例と考えられた。今回の発症機序は、経気道性に感染し肺外に進展したと考えられる陳旧性結核病巣が長期の免疫抑制療法により再燃し、全身散布源となった晩期蔓延型と考えられた。一方で本症例は腸管病変や腹部リンパ節腫大が顕著であり、腸結核から発症し全身に播種した可能性も考えられた。腸結核は結核の約1~3%を占めるとされ⁶⁾、活動性肺結核から経管性ないし血行性散布により発症する原発性腸結核と、直接腸管に感染することで

発症する原発性腸結核に分けられる。続発性腸結核が大部分を占めるとされていたが近年は原発性腸結核が増加傾向にあるとされ、腸結核の60%は原発性との報告もある⁷⁾。本症例では、上述の晩期蔓延型の機序と合わせると、過去の経気道感染時に腸管に進展し潜在していた陳旧性病変(続発性)が再燃した機序のほか、活動性肺病変がないことから、結核菌が直接腸管に感染した原発性腸結核の可能性も考えられた。

播種性結核の診断には肺野のびまん性粟粒影が契機となるが、本症例は肺野に粟粒影を認めなかったことにより診断に苦慮することとなった。肺野の粟粒影が初診時に認められず遅れて出現した播種性結核の症例報告はある⁸⁾が、本症例では症状出現から約3ヶ月経過し病状が進行した時点でのCTにおいても粟粒影の新規出現を認めなかった。150人の播種性結核患者の後ろ向き調査では、胸部CTで135人(90%)の症例で粟粒影を認めたが、一部の症例では粟粒影を認めなかったことが示されている⁹⁾。本症例において、骨・皮下・腸管等に多数の血行播種性病変を有するにもかかわらず、肺病変を呈さなかった原因は明らかではない。しかしながら前述のとおり当初は肺病変を認めず、病態の進行後に肺野の粟粒影が出現してくる播種性結核の症例⁸⁾も存在しており、本症例では粟粒影が出現する前に播種性結核と診断し早期治療介入できたため肺病変が顕在化しなかった可能性がある。なお、仮に本症例が腸原発であったとしても、多発骨病変、皮下への播種は血行性が考えられ、肺野に粟粒影を呈するのが一般的であると考察する。

播種性結核の死亡率は20%前後で予後不良とされる¹⁰⁾が、肺野の粟粒影を認めない症例は診断の遅れから死亡率が上昇することが知られており¹¹⁾、注意が必要である。

本症例はIGRAが陰性であったことも診断に苦慮した要因であった。活動性結核におけるIGRAの診断的意義は限定的であるが、診断の補助として有用とされており、国内の活動性肺結核におけるT-SPOT[®].TBの偽陰性率は18.4%と報告されている¹²⁾。海外の報告では肺外結核を含む活動性結核におけるT-SPOT[®].TBの偽陰性率は判定不能例を陰性に含まない場合は14.8%、含む場合は19.1%であった¹³⁾。高齢は偽陰性に関わる因子であるが、免疫抑制との関連は両報告では認めなかった¹²⁾¹³⁾。T-SPOT[®].TBは測定時にリンパ球を分離して数を調整するためリンパ球数が減少する状況下でも感度低下の影響が少ないとされている¹⁴⁾。また、IGRA偽陰性例は予後不良と報告されており、結核診断後の1年生存率はIGRA陽性例で94%、偽陰性例で83%と有意差が認められた($p < 0.001$)¹³⁾。以上より、T-SPOT[®].TB陰性においても活動性結核の除外はできず、偽陰性による診断・治療の遅延から予後悪化につながる可能性があり、注意を要する。

本症例は診断に苦慮したが、縦隔リンパ節、皮下膿瘍、腸管と複数の組織を生検したことで確定診断を得ることができた。播種性結核は全身に多彩な病変を呈するため、複数の病変部位の生検が診断において重要と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Jonathan W, et al. Disseminated tuberculosis. In: Iseman MD, ed. A Clinician's Guide to Tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 167-73.
- 2) 永井英明, 他. 粟粒結核症の臨床的検討. 結核 1998 ; 73 : 611-7.
- 3) 公益財団法人結核予防会編. 結核の統計2020. 東京 : 結核予防会. 2020 ; 61.
- 4) Suárez I, et al. Severe disseminated tuberculosis in HIV-negative refugees. Lancet Infect Dis 2019; 19: e352-9.
- 5) 尾形英雄. 肺結核のCT画像と病理所見. 結核 2009 ; 84 : 559-68.
- 6) Sheer TA, et al. Gastrointestinal tuberculosis. Curr Gastroenterol Rep 2003; 5: 273-8.
- 7) 大川清孝. 腸結核. 大川清孝, 他編. 感染性腸炎 A to Z 第2版. 東京 : 医学書院. 2012 ; 114-25.
- 8) 中瀬一希, 他. 診断に難渋した粟粒結核の1例. 鳥取医誌 2015 ; 43 : 112-7.
- 9) Lee J, et al. Comparison of clinical manifestations and treatment outcome according to age groups in adult patients with miliary tuberculosis. J Thorac Dis 2018; 10: 2881-9.
- 10) Kim JH, et al. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. Rev Infect Dis 1990; 12: 583-90.
- 11) Long R, et al. Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 52-8.
- 12) 細田千晶, 他. 活動性肺結核における T-SPOT.TB 偽陰性に関わる患者背景因子の検討. 結核 2018 ; 93 : 87-92.
- 13) Nguyen DT, et al. Characteristics associated with negative interferon- γ release assay results in culture-confirmed tuberculosis patients, Texas, USA, 2013-2015. Emerg Infect Dis 2018; 24: 534-40.
- 14) Komiya K, et al. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. Intern Med 2010; 49: 1849-55.

Abstract

A case of disseminated tuberculosis without miliary nodules in the lung

Hirokazu Iso, Toru Tanaka, Takeru Kashiwada,
Yoshinobu Saito, Masahiro Seike and Akihiko Gemma

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

We report the case of a 23-year-old Japanese female patient with Sjögren's syndrome who had been treated with methotrexate and azathioprine for 10 years. She experienced fatigue, fever, and lower back pain, which had persisted for 2 months, and presented with hilar and mediastinal lymphadenopathy on contrast-enhanced chest computed tomography (CT). Further examination revealed no active lesions in the lung fields; however, multiple lesions were detected in the lymph nodes, bone, subcutaneous tissue, peritoneum, and colon. Sputum specimens could not prove the presence of *Mycobacterium tuberculosis*, and a T-SPOT[®].TB test was negative. We performed endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and obtained a specimen from the mediastinal lymph nodes. Although an acid-fast bacilli smear and polymerase chain reaction for *M. tuberculosis* were negative, the specimen showed granulomatous lesions and *M. tuberculosis* was subsequently cultured. We finally diagnosed disseminated tuberculosis.

Clinicians should be alert to the possibility of disseminated tuberculosis even in the absence of miliary nodules in the lung and negative interferon gamma release assay (IGRA) results.