

症例報告

急性呼吸促迫症候群を発症したが 救命することのできた粟粒結核の1例

昭和大学附属豊洲病院内科

小川 玄洋 桂 隆志 野村 憲弘
佐藤 雅 林 量司 佐藤 貴俊
久保 定徳 関川 高志 松川 正明

昭和大学附属豊洲病院放射線科

長谷川 真

要約：症例は84歳男性。他院にて高血圧症に対する管理を受けていたが、1か月ほど続く全身倦怠感と食欲不振に加えて咳嗽、高熱も出現したため、当科を受診し精査加療目的で入院した。入院時、SpO₂ 92% (room air) と呼吸状態悪く、非定型感染を疑う血液検査所見を認め、胸部X線検査と胸部CT検査で、両肺野にスリガラス状陰影とびまん性粒状影を認めたことから粟粒結核を含む肺感染症を念頭に、抗結核薬と塩酸シプロフロキサシン (CPFX) の投与を開始した。後日、喀痰・胃液および尿より結核菌検出の報告があり、粟粒結核の診断が確定した。入院第3病日には、低酸素血症が進行し、急性呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) を発症し、直ちに人工呼吸器を装着するとともに副腎皮質ステロイド薬の投与を開始した。治療は奏功し、挿管後6日で抜管し得た。その後の経過も順調であった。粟粒結核の播種性血管内凝固症候群 (DIC) やARDS発症例では死亡率70～80%と極めて予後不良とする報告が多いが、本症例では早期治療 (治療的診断) により救命することが出来た。高齢者が原因不明の高熱を来した場合には、粟粒結核を念頭に置いた鑑別診断が必要で時機を逸せず抗結核薬療法を行うことが肝要である。

キーワード：粟粒結核、ARDS、びまん性粒状影

結核は近年増加傾向にあり、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) を合併した粟粒結核の報告も散見される。粟粒結核にARDSを合併すると予後不良であり、また粟粒結核はARDSの原因の1つである。粟粒結核は結核菌の血行性播種により、少なくとも2臓器以上に細菌学的または病理学的に活動的な散布性病巣を形成する重篤な病態である。本症例は気道吸引物培養と尿培養で結核菌が陽性であった。初感染後のリンパ血行性に生じる早期蔓延型と治療後結核病巣の再燃により結核菌が血行に入り生じる晩期蔓延型がある。今回われわれは、後者にARDSが発症し、重篤な状態に陥ったにもかかわらず救命しえた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：84歳、男性。

主訴：全身倦怠感、高熱。

既往歴：20歳肺結核 (治療歴あるも詳細不明)。
75歳高血圧症。

家族歴：特になし。

現病歴：従来他院にて高血圧症に対する管理を受けており、2005年12月上旬より全身倦怠感を自覚していた。12月20日より38度台の発熱を認めた。続いて食欲不振、咳嗽も出現したため、12月27日夜間に当科を受診した。

入院時現症：身長165cm、体重47kg、BMI 17.3 (著明な痩せ)、血圧162/80mmHg、脈拍84/分、体温38.0℃、SpO₂ 92% (room air)、呼吸数22回/分、

Table 1 Laboratory findings upon admission

< Blood count >		< Biochemistry >		< Arterial blood gas analysis >			
WBC	4370/ μ l	TP	6.1g/dl	T-chol.	135mg/dl	room air	
Nuetro	82.3%	Alb	2.7g/dl	BUN	19.1mg/dl	pH	7.469
Lymph	10.0%	T-bil	1.0mg/dl	Cr	0.9mg/dl	PCO ₂	34.5 (torr)
RBC	386 \times 10 ⁴ / μ l	AST	75U/l	Na	129.6mEq/l	PO ₂	57.8 (torr)
Hb	10.7g/dl	ALT	39U/l	K	3.4mEq/l	HCO ₃ ⁻	25.0 (mmol/l)
Hct	32.1%	γ -GTP	78U/l	Cl	93.0mEq/l	B.E.	2.5 (mmol/l)
Plt	14.1 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	371U/l	CRP	4.6mg/dl	O ₂ SAT	91.9 (%)
		LDH	379U/l				
		CPK	70U/l				
							(ESR 18mm/60m.)
							Tuberculin skin test, neg.

Rapid influenza diagnostic test A(-), B(-)

Rapid throat swab test for adenovirus antigens (-)

Rapid test to detect IgM antibodies against Mycoplasma pneumoniae in sera (-)

Rapid test to detect Streptococcus pneumoniae antigens in urine (-)

Rapid test to detect urinary Legionella antigens (-)

WBCs were normal but neutrophils were elevated and lymphocytes were reduced. Erythrocyte sedimentation was 18 mm and CRP was elevated to 4.6; an inflammatory response was noted.

Hypoproteinemia and hypoalbuminemia, hyponatremia, an AST level of 75, and slightly abnormal liver function were noted.

In addition, blood gas results revealed type I respiratory failure.

意識レベル清。皮膚乾燥あり。頸部表在リンパ節は触知せず。心雑音は聴取せず。呼吸音に異常を認めず。腹部は平坦、軟、圧痛を認めず。四肢浮腫なし。

入院時検査所見：核左方移動を認めるものの白血球は正常値で、CRPの軽度上昇を認めた。軽度の低蛋白血症、軽度の肝障害、電解質異常を認めた。インフルエンザ抗原迅速検査A、B共に(-)、咽頭アデノウイルス抗原迅速検査(-)、血清マイコプラズマIgM抗体迅速検査(-)、尿中肺炎球菌抗原迅速検査(-)、レジオネラ尿中抗原迅速検査(-)、ガフキー陰性であった(Table 1, 2)。

胸部X線検査では、左肺尖部に陳旧性肺結核を思わせる(fibrotic scar change)硬化像を認め、両下肺野を中心に微小粒状影を認めた。また、胸部CTにて小葉中心性にスリガラス影とびまん性粒状影の散在を認めた(Fig. 1)。

入院後経過(Fig. 2)：入院時の喀痰塗抹検査では抗酸菌は陰性であったが(Table 2)、肺結核の既往と血液検査、画像所見より粟粒結核と非定型肺炎を疑い、12月28日からニューキノロン系抗菌薬、isoniazid (INH) 200 mg/日、rifampicin (RFP)

450 mg/日を用いた治療を開始した。入院当初のSpO₂は92% (room air)で動脈血ガス分析では、Table 1のようにI型呼吸不全を認めた。酸素投与を開始したが、呼吸状態は徐々に悪化し、リザーバー付きマスクにて酸素10L/分を投与してもSpO₂90%を維持できず、12月30日(入院第4病日)の胸部X線検査(Fig. 3)で両側肺野に微小粒状影と浸潤影の広がりを認めるに至り、患者本人と家族と相談し同意を得た上で、気管内挿管を行い人工呼吸器を装着した。一回換気量を7ml/kgに設定しSIMVモードで人工呼吸管理を開始した。

1994年に発表されたアメリカ胸部疾患学会とヨーロッパ集中治療医学会の合同カンファレンスで提唱された診断基準よりPaO₂/FiO₂=121(≤200mmHg)と低下を認め、ARDSと診断した¹⁾(Table 3)。パルス療法を施行し、その後プレドニゾロンを40mgより点滴投与した。内服可能後は経口投与へ変更し漸減した。治療は著効し、2006年1月5日に抜管した。胸部CTの再検査では、全肺野に広がった浸潤影の減少が認められた(Fig. 4)。

挿管時の吸引気道分泌物、挿管後挿入した経鼻胃管より採取した胃液、尿道カテーテルより採取した

Table 2 Mycobacterium tuberculosis smears and cultures of various specimens

[Sputum] (Dec. 27th-29th) Smear (-), Gaffky count of 0
Culture (-)

(The specimen material cannot be gathered though the examination of sputum is enforced on the 28th and December 29.)

[Suctioned airway secretions]

(Dec. 30th) Smear (\pm), Gaffky count of 1

PCR (+)

Culture: 20 colonies (6W germicidal lamp)

Identification of Mycobacterium tuberculosis complex

(+)/Hybridization protection assay (HPA)

[Gastric juices]

(Dec. 30th) Smear (\pm), Gaffky count of 1

PCR (+)

Culture: 20 colonies (6W germicidal lamp)

Identification of Mycobacterium tuberculosis complex (+)/HPA

[Blood] (Dec. 27th) Culture (-)

In terms of bacteriological testing, a sputum examination prior to intubation resulted in a Gaffky count of 0 and Mycobacterium tuberculosis was not detected, but endotracheal suctioning was done after intubation on Dec. 30th. The collected sputum and morning gastric juice revealed a Gaffky count of 1; a 6W germicidal lamp was used in culturing and 20 colonies were subsequently noted. Tuberculosis was identified via an HPA to detect Mycobacterium tuberculosis complex.



Fig. 1 Chest x-ray and CT findings upon admission

Fibrotic changes (scarring) thought to be signs of old tuberculosis were noted in the apex of the left lung, and fine granular opacities were noted primarily in both lower lung fields. In addition, CT scan revealed a centrilobularly distribution of ground glass appearance, and the presence of inflammatory changes could not be ruled out.

尿検体から、後日ガフキー1号、PCR法で結核菌群陽性の結果が得られたことから粟粒結核にARDSが発症し合併したものと考え、1月8日より ethambutol

hydrochloride (EB) 750 mg/day を追加し、3剤併用の標準治療法 (B法) による抗結核治療を施行した。さらに、抗酸菌培養6週で20コロニーを認め、

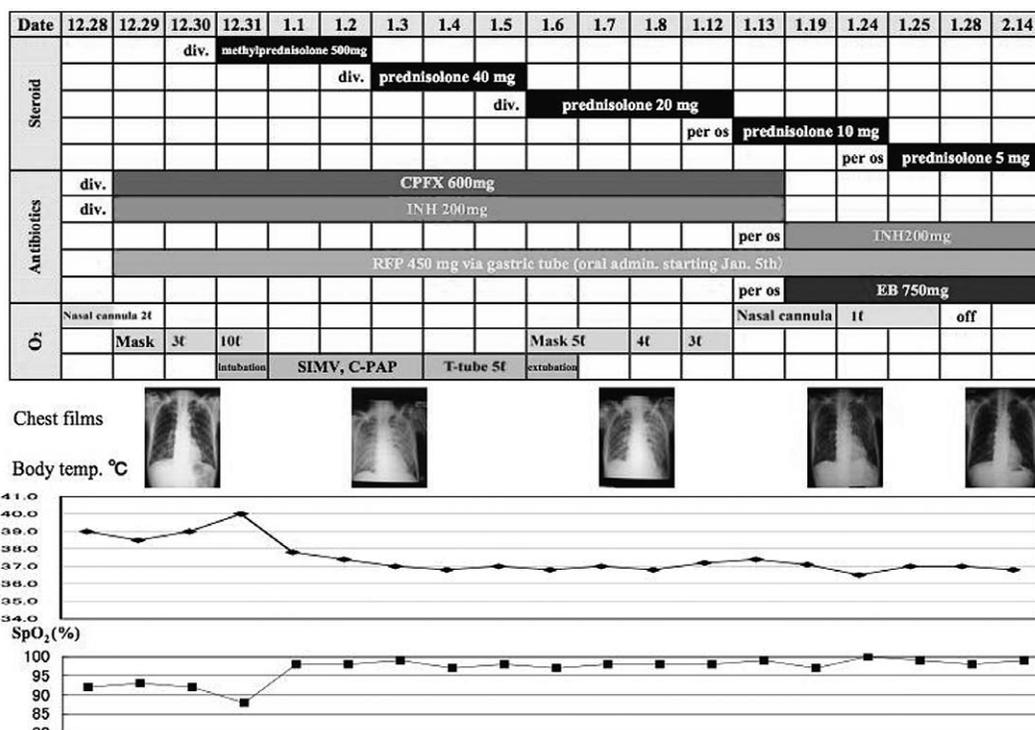


Fig. 2 Chart of the course of treatment. The anti-TB drugs INH (200 mg/day) and RFP (450 mg/day) were started and EB (750 mg/day) was added starting Jan. 8th. Standard therapy (therapy B) with 3 agents was given. The patient developed ARDS on Dec. 30th and was intubated. The patient was placed on a ventilator in SIMV mode and underwent steroid mini-pulse therapy. The patient was subsequently given a stress dose of prednisolone intravenously. Once the patient was able to take the corticosteroid orally, the dose was decreased as appropriate through oral administration. The patient responded well to these treatment regimen, and he was weaned off from the ventilator to be extubated on Jan. 5th.



Fig. 3 Chest x-ray (Dec. 30th)
Chest x-ray on Dec. 30th. The x-ray revealed worsening infiltrates throughout both lung fields.

結核菌群 HPA 法にて結核菌と同定された。(薬剤感受性は INH, RFP, EB すべて sensitive であった。)

抜管後より嚥下訓練, ADL 改善目的に座位保持, 起立, 歩行訓練などのリハビリテーションを理学療法士の協力を得て施行した。抗結核薬に伴う副作用も認めず順調に経過し, 1 月 2 日以降の喀痰検査ではガフキー陰性, 抗酸菌 8 週培養でも陰性化が確認された。胸部 X 線検査, 胸部 CT 検査で浸潤影は消失し (Fig. 5), 血液検査でも炎症反応は陰性化し, ADL も改善を認めたため, 外来治療可能と判断し, 3 月 19 日に退院した。

考 察

粟粒結核は結核症の約 1 ~ 2% を占めると報告され²⁻⁴⁾, 粟粒結核に ARDS を合併する頻度は 7% 以下で, ARDS の原因としての粟粒結核は 2% を占める

Table 3 Arterial blood gas measurements (Dec. 30th)

< Before intubation >		< After intubation >	
Non-rebreather mask	10ℓ	SIMV, FiO ₂	1.0
		TV	350ml
		Resp. rate	25breaths/min.
		(after intubation on Dec. 30 th)	
pH	7.403	pH	7.408
PCO ₂	31.7 (mmHg)	PCO ₂	39.1 (mmHg)
PO ₂	29.0 (mmHg)	PO ₂	121.0 (mmHg)
HCO ₃	-19.7 (mmol/l)	HCO ₃	24.6 (mmol/l)
B.E.	-3.4 (mmol/l)	B.E.	0.7 (mmol/l)
O ₂ SAT	54.7 (%)	O ₂ SAT	98.3 (%)

Blood gas results before and after intubation on Dec. 30th. Blood gas results revealed improvement with administration of 100% O₂ following intubation, but PO₂ was 121.0 (mmHg) and the P/F ratio was below 200 mmHg, so the patient was diagnosed with ARDS.

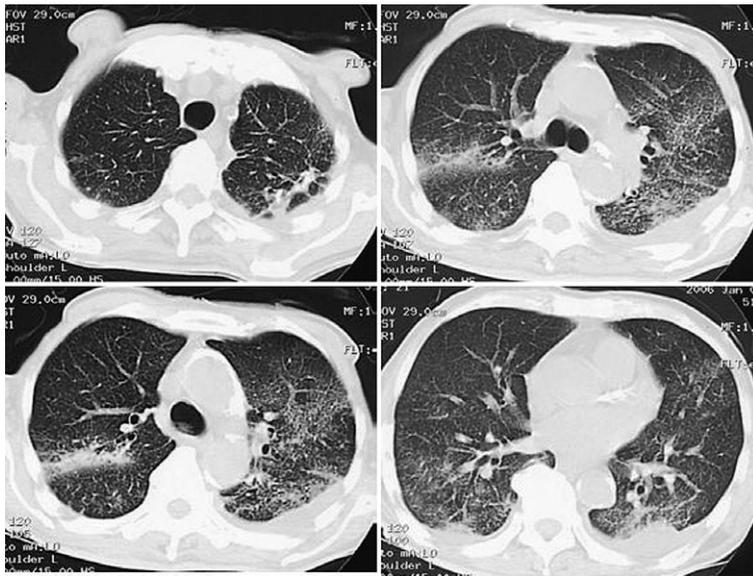


Fig. 4 Chest CT (Jan. 6th)

Chest CT on the day following extubation. The exam revealed that the extensive infiltrates in both lungs had improved.

と報告されている⁵⁾。

また臨床症状では、呼吸器症状に乏しいことが多く、主要な徴候は発熱のことが多いとされる³⁾。本症例でも発熱、全身倦怠感が主な症状であり、咳嗽は認めるものの目立つものではなかった。

検査所見では白血球数は正常範囲で、CRPの上

昇を認め、リンパ球の減少と核左方移動を伴うと指摘されている^{6,7)}。また、粟粒結核では他の結核症に比較して栄養状態が不良であり低蛋白血症、低アルブミン血症を認め、電解質異常、軽度肝機能障害などの所見がある⁷⁾。

ツベルクリン反応も65歳以上では陰性であること

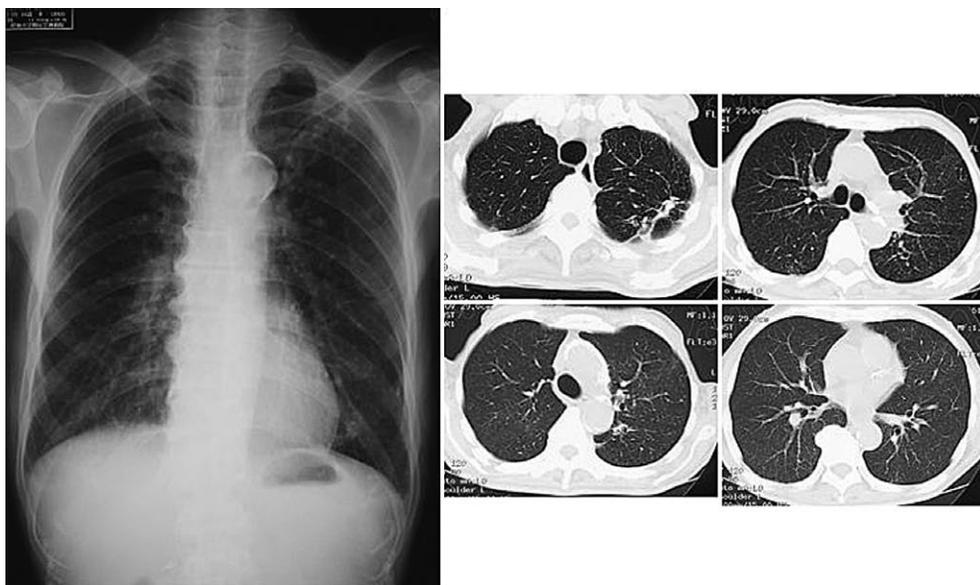


Fig. 5 Chest x-ray and CT (Mar. 6th)

Chest x-ray and chest CT scan both revealed fibrotic changes (scarring) in the left upper lobe of the lung, but infiltrates that had spread to both lung fields disappeared, and the patient had clinically improved.

が多く 15.4% が陰性とされ⁸⁾、本症例でも陰性であった。喀痰塗抹染色の陽性率は 33～46%、培養陽性率は 62～77%、といわれ⁹⁻¹²⁾、最も有効であったとする報告もある³⁾。本症例のように、塗抹検査で陰性であっても、核酸増幅同定などの高感度な抗酸菌検出法を併用することによって陽性率の向上が期待できる。本症例では挿管後の吸引気道分泌物の細菌学的検査で結核菌を検出したが、気管支肺胞洗浄による結核菌の検出も有用と考えられた。また、尿、血液、骨髄からの結核菌の検出率は比較的高く、特に前 2 者は検体採取が容易であり積極的に施行すべきとされている³⁾、本症例でも尿 PCR 法、尿培養にて陽性であった。

粟粒結核に ARDS を合併すると予後が極めて不良で、死亡率 76% と報告されている¹³⁾。ステロイドの有効性については議論のあるところで、その薬理作用は IL-6 や TNF- α 等の炎症性メディエーター産生調節作用で、この抗炎症効果が ARDS に対しても有効と考えられる¹⁴⁾。発症早期のステロイド大量療法は否定的な見解もあるが¹⁵⁻¹⁷⁾、急性期でのステロイドパルス療法にて症状の軽快を認めた報告も多い¹⁸⁻²¹⁾。ARDS の発症と病態の悪化は急激で、臨床的にはパルス療法に頼らざるを得ないことが多

いと考えられる。また、発症早期のステロイド少量投与 (メチルプレドニゾン 1 mg/kg/日より漸減) による肺損傷スコアの有意な改善傾向を認めた報告もある²²⁾。本症例でもパルス療法後、前述の少量投与を漸減しつつ継続した。しかし、粟粒結核の症状出現後にその診断がなされる前に、抗結核薬の併用が無いままステロイド単独使用された症例で病態を悪化させた可能性を示唆する報告もある³⁾。

本症例では当初より結核症を強く疑い、抗結核薬による治療を開始した後、ARDS を発症したため、ステロイド投与療法を併用した。そのため、呼吸状態の改善を得ることができ、本質的な抗結核薬治療を継続でき、幸い救命することができたと考える。高齢者に体重減少などの低栄養の傾向を伴った原因不明の発熱が持続した場合、血液検査所見で非定型感染を疑う所見を認めた際には当初から粟粒結核も視野に入れた検査を進め、早期に診断し、抗結核薬による治療を開始することが肝要であると考えられた。

文 献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, *et al*: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant

- outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* **149** : 818-824, 1994.
- 2) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, ほか: 粟粒結核症の臨床的検討. *結核* **73** : 611-617, 1998.
 - 3) 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. *感染症誌* **78** : 929-934, 2004.
 - 4) 石井 学, 石川雅健, 武田宗和, ほか: 診断に苦慮した粟粒結核の1例. *日救急医学会誌* **23** : 22-23, 2002.
 - 5) Dyer RA, Chappel WA and Potgieter PD: Adult respiratory distress syndrome associated with military tuberculosis. *Crit Care Med* **13** : 12-15, 1985.
 - 6) 森谷知恵, 有田浩之, 吉岡宏治, ほか: 急性呼吸促進症候群を合併した粟粒結核症の1例. *広島医* **55** : 504-509, 2002.
 - 7) 原田 進, 永田忍彦, 原田泰子: 粟粒結核. *治療の領域* **17** : 1428-1434, 2001.
 - 8) 毛利昌史, 四元秀毅, 倉島篤行, 編: 結核 Up to Date: 結核症+非定型抗酸菌症+肺アスペルギルス症. 南江堂, 東京, 1999.
 - 9) Maartens G, Willcox PA and Benatar SR: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* **89** : 291-296, 1990.
 - 10) Munt PW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* (Baltimore) **51** : 139-155, 1972.
 - 11) Sahn SA and Neff TA: Miliary tuberculosis. *Am J Med* **56** : 494-505, 1974.
 - 12) Kim JH, Langston AA and Gallis HA: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome. *Rev Infect Dis* **12** : 583-590, 1990.
 - 13) 河端美則, 和田雅子, 岩井和郎, ほか: 粟粒結核症の病理—有用な臨床情報と DIC, 急性呼吸不全に焦点を当てて—. *呼吸* **5** : 576-583, 1986.
 - 14) 石倉宏恭: 治療の実際 SIRS-associated coagulopathy (SAC) 病態下における ALI/ARDS の発症機序と治療戦略. *臨と研* **86** : 1202-1208, 2009.
 - 15) Lefering R and Neugebauer EAM: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* **23** : 1294-1303, 1995.
 - 16) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, *et al*: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **317** : 1565-1570, 1987.
 - 17) Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, *et al*: Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* **92** : 1032-1036, 1987.
 - 18) 巽浩一郎, 栗山喬行, 高松芳郎, ほか: 粟粒結核症に続発した ARDS の1例. *日胸疾患会誌* **25** : 574-577, 1987.
 - 19) 川山智隆, 澤亜希子, 吉住尚志, ほか: メチルプレドニゾンパルス療法が有効であった成人呼吸促進症候群を呈した粟粒結核の1例. *日胸臨* **56** : 58-63, 1997.
 - 20) Murray HW, Tuazon CU, Kirmani N, *et al*: The adult respiratory distress syndrome associated with military tuberculosis. *Chest* **73** : 37-43, 1978.
 - 21) Meduri GU, Headley AS, Golden E, *et al*: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* **280** : 159-165, 1998.
 - 22) Meduri GU, Golden E, Freire AX, *et al*: Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* **131** : 954-963, 2007.

A RARE CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS DEVELOPING
TO ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
IN WHICH THE PATIENT'S LIFE WAS SAVED

Genyo OGAWA, Takashi KATSURA, Norihiro NOMURA,
Masashi SATOH, Ryouji HAYASHI, Takatoshi SATOH,
Sadanori KUBO, Takashi SEKIKAWA and Masa-aki MATSUKAWA

Department of Internal Medicine, Showa University Toyosu Hospital

Makoto HASEGAWA

Department of Radiology, Showa University Toyosu Hospital

Abstract — The patient was an 84-year-old male who was treated for hypertension in another hospital. In addition to general malaise and anorexia lasting for about a month, the patient had a high fever, which prompted the referral to our department. Chest x-ray and chest CT scan upon admission revealed ground glass appearance and diffuse granular infiltration in both lung fields. We suspected a pulmonary infection, such as miliary tuberculosis, and an anti-TB regimen and ciprofloxacin CFX were administered. Mycobacterium tuberculosis in the sputum, gastric juices, and urine were detected several days later by bacteriological tests, confirmed the diagnosis of miliary tuberculosis. On the third day of hospitalization, hypoxemia worsened and developed into acute respiratory distress syndrome ARDS; the patient was immediately placed on a ventilator and corticosteroids were administered. The patient responded well to these treatments, and was successfully extubated 6 days later. The patient had slow but steady, uneventful recovery after extubation, and he was discharged home on hospital day 83. Review of literature indicates an extremely poor prognosis of miliary tuberculosis developing to ARDS, with mortality of 70-80. We believe that this patient survived due to the early introduction of anti-TB drug therapy, even before the diagnosis was confirmed. When an elderly individual develops a high fever of unknown origin with pulmonary infiltrate, a differential diagnosis must be made with miliary tuberculosis in mind and anti-TB drug therapy should be initiated even before the diagnosis is confirmed.

Key words: miliary tuberculosis, ARDS, diffuse granular infiltration

[受付：10月5日，受理：11月9日，2010]