

汎血球減少を呈し血液培養で結核菌陽性であった粟粒結核の1例

町田久典[†] 篠原 勉* 畠山暢生 岡野義夫
中野万有里 飛梅 亮 森本泰子** 大串文隆

IRYO Vol. 65 No. 12 (618-622) 2011

要 旨

粟粒結核は結核菌が血行性に播種し、2臓器以上に活動性病巣を認め、粟粒大の結節性散布巣をきたす病態である。今回われわれは汎血球減少を呈し、喀痰、骨髓および静脈血培養と組織検査により確定診断をし得た粟粒結核の1例を経験した。症例は83歳女性。近医に通院中、歩行、経口摂取が困難となり入院。状態が抗菌薬等で改善せず、汎血球減少と肺野のびまん性小粒状陰影出現で、粟粒結核が疑われ、紹介入院となった。入院後、骨髓、血液および喀痰採取を行い、いずれの検体においても結核菌のPCR検査と培養が陽性であった。また骨髓組織では肉芽腫性病変と血球貪食像が認められ、検査上DIC所見をともなっていたため、粟粒結核および続発性血球貪食症候群(→623pを参照)と診断した。粟粒結核において末梢血のPCRおよび培養検査で結核菌が証明され、さらに血球貪食症候群やDICを併発する例はまれであるので報告する。

キーワード 粟粒結核, 汎血球減少, 血球貪食症候群, 血液培養

緒 言

粟粒結核は結核菌が血行性に播種し、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、びまん性に粟粒大あるいはこれに近い大きさの結節性散布巣をきたす病態である¹⁾²⁾。したがってその診断には、痰からの結核菌の培養検査だけでなく、肺以外の臓器である骨髓や肝臓の生検や血液培養等による組織または細菌学的診断を必要とする。今回われわれは血液および骨髓液で結核菌のPCR検査と培養がいずれも陽性となった粟粒結

核で、続発性血球貪食症候群(→623pを参照)を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

症例 83歳女性。慢性心房細動で他院に定期通院していたが、動けず、経口摂取が困難となったため近医に入院した。入院後、38度以上の発熱が続くようになり、一般抗菌薬投与に反応せず、汎血球減少および肝障害、腎障害を認め、約1週間後の胸部X線写真で両側びまん性の小粒状陰影を認めたため、

国立病院機構高知病院 呼吸器科 *臨床研究部 **臨床検査室 †医師
別刷請求先：町田久典 国立病院機構高知病院 呼吸器科 〒780-8077 高知県高知市朝倉西1丁目2番25号
(平成23年7月14日受付, 平成23年10月14日受理)

A Case of Miliary Tuberculosis with Pancytopenia Showing Positive Blood Culture for *Mycobacterium Tuberculosis*
Hisanori Machida, Tsutomu Shinohara*, Nobuo Hatakeyama, Yoshio Okano, Mayuri Nakano, Makoto Tobiume,
Yasuko Morimoto** and Fumitaka Ogushi, Division of Pulmonary Medicine, *Clinical Investigation, and **Clinical
Laboratory, NHO National Kochi Hospital

Key Words: miliary tuberculosis, pancytopenia, hemophagocytic syndrome, blood culture

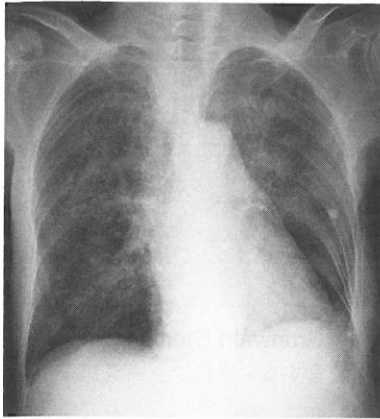


図1 入院時胸部X線写真
両側びまん性の粟粒陰影を認める。

精査加療目的で紹介入院となった。

既往歴 40年前 副鼻腔炎：手術，20年前 胃ポリープ：手術，11年前 高血圧，不整脈，結核の既往歴は不明

家族歴 特記事項なし

入院時現症：身長150cm，体重31.3kg，血圧112/63 mmHg 脈拍 85/分・整，体温37.6℃，呼吸速迫な

し。意識は清明。眼瞼結膜貧血・黄疸なし。表在リンパ節腫脹なし。心・肺に雑音なし。腹部に肝臓，脾臓を触知せず，圧痛を認めない。大腿に紫斑を認める。下腿および足背に浮腫あり。

経過

入院後の胸部X線（図1）および胸部CT写真では，両側性に胸水貯留とびまん性の小粒状陰影を認め，粟粒結核が疑われた。血液検査（表1）では汎血球減少を認め，凝固系の異常より Disseminated intravascular coagulation (DIC) と診断した。粟粒結核の確定診断のため，喀痰培養，血液培養および骨髓穿刺による骨髓培養と組織検査を行ったところ，喀痰はガフキー2号，喀痰，血液，骨髓液で結核菌のPCRが陽性となり培養でも結核菌の増殖を認めた（表2）。また骨髓組織では，抗酸菌は認めないものの巨細胞をともなう肉芽腫を認め（図2a），同時に赤血球の貪食像など血球貪食像も認め（図2b）結核感染に続発した血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome：HPS）と診断した。以上

表1 検査成績

WBC	2180/ μ l	AST	90IU/l	PT	23.3sec
Neut.	92.6%	ALT	86IU/l	PTactivity	34%
Lymp.	5.5%	ALP	684IU/l	PT-INR	1.77
Mono.	1.4%	γ GTP	132IU/l	APTT	72.3S
Eosi.	0.5%	LDH	399IU/l	FDP	5.5 μ g/ml
Baso.	0.0%	BUN	65.6mg/dl	D-Dimer	5.6 μ g/ml
RBC	328×10^4 / μ l	Cre	1.88mg/dl	Fib	58mg/dl
Ht	27.3%	Na	130mEq/l	AT-III activity	7.3%
Hb	9.1g/dl	K	5.6mEq/l	DIC score	7
MCV	83.2fl	Cl	99mEq/l		
MCH	27.7pg	CRP	21.73mg/dl	<ABG> (O_2 1 l/min)	
MCHC	33.3g/dl			pH	7.346
Plt	5.3×10^4 / μ l			pCO ₂	25.0mmHg
				pO ₂	96.6mmHg
				HCO ₃ ⁻	13.3mmol/l

表2 入院時の痰，血液，骨髓の結核菌所見

Result	Sputum			Blood			Bone marrow		
	Gaffky	PCR	culture	Gaffky	PCR	culture	Gaffky	PCR	culture
	2	+	+	-	+	+	-	+	+

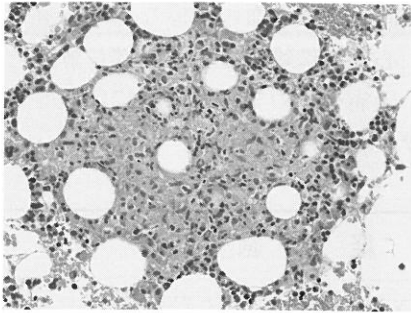


図2 a 骨髓組織 (HE 染色)
類上皮肉芽腫を認める。

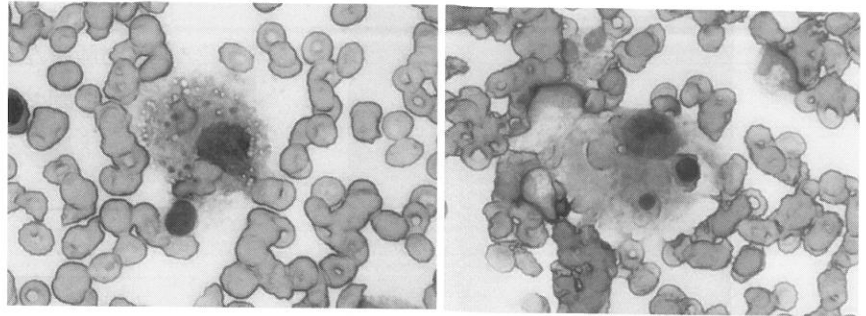


図2 b 骨髓スミア (May-Grunwald Giemsa 染色)
赤血球と好中球を貪食するマクロファージがみられる。

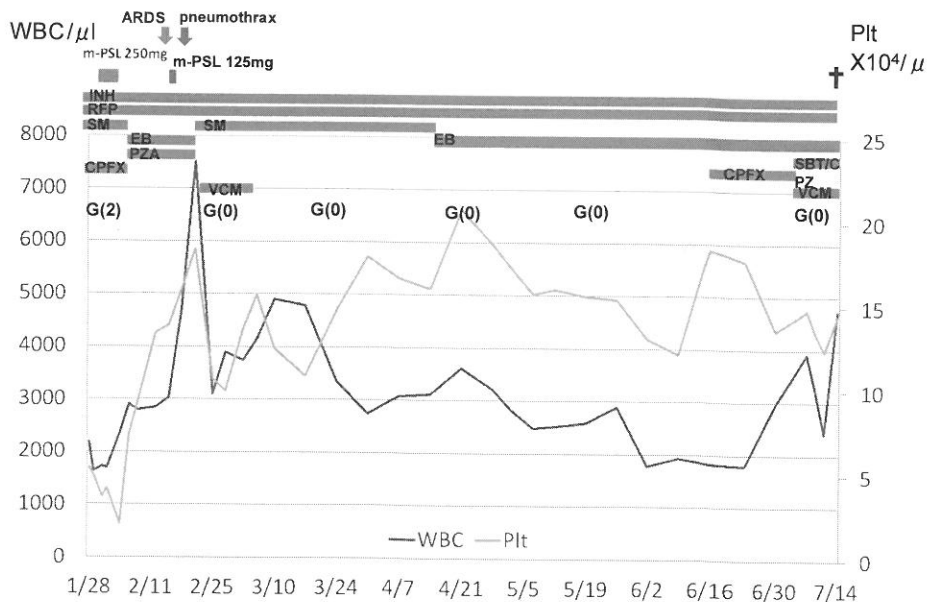


図3 臨床経過

m-PSL の投与により、血小板が正常範囲にまで回復した。
(G : Giemsa stain, m-PSL : methylprednisolone)

より肺と骨髓の少なくとも2臓器以上の結核菌の感染を証明でき、粟粒結核と確定診断した。診断後ただちにDICの治療を開始(低分子ヘパリン、新鮮凍結血漿、ATⅢ製剤など)し、結核に対しては内服が困難な状態であったことからRFP(450mg)の坐剤、INH(300mg)の点滴およびSM(0.5g)の筋肉注射を開始、HPSに対してはメチルプレドニゾロン(250mg)の投与を3日間行った(図3)。治療開始10日後には急激な酸素化の悪化と胸部X線写真上で浸潤影の悪化を認め(図4)急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)が疑われたが、メチルプレドニゾロンの追加や利尿剤の投与により次第に改善した。その後、気胸の合併がみられたが、短期間の胸腔ドレナージで軽快し、DICも軽快、血小板数も回復、また呼吸状態も安定した。以後は経口摂取が可能となった

こともあり、INH、RFP、EB、PZAの4剤の内服に変更し、治療を継続した。その後は良好な経過を呈し、リハビリを行うまでに回復していたが、誤嚥性肺炎を繰り返すようになりMRSA(メシチリン耐性黄色ブドウ球菌)肺炎を併発、再び呼吸状態が悪化しおよそ6カ月の経過で永眠された。

考 察

転院時の胸部X線写真、胸部CTより粟粒結核が疑われ、喀痰・骨髓・静脈血における結核菌のPCR検査および培養で確定診断に至り、骨髓検査で組織学的にも確認し得た症例であった。結核の診断は、感染臓器における結核菌の証明で十分であるが、粟粒結核の場合は、肺への細菌学的感染の証明に加え、さらにもう1カ所以上の臓器感染を証明す



図4 入院第22日の胸部X線写真
ARDS様の両側うっ血像と浸潤影がみられる。

る必要があり、喀痰や胃液培養だけでは診断に至らない。その他臓器への感染を診断する手技として比較的 safely に実施できる骨髄穿刺があるが、骨髄の組織検査で肉芽腫が証明される率は肝生検のそれが75-100%の診断率であることに比べて、33-100%と報告により差があるが必ずしも高くない¹¹⁻⁵⁾。またわれわれが調べた限りでは、粟粒結核における骨髄液での結核菌 PCR 検査の陽性例はない。血液培養も同様で、実施している症例もみられるが⁶⁾報告は少なくその陽性率も明らかになっていない。われわれの施設では、培養前に白血球細胞を破壊し抗酸菌を遊出させた血液に十分量の低張液（滅菌蒸留水）を加え、3000回転20分遠沈させ、NALC-NaOH法で処理を行いMGIT培地と2%小川培地に接種する方法で結核菌培養を行っている⁷⁾。このように、検査の手間はかかるものの、今回の症例のように簡便に採血できる静脈血からの血液培養で陽性所見が得られるならば、侵襲もなく、今後症例の蓄積による陽性率の検討が必要と思われる。

HPSは、悪性リンパ腫を代表とする悪性疾患にともなうものが多いが、ウイルス感染などの感染症に続発するものも少なくない。しかし結核（粟粒結核も含む）にともなうHPSは症例報告が散見される程度で比較的まれである⁸⁾⁻¹¹⁾。良元らの報告では、

過去26例の結核関連HPSのうち21例が粟粒結核であったとされ、またUndarらの報告でも、結核関連HPSの特徴は粟粒結核等の重症結核が誘因となるとされている¹⁰⁾。感染症が原因のHPSの治療は、原病に対する抗菌治療が第一であり、並行して随伴するDICの治療や輸血などの支持療法を行うのが基本である¹²⁾。しかし、種々のサイトカインの過剰産生が病態の本体であるHPSにおいては、結核菌の感染症が原因といえどもそれらサイトカインの産生を抑制するステロイドの投与が有効であり、抗結核薬と併用を積極的に考慮すべきとの報告があり、自験例でも奏功した⁹⁾。

治療後早期にみられた肺水腫様陰影をとまなう呼吸不全は、心不全であった可能性は残るが、粟粒結核にARDSが合併する頻度が7%との報告もあり¹³⁾、ステロイドの投与が奏効した経過からも、粟粒結核が誘因となったARDS¹⁴⁾であったと思われる。

結 語

今回われわれは、診断時はすでにHPSにより引き起こされたと考えられるDICを合併した粟粒結核を経験した。治療早期にはARDS様の呼吸不全を合併し、さらに経過中に気胸を併発し予後不良と考えられたが、一時的にでも救命できた症例であった。粟粒結核における血液や骨髄液のPCRや培養検査は、陽性率は不明であるが、陽性であった場合の診断的意義は大きく、有用な検査であると考えられた。

【文献】

- 1) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ ほか. 粟粒結核の臨床的検討. 結核 1998; 73: 611-7.
- 2) 永井英明, 毛利昌史. 粟粒結核日臨 1998; 56: 3129-33.
- 3) 小川賢二, 谷口博之, 中島庸子 ほか. 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.
- 4) Kinoshita M, Ichikawa Y, Koga H et al. Re-evaluation of bone marrow aspiration in the diagnosis of military tuberculosis. Chest 1994; 106: 690-2.
- 5) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary

- tuberculosis : Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and Outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990 ; 89 : 291-6.
- 6) 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. *感染症会誌* 2004 ; 78 : 929-34.
- 7) 結核菌検査指針 2007. 財団法人結核予防会
- 8) 良元章浩, 藤村政樹, 中村裕行ほか. 結核起因性血球貪食症候群の1例. *日呼吸会誌* 2002 ; 40 : 889-93.
- 9) 藤木玲, 白石香, 野田和人ほか. 粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例. *結核* 2003 ; 78 : 443-8.
- 10) Undar L, Karpuzoglu G, Karadogan I et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome : a report of two cases and a review of literature. *Acta Haemat* 1996 ; 96 : 73-8.
- 11) 土至田勉, 阿久津靖, 児玉雄介ほか. 骨髄結核に起因する血球貪食症候群を示した Budd-Chiari 症候群の1例. *日内会誌* 2001 ; 90 : 143-5.
- 12) 川口裕之. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. 「別冊 日本臨床血液症候群 III」, 第1版, 大阪 : 日本臨床社 ; 1994 : p362-4.
- 13) Dyer RA, Chappel WA, Potgieter PD. Adult respiratory distress syndrome associated with military tuberculosis. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 12-5.
- 14) 能島大輔, 尾崎晋司, 藤井康裕ほか. 急性呼吸促進症候群の病態を呈した粟粒結核の1例. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 : 195-9.

A Case of Miliary Tuberculosis with Pancytopenia Showing Positive Blood Culture for *Mycobacterium Tuberculosis*

Hisanori Machida, Tsutomu Shinohara, Nobuo Hatakeyama, Yoshio Okano
Mayuri Nakano, Makoto Tobiume, Yasuko Morimoto and Fumitaka Ogushi

Abstract Miliary tuberculosis is defined as the wide dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* throughout the body (involving more than two organs) and characterized by small millet-sized (it is better to indicate size as mm) lesions. Here we present a case of miliary tuberculosis with pancytopenia, diagnosed by cultures of sputum, blood and bone marrow. An 83-year-old woman was admitted to a general hospital with malaise, appetite loss and fever. However, antibiotics could not improve her condition. Because pancytopenia and diffuse small nodules in the bilateral lung field on chest X-ray film progressed, she was transferred to our hospital for further examination. Mycobacterial cultures and PCR examination of sputum, blood and bone marrow proved to be positive. Histopathological findings of bone marrow indicated granuloma and hemophagocytic lesions, and laboratory findings indicated disseminated intracoagulopathy as a complication. Therefore, this case was diagnosed as having tuberculosis and secondary hemophagocytic syndrome.