

●症 例

重度の肝機能障害を合併しステロイド剤の併用が奏効した粟粒結核の1例

近藤あかり^a 松田 宏幸^a 土屋 一夫^a
 丹羽 充^a 平田 健雄^a 須田 隆文^b

要旨：症例は73歳の女性。食欲不振と意識障害を主訴に受診し、胸部CTにてびまん性の微細粒状影を認め入院となった。骨髓穿刺で類上皮細胞肉芽腫があり、喀痰と尿培養で結核菌を検出し粟粒結核と診断した。イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールで治療を開始したが、入院時より認められた肝機能障害は悪化し黄疸を呈したため、ストレプトマイシンを追加し血漿交換とステロイド剤を併用し肝機能障害は改善した。肝生検でも肉芽腫性病変が確認され、肝結核に起因した肝機能障害と判断した。黄疸をきたす重度の肝機能障害を伴う粟粒結核の予後は不良であり文献的考察を加えて報告する。

キーワード：粟粒結核，黄疸，肝結核，ステロイド

Miliary tuberculosis, Jaundice, Hepatic tuberculosis, Steroid

緒 言

粟粒結核は多臓器に血行性に播種した結核菌により結核病巣を形成する重症の結核症である。粟粒結核において肝結核を合併することは多くの症例で認められるが、黄疸を呈するような粟粒結核はまれであり、予後も不良と考えられている。

今回、肝結核を合併した粟粒結核により黄疸を伴う重篤な肝機能障害を合併するも、抗結核薬にステロイド剤を併用し良好な経過が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳，女性。

主訴：食欲不振，意識障害。

既往歴：70歳 解離性大動脈瘤（大動脈弁置換，弓部大動脈人工血管置換術），71歳 早期胃癌（内視鏡的粘膜切開剥離術）。

生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし。

内服薬：バイアスピリン（bayaspirin）100 mg/日，カルベジロール（carvedilol）5 mg/日，ランソプラゾール

ル（lansoprazole）15 mg/日。

現病歴：入院10日前頃より食欲不振が出現し，入院当日より意識障害が認められたため，静岡市立静岡病院の救急外来を受診した。胸部単純X線写真にて異常陰影があり，肝胆道系酵素の上昇を認めたため，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長152 cm，体重52 kg，JCS I-1。体温37.8℃，血圧88/53 mmHg，脈拍87回/min・整，呼吸数16回/min，SpO₂ 87%（room air）と低酸素血症を認める。眼球結膜に黄疸は認められない。呼吸音は清で，心音では第2肋間胸骨右縁でLevine III/VIの収縮期雑音を聴取した。腹部は平坦軟で右季肋部で肝を3横指触知した。下腿浮腫は認められなかった。

入院時検査所見（表1）：血算では白血球数と血小板数の軽度の低下があり，生化学検査では，肝胆道系酵素の上昇と総ビリルビン値の軽度の上昇が認められた。炎症反応が上昇しており，凝固検査ではPT値が低下していた。肝炎ウイルスについては，HCV抗体は陰性でB型肝炎は既感染パターンであった。HIV抗体は陰性だった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では両肺野にびまん性の粒状影が認められた。また，胸部単純CT（図1）では両側肺野に二次小葉と無関係な2～3 mm大の微細粒状影が多数認められた。腹部造影CTでは軽度の肝脾腫を認めるのみであった。

臨床経過：胸部画像所見より粟粒結核を疑い，喀痰・胃液検査を繰り返すも陽性所見は得られず，第3病日に骨髓穿刺を施行した。骨髓穿刺の病理組織所見（図2）

連絡先：近藤 あかり

〒420-8630 静岡市葵区追手町10-93

^a 静岡市立静岡病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学第二内科

(E-mail: akarinn.29.con@theia.ocn.ne.jp)

(Received 14 Jan 2014/Accepted 17 Mar 2014)

表1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫	
WBC	3,100/μl	TP	6.1 g/dl	HBs Ag	(-)
Neut	87.6%	AST	252 U/L	HBs Ab	(+)
Eos	0.0%	ALT	116 U/L	HBc Ab	(+)
Bas	0.3%	LDH	494 U/L	HBV-DNA	検出せず
Mon	2.6%	ALP	1,427 U/L	HCVAb	(-)
Lym	9.5%	ChE	164 U/L	HIV Ab	(-)
RBC	408×10 ⁴ /μl	T.Bil	1.8 mg/dl	CRP	8.89 mg/dl
Hb	11.6 g/dl	BUN	17.7 mg/dl		
Ht	34.0%	Cre	0.77 mg/dl	凝固	
Plt	11.5×10 ⁴ /μl	Na	125 mmol/L	PT	56.3%
		K	3.8 mmol/L	APTT	33.8 s
		Cl	97 mmol/L	D-dimer	12.4 μg/dl
		BS	144 mg/dl		
		PCT	0.51 ng/dl		
		NH ₃	47 μg/dl		

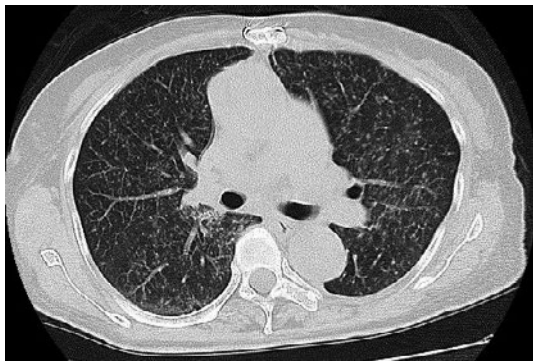


図1 入院時胸部CT. 両側肺野に二次小葉と無関係な2~3mm大の微細粒状影が多数認められる。

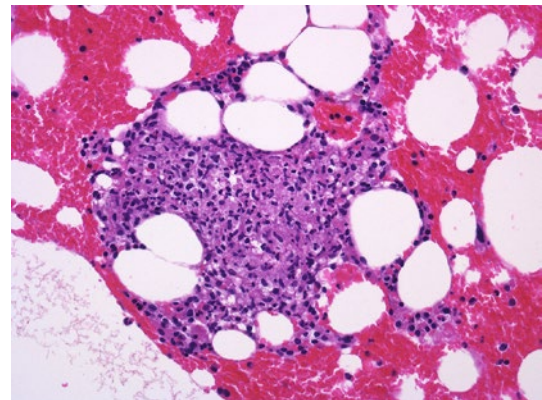


図2 骨髄穿刺病理組織. 小型の類上皮細胞肉芽腫を認める。

にて小型の類上皮細胞肉芽腫を認め、Ziehl-Neelsen染色でも抗酸菌が散見された。以上の画像所見ならびに病理所見から粟粒結核と診断した。その後の微生物検査にて喀痰と尿培養で結核菌が陽性となり、粟粒結核と確定診断した。入院時に認められた肝機能障害は悪化傾向にあり、総ビリルビン値の上昇も出現し黄疸を呈するようになった。肝機能障害については、B型肝炎の既感染は認められたものの、腹部CT検査等の画像検査でも器質的な疾患は認めなかったことから、粟粒結核に合併した肝結核が原因と判断し、抗結核薬による治療が必要と考えられたため、イソニアジド (isoniazid : INH) 300 mg/日、リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg/日、エタンブトール (ethambutol : EB) 750 mg/日の3剤で治療を開始した。治療後は解熱が得られるも肝機能障害は進行し、第9病日には総ビリルビン値 8.0 mg/dl とさらに悪化が認められた。肝不全への進行も懸念されたため、同日に血漿交換を行い、メチルプレドニゾロン (methyl-

prednisolone) 500 mg/day, 3日間のステロイドパルス療法を施行した。抗結核薬も3剤では不十分と考え、ストレプトマイシン (streptomycin : SM) 0.75 mg/日, 2回/週を追加した。その後は一時的に肝機能障害の改善が得られたが、第26病日に総ビリルビン値 7.8 mg/dl, PT 値 47.1%と再増悪が認められた。ステロイド剤による抗炎症作用が肝結核による肝機能障害に対して有効であったと判断し、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 50 mg/日の内服を開始した。PSL内服により肝機能障害は速やかに軽快したため、PSLは5 mg/日まで漸減した。しかし、第73病日に再び肝胆道系酵素の上昇が認められたため、肝機能障害の原因精査のため第82病日に肝生検を施行した。肝生検の病理組織では、肝小葉内や門脈域で小型の類上皮細胞肉芽腫が多数認められ、肝機能障害の原因は肝結核の初期悪化と判断し、抗結核薬の投与を継続したところ軽快した。その後EB, SMは終了し、INH, RFPにて治療を継続し、PSLについて

表2 黄疸を伴う粟粒結核の報告例

報告者	年齢	性別	基礎疾患	診断方法	治療	転帰
馬淵 (1991) ²⁾	66	M	慢性腎不全 透析中	骨髓穿刺	INH, RFP, SM → INH, SM, EB, OFLX	死亡 (入院41日)
Godwin (1991) ³⁾	67	F	なし	剖検	なし	死亡 (入院11日)
Asada (1991) ⁴⁾	58	M	なし	剖検	なし	死亡 (入院3日)
上原 (1992) ⁵⁾	52	F	なし	剖検	なし	死亡 (入院7日)
細川 (1992) ⁶⁾	76	M	糖尿病	剖検	PSL 30 mg×3日	死亡 (入院8日)
Hussain (1995) ⁷⁾	54	F	なし	肝生検	INH, RFP, PZA	死亡 (入院13日)
Kushihata (1998) ⁸⁾	57	M	糖尿病性腎症 透析中	剖検	なし	死亡 (入院6日)
Evans (1998) ¹⁾	29	F	なし	骨髓穿刺 肝生検	INH, RFP, PZA → EB, SM+PSL 30 mg	生存
村上 (2000) ⁹⁾	33	F	なし	骨髓穿刺 肝生検	INH, EB, SM, PAS	生存
自験例 (2014)	73	F	なし	骨髓穿刺	INH, RFP, EB, SM, PSL	生存

INH : isoniazid, RFP : rifampicin, SM : streptomycin, EB : ethambutol, OFLX : ofloxacin, PSL : prednisolone, PZA : pyrazinamide, PAS : para-amino-salicylic acid.

も漸減し6ヶ月の投与で終了とした。抗結核薬については合計12ヶ月間の治療を行い終了したが、現在も再発なく安定している。

考 察

粟粒結核の患者において肝臓に結核病変が存在する頻度は高く、肝生検を施行すると90%以上で結核性の肉芽腫病変が認められるとされている¹⁾。しかし、黄疸や腹水を呈するような重度の肝障害を合併する粟粒結核はまれである。1990年以降に報告された黄疸を伴う粟粒結核の報告は自験例を含め10例^{1)~9)}あり(表2)、年齢は20歳代から70歳代までとさまざまで、男性が4例、女性が6例であった。基礎疾患として糖尿病が2例、透析患者も2例に認められた。粟粒結核の診断については、黄疸を伴う症例では入院後に病状が急速に悪化する症例も多く、半数が剖検にて診断されていた。また、生前に診断可能であった5症例では、骨髓穿刺や肝生検が施行され診断に至ることができ、診断された症例では全例が抗結核薬による治療が開始されていたが、そのうちの3例のみ生存し、2例でステロイド剤の併用がなされていた。

粟粒結核の経過中にみられる肝機能障害については、肝臓の基礎疾患によるもの、抗結核薬による薬剤性肝障害、肝結核などが原因として考えられる。本症例では、入院時から肝機能障害が認められていたが、腹部造影CT検査や腹部超音波検査でも明らかな器質的疾患は確

認できず、入院後も肝機能障害は増悪しており、抗結核薬の開始後も悪化傾向にあった。薬剤性肝障害の可能性も考えられたが、ステロイドパルス療法後に肝機能障害が一時的に改善した臨床経過からは、肝結核の病巣のコントロールが抗結核薬のみでは困難と判断され、ステロイド剤の併用を行い軽快が得られた。ステロイド剤を漸減したところで再び肝機能障害が悪化したため、肝障害の原因精査のため肝生検を施行したところ、肝組織の病理所見にて肝小葉内や門脈域で小型の類上皮細胞に肉芽腫を多数認めたことから、本症例における肝機能障害については粟粒結核に合併した肝結核と診断した。

また、本症例はB型肝炎の既往感染であったため定期的にHBV-DNA定量検査を行ったが、HBVの再活性化はみられなかった。

今回経験した症例ではステロイド剤を併用することにより病状改善が得られたが、粟粒結核を含めた結核症に対するステロイド剤の使用については特定の病態を除いて明らかではない。一般的に結核性髄膜炎、結核性心膜炎や急性呼吸促迫症候群を合併するような症例においては、ステロイド剤の併用が有用であるとされているが、Critchleyらはこれら以外のすべての結核についてもステロイド剤を併用することで、ステロイド剤による重篤な副作用の出現や結核の再燃の増加もなく死亡率を17%低下させたと報告している¹⁰⁾。また、Smegoらは重症肺結核の標準治療にステロイド剤を併用することにより、解熱までの期間の短縮や体重増加がみられ、入院期

間も短縮し、画像上も早期に改善が得られたと報告している¹¹⁾。本症例のようにステロイド剤の投与が有効である症例も認められることから、重篤な肝障害を合併するような粟粒結核に対するステロイド剤の併用について、今後も症例を集積し検討を加えていく必要があると考えられる。

本症例の要旨は、第103回日本呼吸器学会東海地方会(2013年6月、名古屋)において発表した。

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

引用文献

- 1) Evans RH, et al. Massive hepatosplenomegaly, jaundice and pancytopenia in miliary tuberculosis. *J Infect* 1998; 36: 236-9.
- 2) 馬淵非砂夫, 他. 粟粒結核症に急性呼吸不全, DIC, 肝不全を伴った1透析症例. *日透析療会誌* 1991; 24: 555-9.
- 3) Godwin JE, et al. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. *Chest* 1991; 99: 752-4.
- 4) Asada Y, et al. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. *Hum Pathol* 1991; 22: 92-4.
- 5) 上原正照, 他. 肝臓に主病巣を有した粟粒結核症の1例. *沖縄医学会誌* 1992; 29: 297-9.
- 6) 細川和広, 他. 劇症肝炎様の臨床経過をたどった粟粒結核の1剖検例. *感染症誌* 1992; 66: 1288-92.
- 7) Hussain W, et al. Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis. *Gut* 1995; 36: 792-4.
- 8) Kushihata S, et al. Fatal hepatic failure caused by miliary tuberculosis in a hemodialysis patient: case report. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 23-5.
- 9) 村上正巳, 他. バセドウ病の治療開始後発熱と肝機能障害で発症し診断が困難であった肝結核の一例. *日内分泌会誌* 2000; 76: 127-30.
- 10) Critchley JA, et al. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 223-37.
- 11) Smego RA, et al. A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 208-13.

Abstract

A case of miliary tuberculosis accompanied with jaundice successfully treated by antituberculosis drugs with corticosteroid

Akari Kondo^a, Hiroyuki Matsuda^a, Kazuo Tsuchiya^a,
Mitsuru Niwa^a, Takeo Hirata^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shizuoka City Shizuoka Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 73-year-old-woman was admitted to our hospital because of disturbance of consciousness and loss of appetite. Chest X-ray films and CT scan images showed numerous nodules in both lung fields. A specimen of bone marrow aspiration revealed small epithelioid granulomas, and *Mycobacterium tuberculosis* was finally cultured by sputum and urine. She was given a diagnosis of miliary tuberculosis and received antituberculosis drugs. The liver dysfunction existed on admission; however, it gradually deteriorated, and she presented jaundice despite the administration of antituberculosis drugs. Plasma exchange was initiated, and corticosteroids were added to the antituberculosis drugs. As a result of treatments, the liver dysfunction recovered. After reducing the dose of corticosteroids, liver function again worsened. We performed liver biopsy, and the liver specimens showed epithelioid granulomas. We considered that the liver dysfunction was caused by liver tuberculosis.