

抗結核薬治療中に腸管穿孔をきたした肺結核・腸結核合併の2例

斎藤美和子 鈴木 朋子 新妻 一直

要旨：腸結核は、近年は稀になり、さらにその穿孔はきわめて稀である。今回われわれは腸管穿孔をきたした肺結核・腸結核合併の2例を経験したので報告する。症例1は41歳の男性。基礎疾患・家族歴なし。咳嗽，食欲低下で発症。両肺野に浸潤陰影が散在していた。喀痰から抗酸菌塗抹(+)，便中抗酸菌塗抹(±)。遺伝子検査(PCR)で結核菌と同定された。BMI 13.4，予後栄養指数(PNI) 36.4。標準治療を開始しPNI 38.6と改善したが，第51病日に腸管穿孔し回盲部切除術を施行された。回盲部から回腸末端部に数カ所の結核性潰瘍病変が認められた。症例2は61歳の男性。8年前から皮膚筋炎・多発筋炎にて他院でステロイドと免疫抑制剤による加療中。健診で便潜血陽性となり，大腸内視鏡検査で，回盲部の弁破壊を伴う潰瘍と狭窄を指摘された。その後，咳嗽，喀痰が出現し，喀痰と便の抗酸菌塗抹(+++)，PCRで結核菌と同定された。両側肺野にびまん性の小粒状陰影を認め，腸結核から発症した粟粒結核と診断された。BMI 13.4，PNI 14.4であった。標準治療開始後第97病日に回盲部の穿孔をきたし回盲部切除術を施行された。腸管穿孔には，低栄養と免疫的再構築症候群が関与していると考えられた。

キーワード：腸結核，穿孔，肺結核，低栄養，免疫的再構築症候群

はじめに

腸結核は，結核の蔓延時には高頻度に認められており，肺結核に合併した二次性のものが多かった¹⁾。しかし近年では，肺病変を呈さない原発性腸結核がほとんどである²⁾。また腸結核による穿孔は現在ではきわめて稀とされている³⁾。

今回われわれは，肺結核治療中に腸穿孔を併発し，腸結核の合併が判明した1例と，腸結核に粟粒結核を合併し腸穿孔をきたした1例を経験した。腸結核の成り立ちや頻度，腸穿孔について考察したので報告する。

症 例

〔症例1〕41歳の男性。

主 訴：咳嗽，食欲低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：結核なし。生活歴：飲酒・喫煙せず。職業：

警備員。

現病歴：2013年3月頃から咳嗽，食欲低下，盗汗が出現した。体重も3kg減少し，2013年5月に当院受診。胸部エックス線写真と喀痰検査にて肺結核と診断され入院となった。

入院時現症：身長178cm，体重42.8kg，BMI 13.4，体温38.0℃，呼吸数18/min，SpO₂ 96%（経鼻3l/min），るい瘦著明。呼吸音正常。心雑音聴取せず。腹部圧痛なし。

入院時検査成績では，WBC 9300/ μ l，Lym 1767/ μ l，Hb 12.0 g/dl，Alb 2.9 g/dl，予後栄養指数（prognostic nutritional index: PNI）36.4であった。HIV抗体陰性。他の免疫学的異常所見なし。抗酸菌塗抹は，喀痰（+），尿（-），便（±）であり，喀痰のPCRで結核と診断された。培養は，喀痰以外は陰性であった。胸部エックス線写真（Fig. 1）は，両側上肺野に浸潤陰影が散在し，活動分類はbIII2であった。肺結核として，isoniazid（H），rifampicin（R），ethambutol（E），pyrazinamide（Z）の

4剤による標準治療を開始し第42病日には、体重は40.5 kg, Lym 1210/ μ l, Alb 3.2 g/dl, PNI 38.6と改善し経過は良好であった。しかし、第51病日に突然、激しい腹痛を訴えた。腹部単純写真では、遊離ガスは指摘できなかったが、腹部CTにて、肝臓表面に遊離ガスを認め、腸管穿孔として緊急手術となった。術中、小腸に多発性の潰瘍 (Fig. 2) を指摘し小腸結核の穿孔と診断し回盲部切除術を施行した。潰瘍性病変部からは潰瘍底にリンパ球の浸潤と多数の乾酪壊死を伴う類上皮性肉芽腫を検出した。線維化は進行しておらず、急性の潰瘍性病変と診断された。組織の抗酸菌染色と培養は陰性であった。その後経過良好であったが、第76病日にH単独耐性菌と判明し、REZ+ストレプトマイシンの治療に変更し第101病日に退院となった。



Fig. 1 Chest roentgenogram on admission of case 1 revealed infiltrate shadows in bilateral upper lung fields.

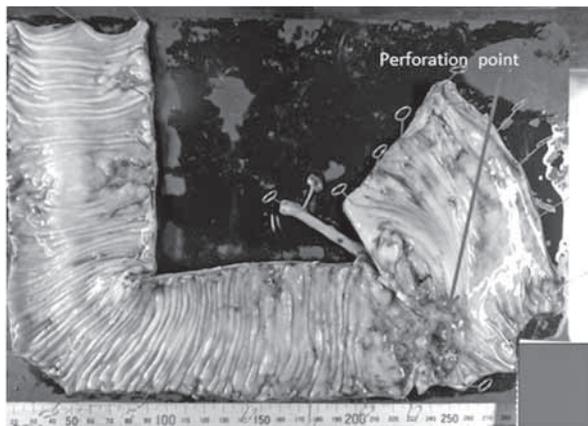


Fig. 2 The operated ileum end and part of the ascending colon of case 1. There were many ulcer lesions and the thin ulcer lesion of ileum valve was perforated (arrow).

〔症例2〕61歳の男性。

主 訴：咳嗽，食欲低下，体動困難。

既往歴：53歳（2005年）から多発筋炎にてプレドニゾロン18 mg/日，タクロリムス1 mg/日，メソトレキセート6 mg/週，内服中。

家族歴：結核なし。

生活歴：喫煙歴20歳から60歳まで10本/日。飲酒せず。職業歴：金属分析業。

現病歴：2013年9月初旬に健診にて、胸部エックス線写真上は異常なし。便潜血陽性を指摘され9月中旬に大腸内視鏡検査を施行され、回盲部の弁破壊を伴う潰瘍と狭窄を指摘された。クローン病を疑われ精査待ちになっていたが、10月初旬から咳嗽が出現し胸部エックス線写真とCTを施行されたところ、びまん性の異常陰影を指摘された。この頃から体動困難となり、某院受診。喀痰から抗酸菌塗抹 (+)，便抗酸菌塗抹 (+++) を指摘された。PCRで結核菌と同定され10月中旬に当院に紹介され入院となった。

入院時現症：身長165.7 cm，体重36.8 kg，BMI 13.4，意識障害なし。

血圧97/66 mmHg，脈拍101/min，体温36.6℃，呼吸数18/min，SpO₂ 96%（経鼻酸素3 l/min）ストレッチャー入院。呼吸音心音正常であるが、腹部肝臓3横指触知した。両下肢筋力軽度低下を認めた。皮疹なし。

入院時検査成績：WBC 25850/ μ l，Lym 77.6/ μ l，Hb 11.0 g/dl，AST 355 IU/l，ALT 149 IU/l，LDH 642 IU/l，Alb 1.4 g/dl，CRP 25 mg/dl PNI 14.4，FDP 22 μ g/ml，DD 11.1 μ g/ml。HIV抗体陰性。入院第4病日に、FDP 30.8，DD 24.7，fib 173，PTINR 1.09，Plt 3.8×10^4 / μ lにてDICの診断基準も満たした。喀痰塗抹から抗酸菌 (+++)，便塗抹から抗酸菌 (+++)，尿・骨髓塗抹から (+) 検出された。便培養は、雑菌混入し培養不能となったが、他は培養陽性となった。

入院時エックス線写真：(Fig. 3) 両側びまん性に粒状から小結節陰影を認めた。CT上肺野に広汎な粒状陰影の散布があり、一部融合していた。両側胸水も認めた。

入院経過：入院後からHREZにて治療開始。呼吸状態と全身状態の悪化あり、メチルプレドニゾロン500 mg/日を3日間施行。経口摂取不能にて中心静脈栄養管理とした。経過中、ビリルビン3.5 mg/dlと上昇あり、一時HRZ休業し、ストレプトマイシンとレボフロキサシンにて治療した。その後、肝機能が改善し、H、Rと順調に追加した。薬剤耐性パターンはZの単独耐性であった。入院後便秘傾向があり、時々腹痛を訴えていたが、経過良好にて、第76病日には体重40.0 kg，Lym 640/ μ l，Alb 2.6g/dl，PNI 29.2と改善していた。退院まぢかとなっていた第97病日に突然激しい腹痛出現。腹部CTにて、遊離ガスを

認め、消化管穿孔と診断し、緊急手術施行された。盲腸部に回腸末端がループ状になり、癒着していた (Fig. 4)。盲腸から上行結腸の漿膜下に空気を認め、腸間膜に穿通していると判断し、回盲部切除術を施行した。パウヒン弁の潰瘍が癒着した回腸に穿通し内瘻化し、その部位から腸間膜内に穿孔した所見であった。病理学的には、パウヒン弁にあたる場所に、漿膜下層におよぶ潰瘍が出現し遊離腹側に肉芽腫が形成され穿通していた。非乾酪性肉芽腫が散在しており、同部位に一致して抗酸菌染色で陽性であり腸結核と診断した。その後経過良好にて第113病日に退院となった。

考 察

腸結核の診断基準は、Jinら⁴⁾によれば、①別出標本からチール・ネールゼン染色で抗酸菌の証明、②結核菌の



Fig. 3 Chest roentgenogram on admission of case 2 revealed diffuse miliary shadows.

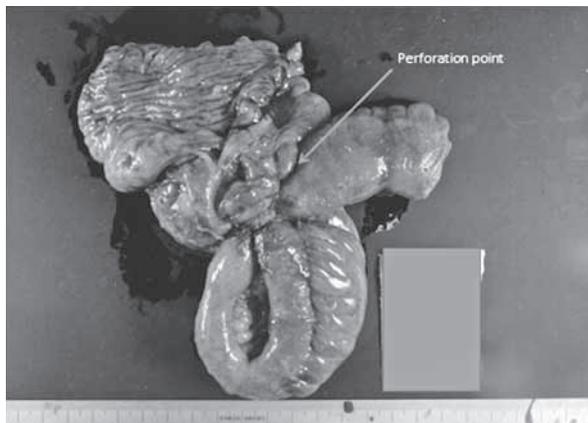


Fig. 4 The operated ileum end and part of the ascending colon of case 2. Terminal ileum was looped and adhered to the cecum. The perforation occurred in the ileocecal ulcerative lesion.

培養陽性、③放射線学的、内視鏡的または手術所見にての腸結核であり、他の部位に結核が証明されていること、④抗結核薬に反応し、その後の再発がない。以上の4項目のうち2つ以上を満たせば、腸結核と診断する。本症例は、症例1は③④の2つを満たし、症例2は①③④の3項目を満たしており、腸結核と診断した。

腸結核は、肺結核に続発するものと、肺に病変がない原発性に分類される。本症例1は、肺結核として入院した際に腸の検査を行っていないため、肺結核と腸結核のどちらが先行していたかは不明である。しかし、播種性結核ではないため、肺結核に続発した腸結核の可能性が高い。一方、症例2は、腸病変が指摘された際に胸部エックス線写真を施行され異常がないことが確認されており、原発性腸結核であると診断した。

日比谷らは、肺結核は空気感染により肺に初感染するが、他臓器に結核病巣を有さない腸結核患者が存在することから、結核菌が経消化管的に直接腸に感染することもありうる可能性を示唆している⁵⁾。事実、二次性腸結核の存在は、結核菌が経管感染することを示している。また後天性免疫不全症候群の非結核性抗酸菌症⁶⁾は、経腸管感染と考えられており、経腸から抗酸菌は侵入可能である。

本症例は、抗結核剤開始後穿孔を起こしたが、腸結核で穿孔をきたす頻度は1.2%から7%である³⁾⁷⁾⁸⁾。本邦では1954年から1985年までに、腸結核の穿孔例は、14例が報告されている。発症の時期は、抗結核剤投与後1カ月ないし8カ月を経たものが8例、無治療で発症したものが3例で、抗結核療法開始後比較的早期に発症する例が多い傾向を認めた³⁾。最も長期は、抗結核剤開始後150日であった⁹⁾。本症例の穿孔も、症例1は51病日目、症例2は97日後であった。1972年から2001年まで本邦で報告された腸結核穿孔例は27例であり、死亡は8例(30%)と予後不良である⁹⁾。

腸結核は、経管性経路から感染し、腸管壁リンパ濾胞内に病変を生じ、それが腸粘膜上皮を穿破し結核性潰瘍を形成する。通常、結核では、潰瘍底面に一致して外方へ肉芽の増殖が起こることや、腹膜の反応性肥厚や腸管相互の線維性癒着により穿孔が起こりにくいと考えられているが、低栄養から潰瘍底の上皮再生が不良となり穿孔をきたすと考えられる¹⁾。本症例は、2例ともPNIが低値であり、低栄養状態であった。

また、免疫的再構築症候群も穿孔に関与しているとの報告^{10)~12)}がある。免疫的再構築症候群の発生率は、非HIV患者では2~10%、HIV患者では28%と報告されている¹⁰⁾。出現時期は、治療開始後、数日から数カ月と幅がある。腸穿孔は、症例1は51日目、症例2は97日目であり、免疫的再構築症候群に矛盾ない時期であり、ま

た、この時期には全身状態もPNIも改善していた。

以上、本症例2例はいずれも低栄養と免疫的再構築症候群が腸穿孔に関与した可能性が高いものと考えられた。

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

文 献

- 1) Wang HS, Chen WS, Su WJ, et al.: The changing pattern of intestinal tuberculosis : 30 years' experience. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 ; 2 : 569-574.
- 2) Yamane T, Umeda A, Shimano H: Analysis of recent cases of intestinal tuberculosis in Japan. *Intern Med.* 2014 ; 53 : 957-962.
- 3) 黒田文伸, 八木毅典, 山岸文雄, 他: 腸結核による穿孔性腹膜炎に対し回腸・横行結腸切除, 一時的回腸瘻造設にて救命しえた重症肺結核の1例. *結核.* 2002 ; 77 : 563-567.
- 4) Jin XJ, Kim JM, Kim HK: Histopathology and TB-PCR kit analysis in differentiating the diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2010 ; 16 (20) : 2496-2503.
- 5) 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 他: ヒト型結核菌による腸結核における感染と発病の機序. *結核.* 2010 ; 85 : 711-721.
- 6) Horsburgh CR Jr: The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis.* 1999 ; 179 suppl 3 : S461-5.
- 7) Coomerawany R, Leone S, Rodescu D: A case of perforation of tuberculous enteritis. *Am Rev Respir Dis.* 1971 ; 104 : 114-118.
- 8) Sweetman WR, Wise RA: Acute perforated tuberculosis enteritis, Surgical treatment. *Ann Surg.* 1959 ; 149 : 143.
- 9) 川上健司, 倉島篤行, 宍戸春美, 他: 消化管結核の臨床像. *結核.* 1993 ; 68 : 625-630.
- 10) Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H: Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2004 ; 59 : 704-707 doi : 10.1136/thx.2003.019224.
- 11) Kawana M, Starr RS, Tashima KT, et al.: Spontaneous perforation of the terminal ileum in an AIDS patient on highly active antiretroviral therapy with disseminated non-tuberculous mycobacterial infection. *Int J Infect Dis.* 2008 ; 12 : 603-606.
- 12) 岩切章太郎, 糸井和美, 今村直人, 他: 食道, 気管支, 頸部皮膚に穿孔し瘻孔をきたした肺門 (縦隔) リンパ節結核の1例. *日呼吸誌.* 2013 ; 2 : 238-243.

Case Report

PULMONARY AND INTESTINAL TUBERCULOSIS DEVELOPING ACUTE TUBERCULOUS PERFORATION OF THE INTESTINE DURING ANTITUBERCULOSIS THERAPY

Miwako SAITOU, Tomoko SUZUKI, and Katsunao NIITSUMA

Abstract Intestinal tuberculosis (TB) was recognized as the most common complication with a high frequency of active pulmonary TB during the TB epidemic period. However, intestinal TB has become a rare disease, and intestinal perforation due to intestinal TB is extremely rare. We herein report two cases of tuberculous intestinal perforation.

[Case 1] A 41-year-old man was admitted to our hospital complaining of persistent cough and anorexia. He was in poor nutritional condition, and his body mass index (BMI) and prognostic nutrition index (PNI) were 13.4 and 36.4, respectively. He was diagnosed with pulmonary TB and received anti-TB therapy. On the 51st day of hospitalization, he developed intestinal perforation. Pathologically caseating epithelioid granulomas were noted at the ulcer lesion.

[Case 2] A 61-year-old man was admitted to our hospital due to miliary TB caused by intestinal TB. He had taken oral immunosuppressive drugs and steroids for dermatomyositis over the previous eight years and had a poor nutritional

condition, with a BMI of 13.4 and a PNI of 14.4. While receiving anti-TB therapy, he developed intestinal perforation on the 97th day of hospitalization.

The patient's poor nutritional condition and immune reconstitution may have contributed to the intestinal perforation.

Key words: Intestinal tuberculosis, Perforation, Lung tuberculosis, Poor nutritional condition, Immune reconstitution

Department of Infectious Disease and Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University Aizu Medical Center

Correspondence to: Miwako Saitou, Department of Infectious Disease and Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University Aizu Medical Center, 21-2, Maeda, Tanisawa, Kawahigashi, Aizuwakamatsu-shi, Fukushima 969-3492 Japan. (E-mail: aizuanes@fmu.ac.jp)