

〈症例報告〉

脳梗塞後症候性てんかん患者の誤嚥性肺炎の治療中に発症した滲出性結核の剖検例

松尾 知平¹⁾ 石川 宏明¹⁾ 田地 広明¹⁾ 吉田 和史¹⁾ 寺本 信嗣²⁾

要約 症例は、90歳、男性。主訴は、歩行困難。近医に脳梗塞、糖尿病で通院中。201x年x月、歩行困難を認め、頭部単純CT施行するも陳旧性病変を認めるも新たな病変を認めず、脳波検査にて、てんかん発作と診断された。その後もてんかん発作を繰り返すため精査加療目的で当院紹介受診。入院時検査にて、胸部X線で両側肺野に浸潤影を認めた。発熱およびCRP上昇を認め、超高齢者で脳梗塞後であることから誤嚥性肺炎と考えSBT/ABPCを投与するも改善せず、人工呼吸管理となった。気管支肺胞洗浄を行い、好中球・リンパ球共に増加しておりステロイドパルス療法行った。第13病日に喀痰塗抹検査、第14病日に施行した気管支鏡下の肺胞洗浄液でも塗抹検査の抗酸菌は陰性であったが、第13病日の喀痰培養検査が第36病日に陽性と判明した。結核菌PCR検査も陽性であった。その2日後病状の悪化にて死亡した。剖検肺には、肺結核に特徴的な類上皮細胞肉芽腫は認められず、好中球浸潤を主体とする細菌性肺炎像とフィブリン滲出と器質化像伴うびまん性肺胞障害や急性線維素性器質化肺炎が混在してみられ、滲出性肺結核と考えられた。その他、肝臓、脾臓、骨髄、副腎に結核性結節病変を認めた。脳梗塞後の超高齢者の呼吸器感染症としては、誤嚥性肺炎の頻度が高いが、結核を含め多くの鑑別疾患はある。本症例では誤嚥性肺炎発症時には、すでに肺結核を発病しており、発見の遅れのため、肺結核が進行し、適切な治療を行えずに不幸な転機をとったものと考えられる。

Key words : 誤嚥性肺炎, 滲出性結核, 脳梗塞後遺症, 超高齢者, リンパ数低下

(日老医誌 2014 ; 51 : 460-465)

緒言

超高齢社会を背景に高齢者肺炎が増加しており、その多くが誤嚥性肺炎であることが報告されている^{1)~3)}。特に、脳梗塞後症例で誤嚥性肺炎が高いとされている。しかし、脳梗塞後の高齢者肺炎症例であっても、肺炎像を認めるのは、誤嚥性肺炎だけではなく、間質性肺炎、レジオネラ肺炎などの多くの呼吸器疾患があり得る^{4)~6)}。今回、我々は、超高齢男性の誤嚥性肺炎治療中に肺結核を発症し、死亡したと考えられる症例を経験した。本例の臨床経過や剖検所見から超高齢者の肺炎の診断や治療の問題点について考察を加え報告する。

症例

90歳、男性。主訴は、歩行困難。既往歴として、40代から糖尿病、80歳 緑内障（術後、詳細不明）。家族

歴は、特記すべきものなし。現病歴は、前医にて左前頭葉の脳梗塞、糖尿病で通院中。糖尿病は、pioglitazon 30 mgのみで治療されており、脳梗塞側再発予防にcilostazol 200 mgが投与されていた。201X年X月19日に歩行困難がみられるようになり、前医にて頭部単純CT施行したが陳旧性の病変を除く新規の異常所見は認めなかった。しかし、その二日後、意識消失発作を生じ、別の近医を受診し、脳波検査が施行された。そこで、てんかん発作と診断され、valproate Na投与を開始し、徐々に増量し1,200 mg投与中であったが、てんかん発作をしばしば繰り返すため精査加療目的で当院紹介受診となった。

入院時身体所見：身長：158 cm、体重：60.0 kg、体温：38.5℃、血圧：151/85 mmHg、脈拍：108/分、SpO₂：93% (room air)、Japan Coma Scale I-0、頭頸部：頸静脈怒張なし、呼吸音：清、心音：I音・II音正常 III音・IV音なし 雑音なし、腹部：平坦 腸管蠕動音正常 腹部圧痛を認めない、四肢・末梢：両側足背動脈・上肢動脈触知良好、神経学的異常所見：廃用性筋萎縮あり、両側上腕二頭筋反射消失、両側三頭筋腱反射消失 両側膝蓋腱反射消失、両側アキレス腱反射消失。

1) T. Matsuo, H. Ishikawa, H. Tachi, K. Yoshida : 株式会社日立製作所ひたちなか総合病院内科

2) S. Teramoto : 筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター呼吸器内科

受付日：2014. 3. 24, 採用日：2014. 7. 14

Table 1 The results of laboratory examinations

Hematology
WBC 39,000 / μ l (Seg 84.0%, Mono 6.0%, Lym 8.5%), RBC 356 \times 10 ⁶ / μ l, Hb 8.8 g/dl, Plt 10.3 \times 10 ⁴ / μ l
Biochemical analysis
TP 6.2 g/dl, Alb 2.8 g/dl, T-BIL 0.8 mg/dl, AST 43 U/l, ALT 59 U/l, LDH 353 U/l, γ -GTP 33 U/l, CPK 42 U/l, BUN 18.6 mg/dl, Cre 0.8 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 3.0 mEq/l, Cl 95 mEq/l
PG 149 mg/dl, HbA1c (NSGP) 8.9%
Tumor markers
CEA 3.1 ng/ml, SLX 28 u/ml, CYFRA 1.1 ng/ml
Serologic tests
CRP 6.7 mg/dl, KL-6 231 U/ml, β -D glucan <5 pg/mL, Rheumatoid factor 4 IU/ml, Antinuclear antibody not detected, IgG 1,064 mg/dl, IgM 426 mg/dl, IgA 186 mg/dl, C3 57.4 mg/dl, C4 25.1 mg/dl, CH50 30.3 U/ml,
Coagulation
PT _{INR} 1.07, APTT 44.0 sec
Urinalysis
pH 6.5, protein (-), sugar (+), WBCs (-), blood (-), keton (-)
urinary antigen for <i>L.pneumophila</i> (-), urinary antigen for <i>S.Pneumoniae</i> (-)
ECG Sinus rhythm,
Arterial blood gas analysis (condition at supine position with room air on admission)
pH 7.412, PaO ₂ 36.6 mmHg, PaCO ₂ 61.4 mmHg, HCO ₃ ⁻ 24.4 mmol/l
Transbronchial aspiration culture (day 16 th on admission)
<i>Streptococcus</i> species (+)
Blood culture negative



Fig. 1 Chest X radiograph on admission

入院時検査所見 (Table 1) : 血算では、白血球は 3,900/ μ l と基準値範囲内であったが、Hb 8.8 g/dl, Ht 27.9%, MCV 78.4 fl, MCHC 31.5%, PLT 10.3 万/ μ l と正球性正色素性貧血と血小板低値を認めた。血液生化学検査では、TP 6.2 g/dl, ALB 2.8 g/dl と低栄養状態があり、また CRP 6.47 mg/dl と炎症反応高値を認めた。糖尿病については、随時血糖 149 mg/dl, GHbA1c (NGSP) 8.9% とコントロール不良であった。胸部単純 X 線画像では、両側肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。頭部単純 MRI で

は明らかな新鮮脳梗塞を示唆する所見は認めなかった。

臨床経過 : 入院時、発熱および CRP 上昇を認め胸部 X 線画像で両側肺野に浸潤影を認めることから誤嚥性肺炎と考え第 2 病日より抗菌薬 (SBT/ABPC 4.5 g/day) を投与開始した。主訴の歩行障害は全身の廃用性筋萎縮が原因であると考えられ経過観察とした。3 日目に解熱したが、6 日目より再び発熱、CRP の再上昇がみられたため、肺炎の改善が認められないため、AZM 500 mg/day 投与を追加した⁷⁾⁸⁾。第 13 病日には、鼻カスラより酸素 10 L (分) 投与下で SpO₂ 80% 台と酸素化不良となり、急性発症、CXR がそう所見、P/F 比が 200 未満と推定されることから ARDS と診断し、気管内挿管、人工呼吸器管理を行った。緑膿菌感染や耐性菌感染なども考慮し、抗緑膿菌性抗菌薬のダブルカバーとして抗菌薬を MEPM 1.5 g/day, PZFX 500 mg/day の併用投与に変更した。さらに病因精査、原因菌の検索のために、気管支鏡検査施行した。気管内腔に出血を認めており、気管支肺胞洗浄液の分析では、総細胞数の増加 (16 万/ml) と好中球 (40%)・リンパ球 (46%) 双方の増加がみられたことから、細菌感染と器質性病変、びまん性肺胞出血と診断し、mPSL 500 mg/day でステロイドパルス療法を 3 日間行った。一時的に呼吸状態の改善をみたが、抜管可能なまでに呼吸状態の改善認めず、再度ステロイドパルス療法を実施した。その後、 β -D グルカン値が 31.9 pg/ml と上昇したため FLCZ 投与を追加したが、呼吸

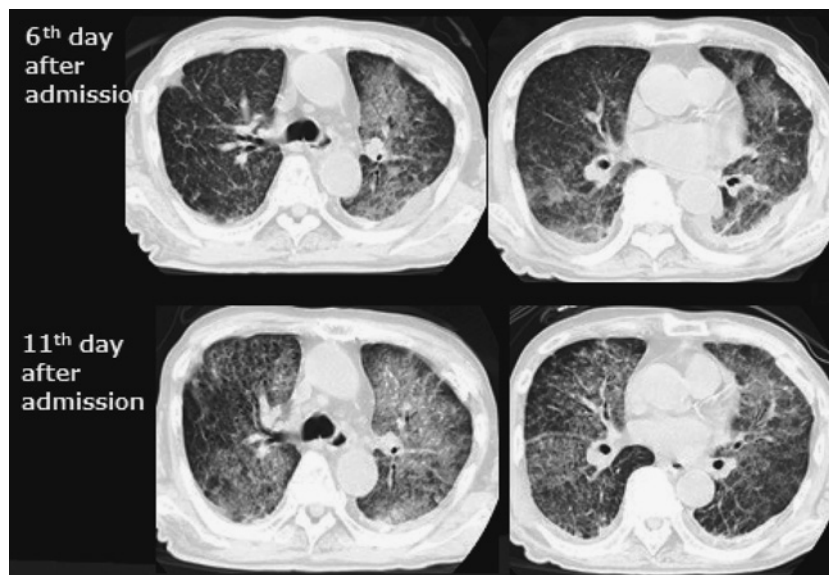


Fig. 2 Chest CT imaging on 6th day and 11th day from admission

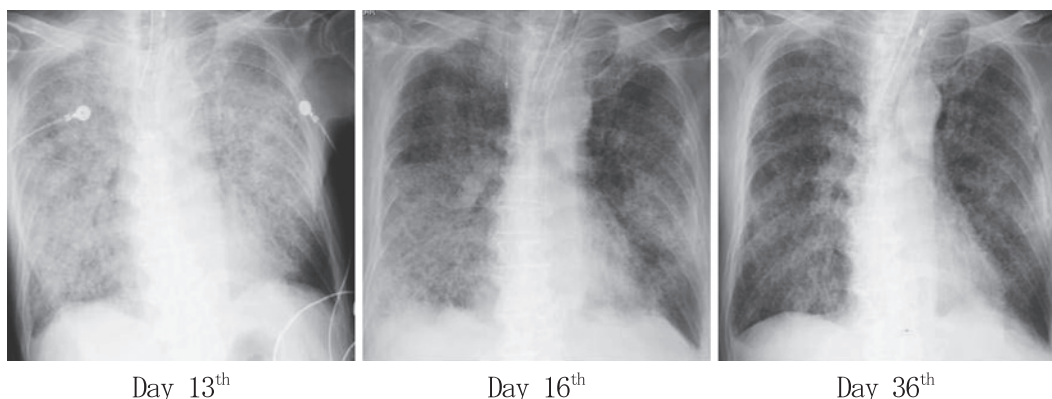


Fig. 3 Changes of Chest X radiograph after admission

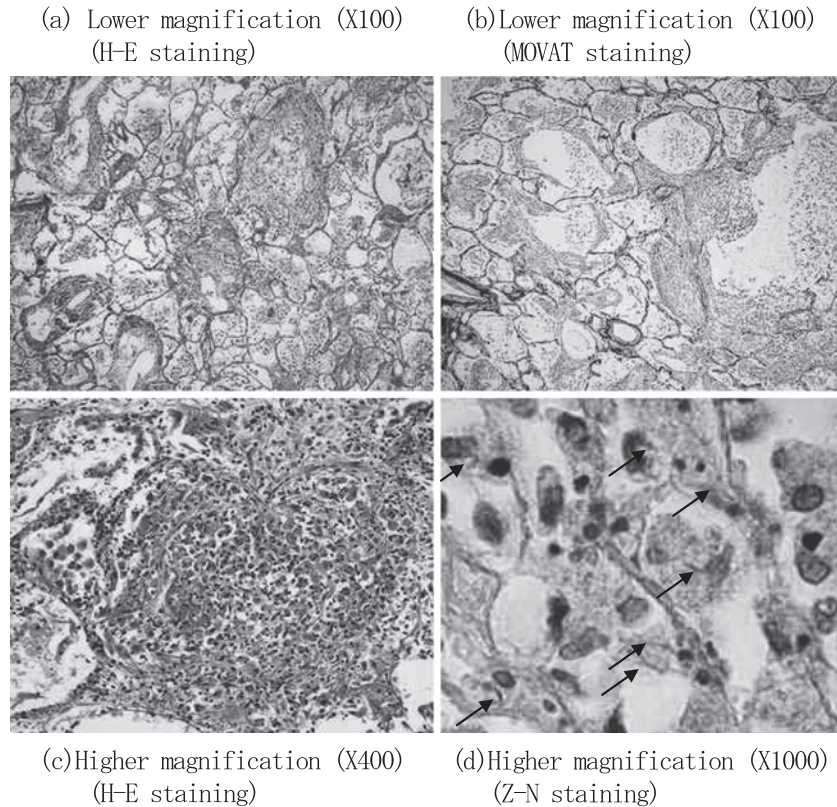
状態の改善は認められなかった。第36病日に第13病日提出の抗酸菌培養の中間報告より、結核菌培養陽性であった。同日、喀痰塗沫での抗酸菌検出、ガフキー5号を確認した。この2日後に呼吸不全で死亡した。

剖検所見：剖検病理所見では、肺断面の肉眼所見では、両肺ともにびまん性の consolidation を認め、一部肺胞の破壊・終末細気管支の拡張を認めたが、多くは充実性の病変に置換されていた。顕微鏡以下所見では、肺結核に特徴的な類上皮細胞肉芽腫は認められず、肺胞構造は比較的保たれており (Fig. 4a)、好中球浸潤を主体とする細菌性肺炎に一致する像 (neutrophilic exudative pneumonia pattern) (Fig. 4b) とフィブリン滲出と器質化像伴うびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage) (Fig. 4c) がみられ、一部、急性線維素性器質化肺炎 (acute

fibrinous and organizing pneumonia pattern) がみられた。さらに、肺内に Ziehl-Neelsen (Z-N) 法陽性の抗酸菌を多数検出した。滲出性結核に矛盾しない病理像を呈していた。その他の臓器では、肝臓、脾臓、大腿骨、椎体骨の骨髄、副腎にも結核性の結節病変が散在しており、血行性播種と考えられた。また、S状結腸に15 mmの adenocarcinoma を認めた。

考 察

超高齢社会を向かえて、肺炎の罹病率が増加している。その多くが高齢者肺炎であり、その原因として誤嚥性肺炎が多くを占める^{1)~3)}。特に、90歳以上の男性での死亡原因の一位が肺炎であり、高齢男性の誤嚥性肺炎の予後は不良である²⁾³⁾。しかし、高齢者肺炎がすべて誤嚥性肺



- (a) Massive fibrinolysis and organizing pneumonia
 (b) Infiltration of airspace, but airway septa was preserved
 (c) Neutrophils accumulation and fibrinolysis
 (d) Mycobacteria (arrows) were detected.

Fig. 4 Pathologic findings of Microscopic examination of lungs

炎ではないので、高齢者で肺炎を疑って診療を進める場合に、誤嚥による細菌性肺炎以外に、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎、間質性肺炎、薬剤性肺障害、肺結核の再燃、肺癌の多発転移などの疾患について鑑別する必要がある^{4)~6)}。

特に、肺結核は、超高齢者の多くに既感染があり、加齢に伴う免疫能の低下、消耗性疾患の併存によって、再発する可能性がある。誤嚥性肺炎に罹患するような虚弱高齢者は、胃ろう留置患者も多く、肺結核発症のリスクの高い患者群であると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

本例は、当初、誤嚥性肺炎と診断した患者が、入院時から結核を発病しており、doctors delayによって、結核の治療が遅れたため不幸な転機をとった。第13病日の喀痰塗抹陰性であったが、この培養検査で結核菌が陽性となった。結核菌陽性が判明したのは死亡2日前の第36病日であり、その際の行った喀痰塗抹はガフキー5号であった。また、第13・14病日にそれぞれ吸引・気管支鏡下で採取した喀痰の抗酸菌塗抹検査、培養検査を

提出して以降、第36病日まで抗酸菌の喀痰塗抹検査を再度行っていなかった。結核菌培養検査では、判定まで12週以上を要し、喀痰塗抹陰性でも培養陽性となり得る。高齢者結核の重要性は、呼吸器感染症領域では、必ず注意喚起がされている必須の鑑別診断であるが、その診断は必ずしも容易ではない。本例のような免疫不全状態では、常に結核の可能性を念頭に置いて、繰り返しPCR法を含む喀痰の抗酸菌検査を施行すべきであると考えられた。

ただし、本例の胸部X線画像や胸部CT画像所見は肺結核として極めて非典型的であり、画像所見からは、結核を強く疑うことは必ずしも容易でなかった。胸部X線検査で、第1病日は右下肺野・左肺全体に網状影を認め、一時ARDSになりびまん性肺胞性陰影を呈したが、肺結核が判明した第36病日にはびまん性間質性陰影と肺胞性陰影の混在した陰影となった。また、胸部単純CT検査では、第6病日、両肺で淡い肺胞濃度上昇・両側胸水・石灰化を伴う胸膜肥厚・小葉間隔壁の肥厚・一部に

小結節の散在や気管支壁の肥厚を認め、第11病日、呼吸状態増悪したため再度施行した際には、肺胞濃度上昇の増悪と末梢気管支の拡張を認めた。一方、肺結核に特徴的な tree-in-bud appearance, 結核性空洞, 結核腫主病巣周囲の satellite lesion などとはみられなかった。したがって、入院経過中の画像所見からは通常の細菌性肺炎の悪化から高度の肺障害をきたしたと考察し得る経過であった。剖検病理所見においても、肺結核に特徴的な類上皮細胞肉芽腫は認められず、好中球浸潤を主体とする細菌性肺炎像とフィブリン滲出と器質化像伴うびまん性肺胞障害や急性線維素性器質性肺炎が混在した病理像を呈していた。病変の主体は滲出性病変であり、滲出している細胞は好中球とマクロファージが主体でリンパ球はほとんど存在せず、Z-N染色では滲出性病変内に多数の抗酸菌が認められ、滲出性結核と呼べる病理像であった¹¹⁾。さらにその他の臓器の病理検査から、肝臓、脾臓、骨髄、副腎にも結核性の結節病変が散在しており、肺結核の血行性播種が疑われた。

肺結核症では、慢性気道散布性の病変がみられ、気道病変と細葉性病変を認める場合が多い。細葉性病変は、終末細気管支を中心として気腔内に形成される肉芽腫性病変であり、病理学的には細葉性増殖性病変と細葉性滲出性病変が区別されるが、滲出性病変を主体とするCT画像をみることは少ない¹²⁾。本症例は、滲出性病変主体の肺結核であり、類上皮細胞肉芽腫は全く形成されていなかった。その要因の一つとしてリンパ球数が極めて少なかったことが関与した可能性が考えられる。病初期より少なかったリンパ球は、ステロイドパルス療法の影響もあり、第15病日以降末梢血に検出されなかった。病理組織所見でも滲出性病変内にリンパ球がほとんど存在していなかった。結核に対する免疫機能としてリンパ球は極めて重要な役割を担っており、CD4+ヘルパーTh1細胞とCD8+細胞傷害性T細胞が結核菌除去に働く。Th1細胞はインターフェロン- γ を分泌しマクロファージを活性化することにより、結核菌の殺菌に働く。栄養不良とリンパ球数の減少は、結核症の悪化の因子と考えられる^{13)~15)}。本邦での報告でも、リンパ球数の減少は特に高齢の肺結核患者の予後規定因子であることが報告されている¹⁶⁾。今回我々は、脳梗塞後の肺炎の治療中に肺結核が進行し、滲出性結核にて死亡した1例を経験した。超高齢者では、細菌性肺炎を疑う場合でも、潜在性肺結核の悪化の可能性を常に考慮し、的確な治療を早期に実施することが必要であると考えられた。

謝辞

本症例の剖検を行い、所見をいただいた、株式会社日

立製作所ひたちなか総合病院病理科堀口尚先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 嚥下性肺疾患研究会編：嚥下性肺疾患の診断と治療—改定版—, ファイザー, 2013.
- 2) Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD: Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *Am J Med* 2013; 126 (11): 995-1001.
- 3) Kevric I, Morehead RS: Significant aspirations: recurrent pneumonia. *Am J Med* 2013; 126 (11): 956-959.
- 4) Polverino E, Torres A, Menendez R, Cillóniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al.: Microbial aetiology of health-care associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax* 2013; 68: 1007-1014.
- 5) Cottin V: Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension—clinical management. *BMC Res Notes* 2013; 6 (Suppl 1): S2.
- 6) Sato NI, Kojima K, Horio Y, Goto E, Masunaga A, Ichiyasu H, et al.: Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. *Chest* 2013; 143: 1146-1150.
- 7) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al.: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36 (4): 612-620.
- 8) Wilson BZ, Anzueto A, Restrepo MI, Pugh MJ, Mortensen EM: Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2012; 40: 2310-2314.
- 9) 松本智成：結核の現状と最新の治療. *日耳鼻* 2012; 155: 141-150.
- 10) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 山根 章, 小宮幸作, 伊藤三郎ほか：高齢者結核の臨床的検討. *結核* 2010; 85: 655-660.
- 11) 虎谷良雄, 石神 朗：特異な所見を呈した滲出性結核症と思われる1例. *日本臨牀結核* 1954; 13 (5): 377-381.
- 12) 徳田 均：肺結核症の画像所見—細葉性病変とその諸相. *結核* 2009; 84: 551-557.
- 13) Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et al.: Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001; 6 (3): 217-224.
- 14) Cegielski JP, McMurray DN: The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 286-298.
- 15) Kim DK, Kim HJ, Kwon SY, Yoon HI, Lee CT, Kim YW, et al.: Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 1031-1036.
- 16) Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al.: Hypoalbuminemia and lym-

phocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. Intern Med 2013; 52 (4): 439–444.

Development of exudative tuberculosis during treatment for aspiration pneumonia in an elderly post-stroke patient with symptomatic epilepsy

Tomohei Matsuo¹⁾, Hiroaki Ishikawa¹⁾, Hiroaki Tachi¹⁾, Kazufumi Yoshida¹⁾ and Shinji Teramoto²⁾

Abstract

A 90-year-old man with a previous history of brain infarction and diabetes mellitus presented with a gait disturbance. Although brain computed tomography (CT) showed no abnormalities, except for the old infarction, the patient experienced recurrent epileptic seizures. He was therefore admitted to our hospital for a further examination of the seizures. However, upon admission, he also presented with a fever and elevated C-reactive protein levels, indicating systemic inflammation. Based on the presence of bilateral infiltration visible on a chest X-radiograph, the patient was diagnosed with aspiration pneumonia. The administration of 4.5 g of sulbactam and ampicillin did not reduce the inflammation or resolve the abnormal lung findings. Therefore, he was intubated and placed on a ventilator. With the patient under ventilator management, we subsequently performed bronchoscopic alveolar lavage. Elevated neutrophil and lymphocyte counts were noted in the alveolar lavage fluid; therefore, we administered pulse steroid therapy with 500 mg of methylprednisolone. The sputum and alveolar lavage fluid samples collected 13 and 14 days, respectively, after admission were negative for *Mycobacterium* according to a smear test. In contrast, the cultured sputum samples collected on day 13 were positive for *Mycobacterium tuberculosis*; polymerase chain reaction testing confirmed the sputum culture results. A postmortem pathological examination of the lungs revealed neutrophilic exudative pneumonia as well as acute fibrinous and organizing pneumonia. Although Ziehl-Neelsen staining demonstrated a large number of positive bacteria, no epithelioid-cell granulomas were observed. *M. tuberculosis* lesions were also found in the liver, spleen, bones, and adrenal glands, suggesting hematogenous dissemination. Aspiration pneumonia is very common in elderly patients with a history of stroke, and these patients are also at risk of other pulmonary disorders and infections including *M. tuberculosis*. Prior to administering treatment for aspiration pneumonia, clinicians should consider the potential for other pulmonary infiltration disorders in the differential diagnosis, particularly in elderly post-stroke patients.

Key words: *Aspiration pneumonia, Exudative tuberculosis, Post-stroke complications, Elderly, Lymphopenia*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2014; 51: 460–465)

1) Department of Internal Medicine, Hitachi, Ltd. Hitachinaka General Hospital

2) Department of Pulmonary Medicine, Hitachinaka Medical Education and Research Center, The University of Tsukuba