

透析導入時に発症し診断に苦慮した 結核性腹膜炎の一例

宮迫 貴正¹⁾ 大谷真帆子¹⁾ 金井 亮¹⁾
清水 優佳¹⁾ 小田川誠治¹⁾ 内藤 隆之¹⁾
小川 貴彦¹⁾ 赤木 孝暢²⁾ 広沢 秀泰²⁾
谷口 智宏²⁾

I. はじめに

透析導入患者の高齢化に伴い導入年の死亡原因は感染症が第一位であること¹⁾が注目されている。的確な診断が求められて久しいが、実際には診断が困難であることもしばしば経験する。診断が困難な感染症は多々あるが、結核菌もその中の一つである。透析患者では免疫機能低下に関連して結核罹患率が健常人より高いこと²⁾、肺外結核の頻度が高いこと³⁾が知られている。一方で、実臨床では喀痰検査以外で結核菌を同定することは困難である場合が多く、身体所見、検査所見と臨床経過から総合的に結核感染症の可能性を推測し、治療に踏み切る判断を迫られることがある。

今回、我々は発熱、腹水貯留を呈し、診断に苦慮した結核性腹膜炎の一例を経験したので報告する。

II. 症 例

【症例】77歳、男性

【主訴】発熱、労作時呼吸困難、腹部膨満

【現病歴】右腎盂癌術後片腎及び腎硬化症による保存期慢性腎臓病で当院外来に通院中であった。X年Y月初旬より腹部膨満を自覚した。同月中旬より労作時呼吸困難も出現したため当院を受診。腎機能の増悪と胸腹水貯留、発熱を認めたため血液透析導入目的で緊急入院した。

【既往歴】73歳時に初めて高血圧症と慢性心不全、慢性心不全、両下肢閉塞性動脈硬化症を指摘された。同

73歳時に右腎盂癌に対して右腎尿管全摘術を施行した。73歳、74歳時に膀胱癌に対して経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行している。

【内服薬】アトルバスタチン10mg、トラセミド8mg、ドキサゾシン6mg、フェブキソスタット10mg、ニフェジピン徐放剤80mg、重曹3g

【生活歴】喫煙歴：40-60本/日×50年（72歳時より禁煙）、飲酒歴：ビール350ml/日を毎日

【家族歴】特記事項なし

【アレルギー】特記事項なし

【入院時現症】身長：161.8cm、体重：63.5kg、血圧：160/80mmHg、脈拍数：77回/min、体温：37.9℃、呼吸数：18回/min、SpO₂：99%（経鼻カニユラO₂ 1L/min）

頭頸部には異常所見を認めず、表在リンパ節腫脹も認めず。胸部では右下肺野で呼吸音減弱を認め、腹部では腹部膨満は著明であった。四肢には両側下腿の浮腫も認めた。

【尿検査】pH 6.5、比重 1.018、尿蛋白定性 4+、尿糖 -, ケトン体 -, 潜血 1+, 白血球 -, 亜硝酸塩 -, 尿WBC <5 /HF, 尿RBC 5-10 /HF, 尿中Cr 123.8mg/dl, 尿蛋白定量 579mg/dl, 尿蛋白/Cr比 2.8g/g·Cr

【血液検査】WBC 3040 / μ L (Neut 78.2%, Lymph 15.7%, Mono 5.1%, Eos 1.0%, Baso 0.0%), RBC 304万 / μ L, Hb 8.6g/dL, Hct 26.1%, Plt 19.3万 / μ L, PT 68.8%, INR 1.2, APTT 35.5s, Fib 366.2mg/dL, HbA_{1c} 6.1%, T-cho 144mg/dL, HDL-cho 30mg/dL, LDL-cho 93mg/dL, TG 107mg/dL, AST 12U/L, ALT 10U/L, LDH 304U/L, Ch-E 146U/L, ALP 195U/L,

1) 県立広島病院 腎臓内科

2) 県立広島病院 総合診療科

γ -GTP 23U/L, TP 5.4g/dL, Alb 2.1g/dL, BUN 61.8mg/dL, Cr 9.2mg/dL, eGFR 5ml/min/1.73m², UA 5.0mg/dL, Na 139mEq/L, K 5.1mEq/L, Cl 107mEq/L, Ca 6.9mg/dL, P 5.6mg/dL, CRP 2.8mg/dL, BS 179mg/dL, NT-proBNP 6394pg/mL, Intact-PTH 192pg/mL, CEA 9.3ng/mL, CA19-9 21U/mL, PSA 3.93ng/mL

【血液ガス分析 (酸素1L/min)】pH 7.443, pCO₂ 26.7mmHg, pO₂ 82.9mmHg, HCO₃⁻ 18.0 mmol/L

【胸部単純 X 線写真】右胸水貯留と心拡大を認める (図1)。

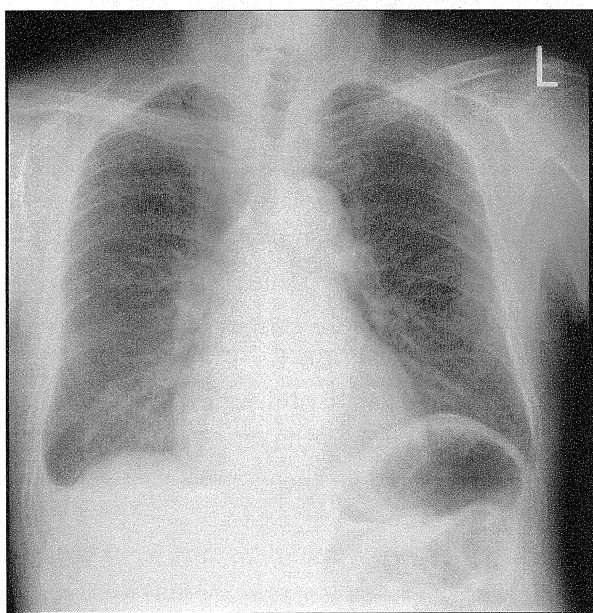


図1 胸部レントゲン写真

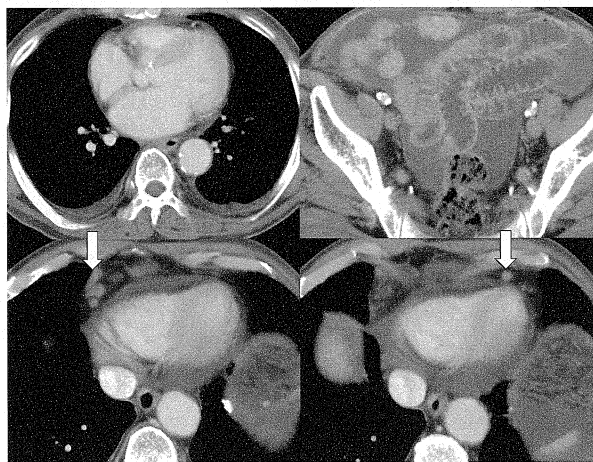


図2 造影CT画像 (胸部から骨盤部)

【入院後経過】

第1病日より血液透析を導入し、発熱精査のため血液、喀痰、尿培養検査と造影CT検査を行った。図2に示すように造影CT検査で胸腹水貯留に加え、腹膜の不整な肥厚と大網濃度の上昇を認めた。腎盂癌の再発所見をはじめ明らかな腫瘍を認めなかった。頸部、腋窩、縦隔、肺門、腹部骨盤内のリンパ節腫大は認めなかったが、両側心横隔膜角のリンパ節腫大を認めた。このため、以下の検査を追加で行った。血液検査でT-spot陽性、血沈1時間値51mm, 2時間値60mmと高値を認め、腹水検査では比重1.017, 蛋白3.9g/dL, WBC3956 / μ L (Seg 25.5%, Lymph 58.5%, Mono 6.5%), P-AMY 39U/L, LDH 356U/L, 血糖120 mg/dL, ADA 94.2U/Lと腹水ADA高値を認めた。腹水細胞診はClass IIで、腹水細菌培養も陰性、腹水抗酸菌塗抹検査も陰性であった。血液培養は2セットとも陰性で、喀痰細菌培養、喀痰抗酸菌塗抹培養、尿培養は全て有意な起炎菌を検出し得なかった。確定診断のため、リンパ節生検を検討したが、全身麻酔による手術が必要であることから患者の同意が得られなかった。第16病日にGaシンチを施行したがCTで指摘されたリンパ節をはじめ、有意な集積はなく、悪性リンパ腫を強く示唆する所見は得られなかった。

発熱、腹水は遷延し、透析によっても全身状態の改善がないこと、T-spot陽性、腹水ADA高値であることから、結核性腹膜炎を否定できず、第12病日よりイソニアジド+リファンピシン+エタンブトール+ピラジナミドの内服を開始した。図3に示すように開始翌日より解熱し、腹水は日々漸減、全身状態も改善し、第24病日に退院した。その後、6週間経過し、腹水抗酸菌培養で結核菌が検出され、結核性腹膜炎と確定診断した。

本症例ではサンフォード感染症治療ガイドを参考に、RFP 450mg/dayを連日、INH 300mg/day (5 mg/kg)を連日、EB 1.25g/day (20.8mg/kg)とPZA 1.5g/day (25mg/kg)を透析後に内服した。その後、治療開始2ヶ月後にINHに耐性を有していたことが判明した。このため、保健所と協議しRFP, PZA, EBを同量で継続し、INHをLVFX 250mg/day隔日投与に変更した。治療開始5ヶ月後にEBによる視神経炎を発症したため同薬を中止したが、RFP, PZA, LVFXで合計9ヶ月間治療を完遂することができた。薬剤終了後も再燃することなく経過し、安定した維持透析を継続している。

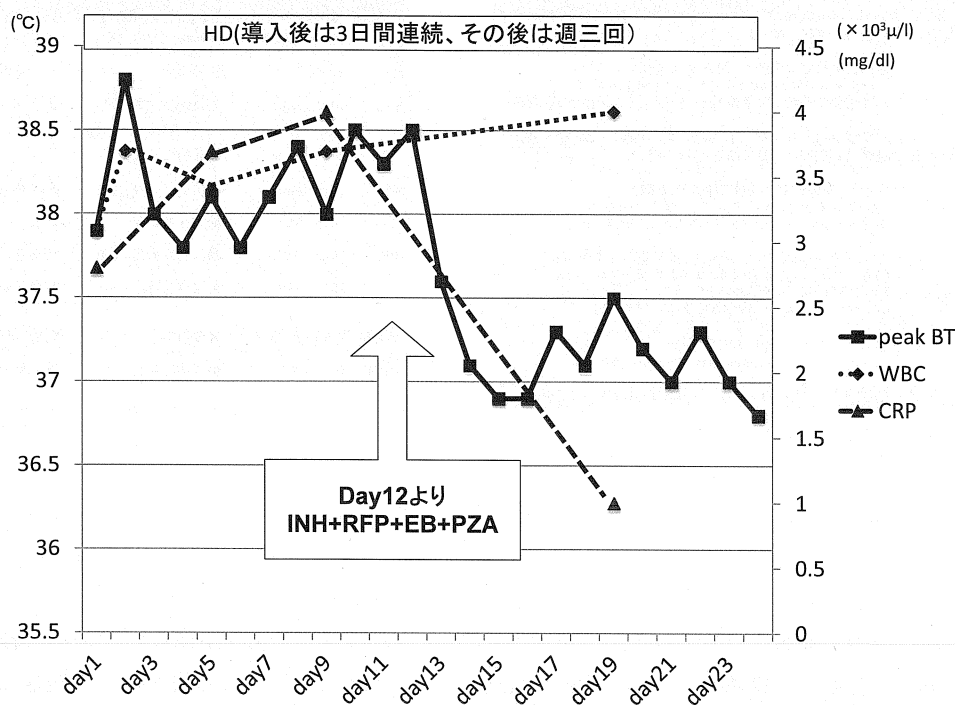


図3 入院後経過

Ⅲ. 考 察

平成25年の厚生労働省調査によると、わが国の結核感染の現況は人口10万人対新規登録結核患者数が16.1であり、米国の3.1、ドイツの3.1、オーストラリアの4.9と比較して約3-5倍高値である。また、新規登録結核患者のうち60歳以上の患者が占める割合は71.2%、全結核患者において70歳以上の患者が占める割合は57.4%に達し、高齢者に多いことが知られている。

年齢以外にも透析患者における結核罹患率は古くから高いことが報告されている⁴⁾。原因として尿毒症物質の蓄積、低栄養状態、ダイアライザーの生体不適合性及び透析液中のピロジェンによる慢性炎症などが相互に作用して細胞性免疫不全状態を形成していると考えられている⁵⁾。とりわけ透析開始時から透析導入後1年以内に発症することが多いことから³⁾尿毒症物質の蓄積、低栄養の影響は大きいものと考えられている。尿毒症物質による免疫低下の原因として、in vitroで多核白血球の機能低下⁶⁾、T細胞活性化障害などが報告されているが⁷⁾、これらの機序は透析導入後で顕著であり、前述した結核罹患率の高い時期と一致していることは興味深い⁸⁾。さらに、肺外結核の割

合が結核患者全体では19.2%なのに対して透析患者では45.6%と高く^{4,9)}、リンパ節、胸膜、腎・尿路が好発部位であることに注意が必要である¹⁰⁾。結核性リンパ節炎は透析患者における肺外結核として最も頻度が多く、本症例もCTで両側心横隔膜角のリンパ節腫大を認めていた。同意が得られずリンパ節生検が行えなかったため、確定診断には至っていないが、治療後にリンパ節は縮小しており、結核性リンパ節炎を併発していたと考えられた。結核の侵入経路であるが、本症例ではCT検査で肺野に病変を認めず、下部消化管内視鏡検査でも腸結核の所見は認めなかった。周囲に結核患者はおらず、不顕性に既感染しリンパ節に潜んでいた結核菌が再活性化し、心横隔膜角リンパ節炎及びリンパ流を介して結核性腹膜炎を発症したと考えた。

結核性腹膜炎の臨床症状として腹部膨満感、発熱、食欲不振、体重減少、腹痛、下痢などがある。これらは尿毒症症状と極めて類似しており、症状から両者を鑑別することは容易ではない。透析導入後に発熱が遷延すること、除水しても増量する胸腹水に加えて、肉芽腫に由来する高Ca血症が結核性腹膜炎を疑う契機となったとする症例報告が存在するが^{11,12)}、本症例では補正Ca 8.8mg/dlと高値ではなかった。結核感染症の診断には表1に示す腹水抗酸菌塗抹検査・培養検

方法	有用性と問題点
腹水抗酸菌塗抹検査	感度0-6%程度。(Chow KM:Am J Surg. 2003; 185(6): 667-73)
ツベルクリン反応	活動性結核では感度70-90%,特異度35% (Marshall JB:Am J Gastroenterol. 1993; 88(7):989-99.) 細胞性免疫不全では偽陰性となり易い。BCG接種の影響あり。
クオンティフェロン *TBゴールド/T-spot@TB	感度64%(Dewan PK: Clin Infect Dis. 2007; 44(1):69-73.) 細胞性免疫不全では偽陰性となりやすい。
腹水核酸増幅法 (PCR法)	感度は48%と低いが特異度は95%と高い。 (FM sanai:Aliment pharmacol Ther 2005; 22:685-700) (Hallur V:Diagn Microbiol Infect Dis.2013;76(1)51-55.)
腹水ADA値	33 IU/Lをcut off値とした場合、感度100%, 特異度96.6% (Dwevedi M: Am J Gastroenterol. 1990; 85: 1123-1125) 肝硬変合併例では感度が低下。 (Hillebrand DJ:Hepatology. 1996; 24(6): 1408-12.)
腹水結核菌培養	感度20%以下。培養に4-6週間を要する。 (Marshall JB:Am J Gastroenterol. 1993; 88(7):989-99.)
腹膜炎生検	感度85-100%(Dewan PK: Clin Infect Dis. 2007; 44(1):69-73.)

表1 結核検査の感度・特異度一覧

査、腹水 ADA 測定、ツベルクリン反応、クオンティフェロン、PCR 法、腹膜炎生検などの方法が用いられる。感度が低い項目が多いことに十分な注意が必要であるが、これらの中でも腹水 ADA やクオンティフェロンの結果を基に臨床判断している症例が多いことが伺える。腹腔鏡検査も有用であり、肉芽腫が確認されるのは66%と報告されている^{14,15)}。確定診断には腹膜炎生検が有用であるが、残念ながら本症例を含めて実施されることは少ないのが現状である。

本症例の様に当初確定診断を下せない際も、結核性腹膜炎が否定できない経過を辿れば抗結核薬を躊躇することなく投与することが重要である。抗結核薬は多剤併用療法が原則であり、初回の標準療法は、isoniazid (INH), rifampin (RFP), pyrazinamide (PZA) の3剤にstreptomycin (SM) またはethambutol (EB) を加えた4剤併用療法を2ヶ月間使用し、以後、4ヶ月間INHとRFPを併用することが原則とされている¹⁵⁾。PZAは乾酪壊死巣のように酸性環境にある組織に強い抗菌力を示し有用であるが¹⁶⁾、透析患者では乾酪壊死が少なく、結核菌が撒布し易い反面、抗結核薬が病巣へ浸透し易いため、PZAが使用できない症例においてもEBまたはSMの併用療法により治療の効果が期待できると考えられている^{16,17,18)}。

透析患者に抗結核薬を処方する機会は多くなく、至適投与量を確認しておくことは重要である。RFPは肝代謝のため透析患者で減量の必要はなく、INHも

報告者	報告年	年齢/性別	原疾患	透析歴	症状	診断	転帰
貝田	2014	60代/M	糖尿病性腎症	不明	腹水	腹水ADA	軽快
池田	2014	75/M	腎硬化症	4年	リンパ節腫大	リンパ節生検	生存
宮田	2014	68/M	多発性嚢胞腎	6年	腹水	腹水ADA T-spot陽性	不明
水本	2013	71/M	糖尿病性腎症	3年	腹水	腹水ADA	軽快
鈴木	2013	63/M	糖尿病性腎症	3年	腹痛,腹水	腹水ADA	軽快
打田	2013	61/M	糖尿病性腎症	11年	腹水	QFT	軽快
山村	2013	70代/M	糖尿病性腎症	1年	胸腔炎	QFT	不明
原	2012	53/F	糖尿病性腎症	不明	腹痛,下痢	腹水ADA QFT	軽快
今給黎	2011	80代/M	腎硬化症	3年	腹水,発熱	剖検	死亡
今給黎	2011	80代/M	糖尿病性腎症	1年	腹水,発熱	腹膜炎生検	死亡

表2 医中誌での検索症例 (2011-2014年)

CKD 診療ガイド2012には透析患者において減量の必要はないと記載されている。PZAは透析で除去されるため25-30 mg/kgを週3回透析後に投与し、EBも250-500 mg/dayを同様に透析後に投与する。本症例のようにEBによる視神経炎の発症には留意していく必要がある¹⁹⁾。

IV. ま と め

早期診断に苦慮した結核性腹膜炎の一例を経験した。透析患者は肺外結核が多く、発症時期も導入期に多いため、透析導入期の発熱の鑑別として、常に結核感染症に留意しておくことが重要である。臨床的に結核感染症が否定できない場合には、治療を躊躇しないことを学ぶ教訓的な一例であったので報告した。

引用文献

- 1) 我が国の慢性透析療法の現状 (2014年12月31日現在). 日本透析医学会統計調査委員会. 透析会誌: 45 (1), 1-47, 2014
- 2) 安藤亮一: 透析患者における結核の現状と問題点. 結核: 86, 950-953, 1987
- 3) 長谷川廣文, 今田聰雄, 岸本武利ほか: 感染対策大阪府における透析患者の発症状況. 透析医会誌: 15, 380-389, 2000
- 4) 稲本元: 透析患者の結核症. 透析会誌: 20, 165-176, 1987
- 5) 伊與田雅之, 林文宏, 黒木亜紀ほか: 血液透析導入時に粟粒結核が顕性化した末期腎不全患者の一例. 透析会誌: 36, 273-277, 2003

- 6) 佐藤篤彦, 岡野昌彦: 防御機構の破綻と難治呼吸器疾患-d. 糖尿病. 日本臨牀: 45, 477-481, 1987
- 7) Clerich M, Shearer GM: A Th 1 → Th 2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. Immunol Today: 14, 107-111, 1993
- 8) Kaul H, Girndt M, Sesrer U, Kohler H: Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patient with end-stage renal disease. AM L kidney Dis: 35, 611-616, 2000
- 9) 結核予防会研究所ホームページ. 結核の統計2007
- 10) 今田聰雄, 高光義博, 長谷川廣文ほか: 透析患者の感染予防, 透析会誌: 34, 1063-1069, 2001
- 11) Franz M, Honl WE: The patient with end stage renal failure and ascites. Nephrol Dial Transplant: 12, 1070-1078, 1997
- 12) Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE: Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. Gut: 31, 1130-1132, 1990
- 13) 井上剛, 中村太一, 片桐大輔ほか: 透析患者の結核補助診断における QuantiFERON®TB-2G の有用性について 透析会誌: 41, 65-70, 2008
- 14) Marshall JB: Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum Am J Gastroenterol: 88, 989-999, 1993
- 15) 田中章郎, 平田章生: 透析医療に必要な薬の使用 方法. 注意点一覧表. 腎と透析: 70, 685-715, 2011
- 16) 西岡安彦, 曾根三郎: 化学療法指針. 日内会誌: 89, 903-910, 2000
- 17) 佐々木結花, 山岸文雄, 森亨ほか: 血液透析患者における結核発病の現状. 結核: 77: , 51-59, 2002
- 18) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核発病防止の検討 結核: 76, 77-81, 2001
- 19) 永井崇之. 表在性リンパ節結核診断ガイドラインの提案, 結核: 83, 736-738, 2008

A case of tuberculous peritonitis which appeared at the time of dialysis and was difficult to diagnose

Kisho Miyasako¹⁾, Mahoko Otani¹⁾, Ryo Kanai¹⁾, Yuka Shimizu¹⁾,
Seiji Odagawa¹⁾, Takayuki Naito¹⁾, Takahiko Ogawa¹⁾,
Takanobu Akagi²⁾, Hideyasu Hirose²⁾, Tomohiro Taniguchi²⁾

1) Nephrology and Dialysis Division, Hiroshima Prefectural Hospital

2) General Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

Summary

【Introduction】 Infection is garnering attention as the primary cause of death among aging patients within a year of initiating dialysis. Although a means of providing accurate diagnoses has long been sought, in reality, we often experience difficulty. At this time, we are reporting on our experience regarding one case suffering from fever and ascite retention which was difficult to diagnose at the time of dialysis.

【Case】 A 77-year-old male **【Current medical history】** The patient visited our hospital for chronic kidney disease due to having a single kidney following surgery for right renal pelvic carcinoma and nephrosclerosis. He became aware of abdominal distension from the beginning of the month of Y. In the middle of the same month, he also became aware of respiratory discomfort during physical activity and visited the hospital. Due to the observation of end stage renal disease, pleural effusion and ascite retention, and fever, he was hospitalized in order to initiate hemodialysis. We conducted hemodialysis, various cultures and CT on his first hospital day. CT revealed peritoneal irregular hyperplasia and increased omental concentration in addition to pleural effusion and ascite retention. There were no malignant findings upon ascite cytodiagnosis on the second hospital day and ascitic bacterial cultures were negative while T-SPOT was positive, with an ascitic fluid ADA of 94.2IU/l. However, tubercle bacillus PCR was negative. As we could not rule out tuberculous peritonitis, we initiated four-drug combination therapy of EB+PZA+REP+INH on the twelfth hospital day. This treatment reduced the patient's fever immediately after it was started and the patient left the hospital on the 24th hospital day. Tubercle bacillus was detected in the ascitic fluid six weeks after cultivation.

【Discussion】 Although we were finally able to diagnose tuberculous peritonitis due to being able to detect tubercle bacillus in the ascitic fluid, because patients on dialysis often suffer from extrapulmonary tuberculosis, we often find it difficult to make diagnoses in the early stages. We are reporting on this case because we are acutely aware of the importance of always keeping tuberculosis infection in mind despite there being various causes of fever at the time of dialysis.