

結核性腹膜炎を呈した維持透析患者の 1 例

原 将之 八田 告 大谷麻衣 瀬川裕佳
上野里紗 澤田克徳

A case of tuberculous peritonitis in a hemodialysis patient revealed by severe diarrhea and stomachache

Masayuki HARA, Tsuguru HATTA, Mai OHTANI, Hiroyoshi SEGAWA, Risa UENO, and Katsunori SAWADA

Department of Nephrology, Ohmihachiman Community Medical Center, Shiga, Japan

要 旨

症例は 53 歳の女性。10 年前から糖尿病性腎症にて維持透析中であった。200X 年から発熱，炎症反応高値にて入退院を繰り返していたが原因不明のため経過観察されていた。201X 年に腹痛，下痢，脱水によるシャント閉塞のため入院となった。入院時 CRP 26.37 mg/dL と高値，腹部 CT にて腹水貯留・腹膜肥厚を認めたためセフトラム・ヘキセチル塩酸塩の投与を開始した。症状は改善するも腹水貯留と腹膜肥厚は改善しなかった。第 4 病日に腹水穿刺を施行した。マクロファージ優位の細胞増殖と adenosine deaminase (ADA) 値，CA-125 高値を認め結核性腹膜炎を示唆する所見であった。quantiferon-tuberculosis (QFT)，ガフキー陰性であったが，第 20 病日に 4 剤併用療法(イソニアジド+リファンピシン+ピラジナミド+エタンブトール)を開始した。後に回盲部の組織診断より結核菌が検出された。投薬後，腹部膨満感軽減や腹水減少を認めたが，T-Bil が上昇したため第 32 病日に投薬中止となった。その後 T-Bil の正常化を確認し 3 剤併用療法(イソニアジド+リファンピシン+ストレプトマイシン)を開始し，現在外来通院中である。

結核性腹膜炎において soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)，CA-125 が活動性を表わす指標として有用であると報告があり，本症例もこれらを指標に治療効果を判定した。

今回われわれは，透析維持患者における結核性腹膜炎の 1 例を経験した。透析患者において長期間にわたる原因不明の発熱を認めた際，結核も念頭に精査すべきである。しかし，潜在性結核感染において QFT，喀痰培養などは感度・特異度が低いという報告が多く，臨床症状，画像検査などから総合的に判断する必要があると思われる。

A 53-year-old woman was admitted to our hospital due to abdominal pain, diarrhea, and shunt occlusion caused by dehydration. She had undergone hemodialysis due to diabetic nephropathy over a ten-year period. She was hospitalized again with fever and a persistent high serum CRP level. We started antibiotic administration using cefotiam hexetil hydrochloride because of ascites and peritoneum thickening observed by abdominal computed tomography. Although her symptoms, such as abdominal pain and diarrhea, improved after the administration of antibiotics, the ascites and the peritoneum thickening did not improve.

On the fourth hospital day, we attempted ascites aspiration to investigate the etiology of the peritonitis. Cytological examination suggested tuberculous peritonitis because of predominant macrophage cell proliferation, a high level of ADA concentration, and a high level of CA125 of ascites. Although QuantiFERON-tuberculosis (QFT) and the Gaffky scale were negative, we started multidrug therapy (isoniazid + rifampicin + pyrazinamide + ethambutol) on the 20th hospital day. She was finally diagnosed as mycobacterium tuberculous peritonitis based on biopsy of the tissue of the ileum and the results of colonoscopy. Administration of antituberculosis chemotherapy improved abdominal fullness and ascites and the patient was discharged on the 97th hospital day. Moreover Kuno et al. reported that serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and CA-125 levels can be used to

monitor the response to anti-tuberculosis treatment. In this case, we use these markers to monitor the response to treatment.

We experienced a case of tuberculous peritonitis undergoing hemodialysis. Tuberculosis should be suspected when patients undergoing dialysis have long-term fever of unknown etiology. There are many reports stating that the sensitivity and specificity of QuantiFERON-tuberculosis (QFT) and sputum culture are low in latent tuberculosis infection of dialysis patients. Accordingly it is necessary to diagnose mycobacterium tuberculosis peritonitis comprehensively by the clinical symptoms and image analysis.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 77-82.

Key words : tuberculous peritonitis, ADA, sIL-2R, CA-125

はじめに

慢性透析患者は結核のハイリスク群であり、肺外結核巣も含め結核の罹患率が高く、結核発病の相対的危険度は健康者の10~25.3倍と報告されている¹⁾。また、典型的な肺結核患者よりも非典型的な結核感染患者が多い。

肺外結核の一つに結核性腹膜炎があるが、症状は腹部膨満感、食欲低下、発熱、腹痛、体重減少など非特異的であり、一般的に診断は困難である。

今回われわれは、診断に苦慮した結核性腹膜炎の1例を経験した。透析患者において結核性腹膜炎を診断する際の問題点などを含め報告する。

症 例

患 者 : 53歳, 女性

主 訴 : 腹痛, 下痢

現病歴 : 10年ほど前から糖尿病性腎症にて維持透析中であった。200X年, 炎症反応高値(CRP 17 mg/dL)を示し、微熱・下痢にて入院となった。Gaシンチでは異常所見を認めず、血液培養は陰性であった。腹部CTで回盲部のリンパ節腫大(Fig. 1a)を指摘されたが、セフトリアキソン1g/day 7日間投与にて微熱・下痢は改善した。炎症反応も改善したため、その後数カ月ごとの腹部CTにて経過観察されていたが著変なかった。

入院中に下部消化管内視鏡を施行し、回腸末端の粘膜生検を施行したが肉芽腫形成など異常所見は認めなかった。また、下痢は入院後改善したため便培養は施行していない。発熱や腹部症状は改善したが退院後もCRPは0.5~2.0 mg/dLと完全には陰性化せず経過していた。

1年半後、再び背部痛・微熱 CRP 高値にて入院となった。その際は脊椎MRI, 経食道超音波, Gaシンチ, 骨髄穿刺, 髄液穿刺, 十二指腸生検, 血液培養, 痰培養, 便培

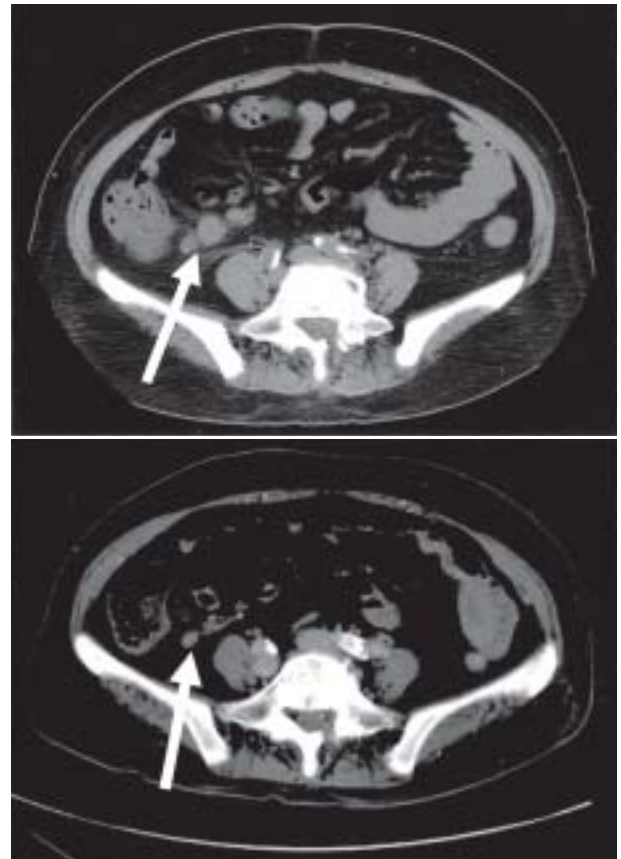


Fig. 1 CT images

ileocecal lymph node swelling

a : in 200X b : After one and a half years of that time

養と各種検査を施行したが有意所見は得られなかった。セフトリアキソンを3日間投与した後セフェピム+クリンダマイシンを29日間投与。CRPは高値のままであったが臨床症状は改善したため外来経過観察となった。このときの腹部CTでは回盲部リンパ節は軽度縮小している(Fig. 1b)。

初回入院から2年後の201X年, 腹痛と下痢, それに伴う脱水によるシャント閉塞のため入院となった。

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood cell count		K	3.5 mg/dL
WBC	$8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$	Cl	99 mg/dL
RBC	$2.66 \times 10^6/\mu\text{L}$	Ca	8.9 mg/dL
Hb	8.0 g/dL	IP	7.3 mg/dL
Ht	25.2 %	Mg	1.6 mg/dL
Plt	$231 \times 10^3/\mu\text{L}$	TSH	7.242 $\mu\text{IU/mL}$
Blood chemistry		F-T4	0.70 ng/dL
T-P	6.5 g/dL	F-T3	1.18 pg/mL
Alb	2.7 g/dL	BUN	70.2 mg/dL
AST	14 IU/L	Cr	8.02 mg/dL
ALT	11 IU/L	BS	144 mg/dL
AMY	31 IU/L	Arterial blood gas analysis	
T-Bil	0.4 mg/dL	pH	7.314
CRP	26.37 mg/dL	pCO ₂	28.0 mmHg
CK	19 IU/L	pO ₂	87.6 mmHg
T-Cho	136 mg/dL	HCO ₃	13.8 mmol/L
UA	9.3 mg/dL	BE	-11.0 mg/dL
Na	134 mg/dL	Lac	10 mg/dL

家族歴：なし

既往歴：糖尿病(約 20 年前)，糖尿病性腎症(約 10 年前)，糖尿病性網膜症(約 12 年前)，高血圧性心不全(14 年前)，経皮的冠動脈形成術(5 年前，4 年前，2 年前，入院時 EF 17%)

内服：アスピリン，乾燥甲状腺，セベラマー，沈降炭酸カルシウム，シロスタゾール，クロピトグレール，サルボグレラート

入院時身体所見 身長 157 cm，体重 59.8 kg (dry weight より 200 g 減)，血圧 78/56 mmHg，心拍数 109/min，体温 37.1°C，眼瞼結膜貧血あり，頸部リンパ節腫脹なし，心音 regular，雑音なし，呼吸音 clear，腹部膨隆，腸蠕動音正常，圧痛なし，筋性防御なし，下肢浮腫軽度あり

入院時検査所見：入院時の血液検査(Table 1)では，WBC($8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$)，CRP(26.37 mg/dL)と炎症反応高値，貧血(Hb 8.0 g/dL)，高尿酸血症(9.3 mg/dL)，高リン血症(7.3 mg/dL)を認めた。その他 TSH(7.242 $\mu\text{IU/mL}$)，F-T4(0.70 ng/dL)，F-T3(1.18 pg/mL)と軽度甲状腺機能低下症を示した。血液ガス分析では代謝性アシドーシスを認めた。

腹部 CT 所見：入院時の CT(Fig. 2a, b)では多量の腹水と著明な血管の石灰化，腸管の浮腫性壁肥厚のほか，腹膜肥厚も見られた。回盲部リンパ節は著変なかったが，周囲に脂肪織の炎症を疑う所見を認めた(Fig. 2a)。

胸部 CT 所見：活動性の結核を疑う散布像や，陳旧性結核を疑う石灰化結節，癥痕性変化は認めなかった。肺炎像

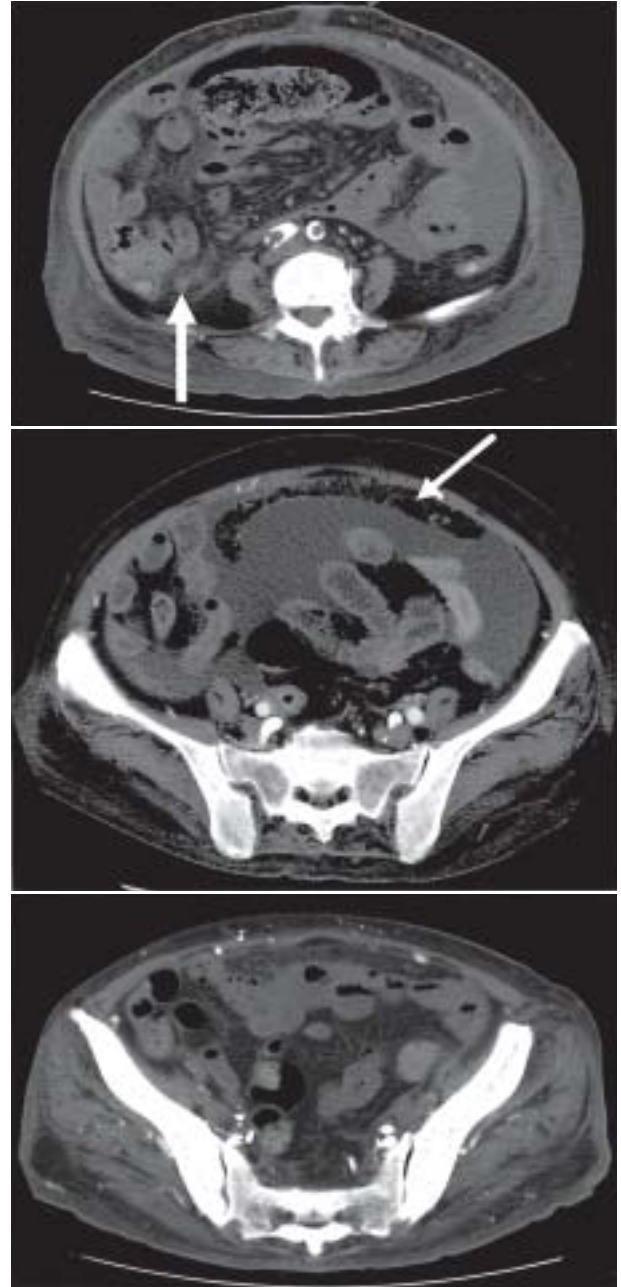


Fig. 2. CT images

A large amount of ascites, marked calcification of blood vessels, and edematous wall thickening of the intestinal tract

a : ileocecal lymph node swelling

b : Peritoneal thickening

c : Improvement of the amount of ascites

も認めなかった。

以上の CT 所見，炎症反応高値，腹痛などの臨床所見から何らかの腹膜炎の存在を疑った。

入院後の経過：第 1 病日よりセフォチアム・ヘキサセチル塩酸塩(CTM)0.5 g/day 投与にて下痢症状は軽快し，

Table 2. Laboratory findings of ascitic fluid

Appearance	slightly yellow	TP	4.5 g/dL
Cytology	Class II	ALB	2.0 g/dL
		LDH	328 IU/L
RBC	50~99/HPF	AMY	19 IU/L
WBC	10~19/HPF	Glucose	105 mg/dL
Cell count	500/ μ L	AFP	1.0 ng/mL
Segmented neutrophil	7.5 %	CA19-9	3.3 U/mL
Lymphocytes	33.5 %	CEA	3.0 ng/mL
Macrophages	59.0 %	ADA	51.8 U/l
		Mycobacterium tuberculosis Culture	negative

CPR はやや低下するも腹水貯留、腹膜肥厚は変化しなかった。そのため第4病日に腹水穿刺を施行し黄色透明の腹水を採取した。腹水はマクロファージ優位の細胞増殖を認め、また、腹水中 adenosine deaminase (ADA) 高値と結核性腹膜炎を示唆する所見であった (Table 2)。胸部 CT や血液培養、便培養、腹水培養、痰培養、quantiferON-tuberculosis (QFT) などを施行したが結果はすべて陰性。血清 soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)、血清 CA-125 は高値であった。第14病日に施行した下部消化管内視鏡では、回腸末端に open ulcer や発赤、浅いびらんが散在していた。腸結核を示唆する所見は認めなかったが同部より組織を採取し、病理検査、抗酸菌鏡検、培養、PCR に提出した。腹水 ADA、血清 CA-125、sIL-2R 高値より結核性腹膜炎の疑いが高いと考えた。そこで、培養結果は未返却であったが CRP も再度上昇傾向となったため、抗結核薬 [イソニアジド (INH) + リファンピシン (RFP) + ピラジナミド (PZA) + エタンブトール (EB)] の投与を開始した。

生検組織像では乾酪肉芽腫は認めなかったが、後日、下部消化管内視鏡にて回盲部より採取した検体の培養で結核菌が検出された。

治療開始後徐々に T-Bil が上昇してきたため第40病日に治療中断となった。その後 T-Bil が改善したところでピラジナミドの肝障害を疑い、3剤併用療法 [イソニアジド + リファンピシン + ストレプトマイシン (SM)] を開始した。経過中肺炎を合併したが、その後順調な経過を辿り第97病日に退院となった。

考 察

近年、透析療法の進歩に伴って長期透析患者が増加し、さまざまな合併症が問題となっている。一般に肺結核の予

防と治療の進歩により結核の罹患率は著しい減少を見せている。しかし慢性透析患者は結核のハイリスク群であり、肺外結核巣も含め結核の罹患率が高く、結核発病の相対的危険度は健常者の 10~25.3 倍と報告されている¹⁾。また、典型的な肺結核患者よりも非典型的な結核感染が多く、診断も困難であるため剖検によって初めて診断される例もある。さらに通常の患者と違い、透析患者では細胞性免疫が低下しているためツベルクリン反応や QFT の反応が低下していることが多く²⁾、臨床症状、胸部画像検査などから総合的に判断することが重要である。

肺外結核の一つに結核性腹膜炎があるが、症状は腹部膨満感、食欲低下、発熱、腹痛、体重減少など非特異的で、診断は一般的に困難である。さらに、これらの症状は尿毒症症状と類似している部分もあり、それが一層診断を困難にしていると思われる。

本症例では初回の入院時、2 回目の入院時に Ga シンチ、腹部造影 CT、脊椎 MRI、経食道超音波、骨髄穿刺、髄液穿刺、十二指腸生検、血液培養、便培養、痰培養など各種の検査を行ったが、いずれも有意な所見は得られなかった。今回の入院では腹水を認めたため診断に結びついたが、このことから、結核性腹膜炎の診断は困難であることが示唆される。

結核性腹膜炎の確定診断に際して、結核菌の検出や、組織学的に乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫の存在の証明が必要である。これらには腹水からの結核菌証明、腹腔鏡による腹膜生検などがあげられる。腹水からの結核菌塗抹陽性率は 3% 以下、菌培養検出率は 20% 以下と低率であり^{3,4)}、結果判明まで時間がかかるのが難点である。さらに PCR 法は少量の結核菌でも検出が可能であるが、その陽性率は 60~80% 程度といわれている。また、PCR 法はヘモグロビン、ヘパリンなどの反応阻害物質の存在により偽陰性となることがあるため注意が必要である。一方で、腹腔鏡による腹膜生検は 80~95% と診断率は高いが侵襲の大きさが難点である。

透析患者は全身状態が悪いことが多く、腹膜生検は侵襲の大きさのため施行し難いことが多い。また、腹水検査では結核菌を検出できない可能性があるため補助診断が必要となる。補助診断としては、①腹水中の ADA 上昇、②血清中 CA-125 上昇、③血清 sIL-2R 抗体上昇などが報告されている。

ADA は adenosine から inosine への脱アミノ反応を触媒する酵素で、特に分化成熟過程の T リンパ球にその活性が高い。結核性腹膜炎では細胞性免疫反応により T リンパ球

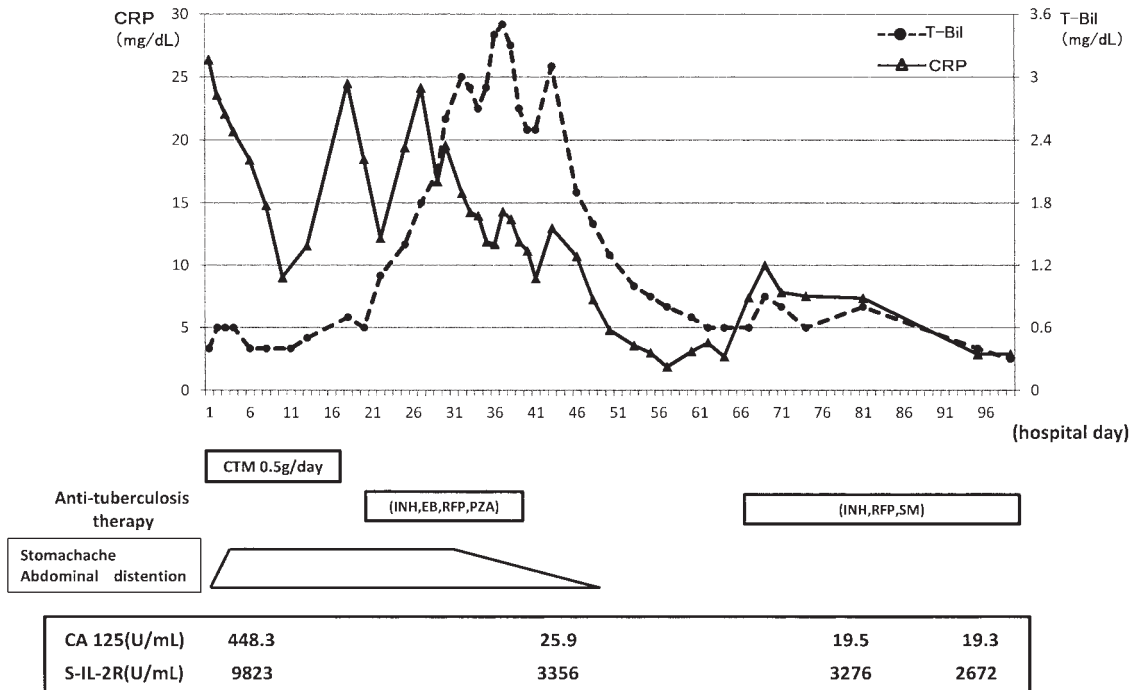


Fig. 3. Clinical course

が刺激され増加している状態であるため、その値が上昇する。腹水中の ADA 値のカットオフ値を 33 U/l とした場合に、感度 100%，特異度 96.6%と高値を示すと報告されている⁵⁾。免疫不全患者、悪性腫瘍患者においては偽陰性を呈することもあるため注意が必要であるが、高い診断率を有していると思われる。

CA-125 は卵巣癌の腫瘍マーカーとして有用だが、その他多くの悪性腫瘍あるいは良性疾患でも上昇する。胸膜炎や腹膜炎などではその原因にかかわらず増加することが多いため、結核性腹膜炎において CA-125 の上昇はほぼ必発していると考えられる。特異性は低いため診断的価値はそれほど高くないが、抗結核薬の治療効果を見る際には非常に有用と考えられる⁶⁾。抗結核薬が有効であれば CA-125 は約 2 カ月で正常範囲に戻るという報告もあり⁷⁾、本症例でも治療開始から 2 カ月後には CA-125 値は正常化した。

成人 T 細胞白血病、非ホジキンリンパ腫などで上昇することが知られている sIL-2R は、リンパ系細胞の異常な増殖や活性化に関連して上昇する。同様に、結核でもリンパ系が刺激を受けている状態であり sIL-2R が増加する。また、活動性のある結核では sIL-2R は上昇するが、陳旧性の結核や非活動性の結核では上昇しないとの報告もある⁸⁾。これも、診断のみならず治療効果判定に有効であると思われる。

本症例では、腹水培養や血液培養、喀痰検査、便培養で結核菌は検出されず、QFT も陰性であった。これについては、透析患者のみならず他の免疫抑制患者(悪性腫瘍患者、HIV 患者、ステロイド使用患者、糖尿病患者)などでも QFT の反応が低下していることが多く、本症例では透析患者ということに加えて長年の糖尿病歴もあったことから、QFT の反応性がより低下していたと考えられた。

今回の入院時腹腔鏡下生検も考慮したが、心機能が EF 18%と非常に悪く、全身麻酔のリスクや侵襲の大きさを考慮し施行しなかった。しかし、腹水中 ADA 上昇や、血清中 CA-125 上昇、sIL-2R 上昇より結核性腹膜炎と考え治療を開始した。治療開始後に下部消化管内視鏡による回盲部の組織培養より結核菌が証明され確定診断がついた。

また、以前からの微熱・下痢などでの頻回の入院も次のような理由で結核性腹膜炎によるものと推察している。すなわち、経過中 CRP が陰性化していないことと、初回入院の際に指摘された回盲部リンパ節腫脹が持続し、回盲部の組織培養で結核菌が証明されたことである。

結核性腹膜炎の感染経路に関しては、一般的に以下の 3 つが報告されている。1) 肺の初期病巣から血行性に腹膜に潜在性感染巣を形成し、その後活動性になったもの。2) 活動性肺結核あるいは粟粒結核からの血行性播種。3) 腸結核・卵管結核などの隣接臓器からの連続性播種である⁹⁾。

本症例では、回盲部付近のリンパ節腫大や回盲部生検から結核菌が培養で検出されたこと、胸部病変を認めなかったことから、上記の3)の機序と推測した。

治療に関しては、透析患者ということもあり用量調節をしながら4剤併用療法(イソニアジド+リファンピシン+ピラジナミド+エタンプトール)にて抗結核治療を開始した。しかしT-Bil上昇をきたしたため一時治療中断を余儀なくされた。正常化してから3剤併用療法(イソニアジド+リファンピシン+ストレプトマイシン)で再開した。

治療効果判定は、①腹水量、②臨床症状、③CA-125、sIL-2R、で行った。第41病日の腹部CT(Fig. 2c)では腹水量の著明な改善を認めた。腹部膨満感、腹痛などの臨床症状も治療開始に伴って改善した。補助診断として上述したCA-125、sIL-2Rであるが、病勢を示すマーカーになるという報告もされており⁸⁾、本症例でもこれらを指標に治療効果判定を行った。

その他末期腎不全患者の結核に対する治療効果判定として、1,25(OH)₂D₃/i-PTH比を用いた報告もみられた¹⁰⁾。通常、CKD患者ではビタミンD(VitD)活性化障害のため1,25(OH)₂D₃は低値を示すが、結核による1,25(OH)₂D₃の腎外産生のため高値となり、そのためi-PTHが過度に抑制される。このため1,25(OH)₂D₃/i-PTH比が診断、治療判定に有用であるというものである。本症例では入院時のP値は高値であったが、補正Ca値は正常であった。普段から食事療法不十分な患者であり、たびたび高リン血症をきたしていたため、入院の際の高リン血症に関して結核の関与は疑っていなかった。しかし、経過中一時的に補正Caは11mg/dL台後半と高値になった時期を認めた。結核によるVitD産生が起こっていた可能性もあるが、VitD値を測定しておらず詳細は不明である。

Fig. 3に示すように、抗結核薬を使用してからCA-125、sIL-2R値は改善している。CRPも同様に改善傾向を示した。

結 語

今回われわれは、治療効果判定にsIL-2R、CA-125が有効であった、透析患者における結核性腹膜炎の1例を経験した。発熱、炎症反応高値、食思不振、腹部症状などの症状を透析患者に認めた際、結核性腹膜炎も鑑別にあげることが必要であると思われた。また、通常の患者と違い、ツベルクリン反応やQFTが陰性になることが多いため、臨床症状、胸部画像検査などから総合的に判断することが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. David L, Richard J, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 221-247.
2. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients : current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1114-1122.
3. Wang HK, Hsueh PR, Hung CC, et al. Tuberculous peritonitis : analysis of 35 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1998 ; 31 : 113-118.
4. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 989-999.
5. Dwevedi M, Misra SP, Misra V, et al. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 1123-1125.
6. 川口龍二. 腹水中 ADA 活性高値が診断の契機となった結核性腹膜炎の1例. *産科と婦人科* 2005 ; 1 : 103-107.
7. 矢崎智子, 他. 結核性腹膜炎の一例. *日産婦東京会誌* 1995 ; 44 : 294-297.
8. Kuno Y, Iyoda M, et al. A case of tuberculous peritonitis in a hemodialysis patient with high serum soluble interleukin-2 receptor and CA-125 levels. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1783-1786.
9. 岩崎吉伸, 中川雅夫. 消化器系結核—腸結核, 結核性腹膜炎—. *日本臨牀* 1998 ; 56 : 116-119.
10. Yonemura K, et al. High ratio of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to parathyroid hormone in serum of tuberculous patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 202-207.