

●症 例

標準治療後，管内性進展による死菌播種から肺胞腔内器質化をきたした
気管支結核の1例

蛸井 浩行 角田 義弥 林 士元
関根 朗雅 林原 賢治 斎藤 武文

要旨：症例は右 S¹ の肺結核として標準治療を行った 80 歳，男性。治療終了直後，右下葉に新規陰影が出現。同病変の気管支洗浄液から結核菌群 PCR 陽性，培養陰性，生検で肺胞腔内器質化を認めた。一方，右 B¹ では気管支結核に合致する所見を認めた。右 B¹ 気管支結核病巣から経気道的に散布された死菌成分が局所でアレルギー反応を惹起し，器質化病変を形成したと推察され，結核菌死菌による局所免疫反応，いわゆる初期悪化に相当する病態と考えた。空洞を有しない肺結核症例で同病態をみた場合，死菌の排菌源として気管支結核を考慮すべきと考えられた。

キーワード：気管支結核，初期悪化，管内性進展，肺胞腔内器質化，気管支鏡検査
Bronchial tuberculosis, Paradoxical response, Transbronchial spread,
Intraalveolar organization, Bronchoscopy

緒 言

結核治療中に菌体成分の管内性進展から病状の悪化をきたす，いわゆる初期悪化あるいは paradoxical response という現象はよく知られている。肺結核治療後，未診断であった気管支結核から経気道的に死菌が播種し，これに対するアレルギー反応によると思われる新規陰影が出現した 1 例を経験したので，報告する。

症 例

患者：80 歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：76 歳より 2 型糖尿病で内服加療中。

喫煙歴：20～45 歳 20 本/日。

職業歴：元モーター製造業。

現病歴：2010 年 10 月頃より咳嗽・喀痰が出現した。

前医で胸部 X 線写真を撮影したところ異常陰影を認め，同年 12 月に国立病院機構茨城東病院を受診した。初診時の胸部 X 線写真では右上肺野の浸潤影を，胸部単純 CT では右 B¹ の壁肥厚，S¹_b の air bronchogram を伴う

consolidation，そのほかに索状影や小粒状影を認めた (Fig. 1)。初診時喀痰の抗酸菌塗抹検査が 3+，同結核菌群 PCR が陽性となり，肺結核の診断で入院加療とした。3 日連続採痰の後，同 12 月より抗結核薬の投与を開始。80 歳と高齢ではあったが肝機能に大きな問題がないためイソニアジド (isoniazid : INH) 300 mg，リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg，エタンブトール (ethambutol : EB) 750 mg，ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) 1.2 g の 4 剤を投与した。後に上記喀痰より全剤感受性菌であることを確認。抗結核薬投与開始より約 40 日間で喀痰抗酸菌塗抹が陰性化し，退院となった。以後，外来 DOT (direct observed treatment) のもと抗結核薬内服を継続した。治療開始後 30 日目以降の喀痰はすべて抗酸菌培養陰性であった。糖尿病を合併していることから，計 9 ヶ月治療 (2HREZ/7HR) とした。経過中，特に問題となる副作用はみられなかった。

治療完了時である 2011 年 9 月外来の胸部 X 線写真で，右下肺野に淡い浸潤影が出現した。自覚症状はなく，血液検査においても炎症所見を認めなかったため，1 ヶ月後の follow とした。10 月の胸部 X 線写真でさらに陰影の増強を認め，精査目的で 2 回目の入院となった。

入院時身体所見および検査所見：身長 156 cm，体重 45.0 kg，体温 36.5℃，脈拍 70/min・整，血圧 102/56 mmHg，SpO₂ 97% (room air)。胸部聴診上明らかなラ音を聴取せず。胸部 CT では右 S¹ で気管支壁肥厚像と周囲の浸潤影を認めるが，抗結核薬投与前と比べると改

連絡先：蛸井 浩行

〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼 825

国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科

(E-mail: taco155485@hotmail.com)

(Received 24 Oct 2012/ Accepted 31 Jan 2013)

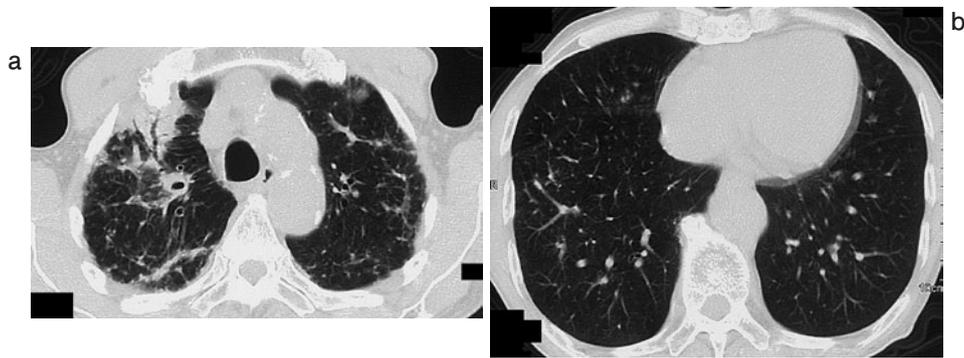


Fig. 1 (a) Chest CT scans revealed consolidation in the right S¹ and thickened the wall of the right B¹. (b) No obvious lesion was seen in the lower lobes.

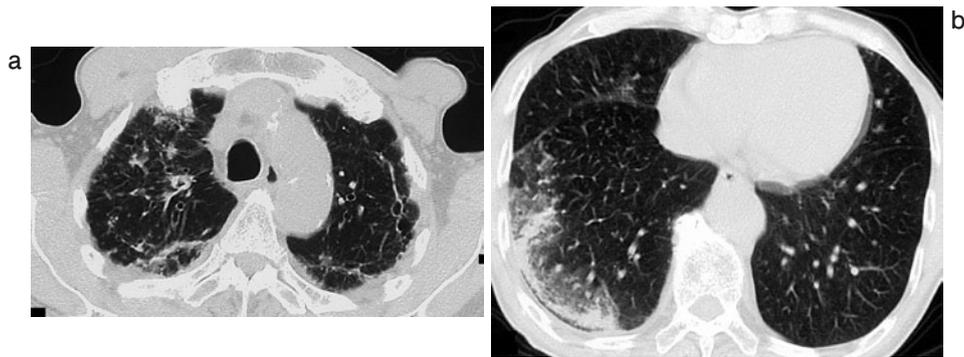


Fig. 2 (a) Chest CT scans showed improvement of consolidation in the right S¹. (b) A subpleural consolidation emerged in the right lower lobes.

善している。一方、治療開始前にはみられなかった右下葉胸膜直下の帯状 consolidation およびすりガラス影を認める (Fig. 2)。入院時検査所見では初診時と同程度の HbA1c 高値以外に特記すべき所見を認めなかった (Table 1)。

入院後経過：新規病変精査を主目的に気管支鏡検査を施行した。新規出現した部位に相当する右底幹支で気管支洗浄を行ったところ、抗酸菌塗抹は陰性、結核菌群 PCR は陽性であった。一方、右 B¹ 入口部が白色壊死様物質で閉塞しているのが認められ (Fig. 3)、同部洗浄液で (contamination を考慮し、右底幹支洗浄時とは異なる気管支鏡を使用)、抗酸菌塗抹 1+、結核菌群 PCR 陽性の結果が得られた。壊死様物質の組織像では乾酪壊死と Ziehl-Neelsen 染色陽性の菌体が観察された。これらの所見から、肺結核に加え右 B¹ の気管支結核と診断した。日を改めて右 S⁸、S⁹ より経気管支肺生検 (TBLB) を行い、肺胞腔内の器質化を伴う線維組織の増生が認められた (Fig. 4)。後に、上記検体の抗酸菌培養検査はいずれも陰性と判明した。以上より、右 B¹ 気管支結核の死菌が経気道的撒布によって同側下葉に器質化肺炎を形成したものと考えられた。

無症候性かつ機能的にも大きな問題がみられないことから、副腎皮質ステロイド投与は行わず以後経過観察としたところ、以後陰影は改善傾向へ転じた。

考 察

本症例の病態は、従来より初期悪化あるいは paradoxical response と呼ばれる、結核菌体成分により惹起される局所遅延型過敏反応であることが示唆された。

そもそも我が国において、いわゆる初期悪化の概念は 1978 年、浦上により提唱された¹⁾。浦上によると、初期悪化とは「化学療法開始 1~3 ヶ月後の胸部 X 線像の悪化をいい、RFP を含む初回強化療法施行例で、治療前菌陽性、使用薬に感性であり、結核治療に悪影響を及ぼす合併症 (糖尿病、塵肺など) がなく、同じ化療剤の使用で菌は順調に減少するか消失を見、X 線像もその 3~6 ヶ月後に改善をみるもの」としている²⁾。中園らは 1991 年、INH・RFP 2 剤を含む化学療法を行った未治療肺結核患者 1,321 例中 60 例 (4.5%) に胸部 X 線写真陰影の一時的な増加が認められたと報告した。同 60 例のうち 6 例は、本症例と同様、治療終了後に陰影増加がみられたという。これら陰影増加が必ずしも治療開始初

Table 1 Laboratory findings on the second admission

| Hematology | | Serology | |
|--------------|------------------------------|-------------------------|-------------|
| WBC | 3,700/ μ l | NT-proBNP | 94.9 pg/ml |
| Neu | 73.6% | CEA | 5.5 ng/ml |
| Lym | 16.3% | Anti-CCP Ab | 0.8 U/ml |
| Mon | 9.6% | ANA | \times 40 |
| Eos | 0.8% | Cryptococcal Ag | (-) |
| RBC | 409×10^4 / μ l | Pulmonary function test | |
| Hb | 13.1 g/dl | VC | 2.44 L |
| Plt | 16.3×10^4 / μ l | %VC | 83.3% |
| Biochemistry | | FEV1 | 2.36 L |
| TP | 7.1 g/dl | %FEV1 | 134.1% |
| Alb | 4.3 g/dl | FEV1% | 97.5% |
| AST | 26 IU/L | RV | 2.15 L |
| ALT | 22 IU/L | %RV | 127.2% |
| LDH | 219 U/L | TLC | 4.57 L |
| BUN | 21 mg/dl | %TLC | 92.3% |
| Cre | 0.88 mg/dl | %DLCO | 126.0% |
| CRP | 0.14 mg/dl | | |
| HbA1c | 6.9% | | |
| (NGSP) | | | |
| Coagulation | | | |
| APTT | 33.7 s | | |
| PT-INR | 1.14 | | |



Fig. 3 A bronchoscopic examination revealed white gelatinous granulation in the right B¹.

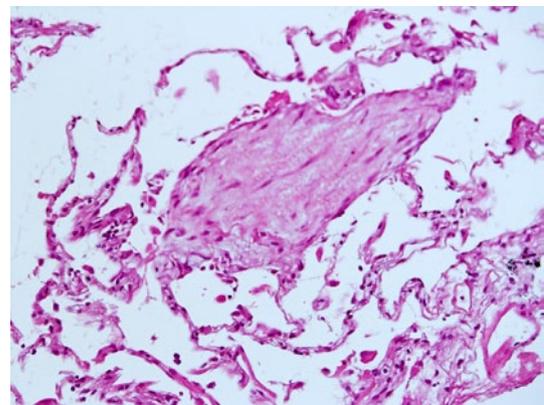


Fig. 4 A specimen of the right S⁸ and S⁹ showed lung tissue with organization (hematoxylin-eosin, \times 200).

期に起こらないのは、死菌成分の管内性進展が治療初期以降にも起こるためと考えられる。同報告では8症例で悪化した病変に対する生検がなされており、5例が類上皮細胞肉芽腫、2例が非特異的気管支炎、1例では器質化肺炎に似た肺胞腔内器質化の所見がみられた³⁾。増本らは、肺結核に対してINH、RFP、EB、ストレプトマイシン(streptomycin: SM)による4剤治療開始3ヶ月後に両肺浸潤影が出現し、TBLBで器質化肺炎に類似した病理像を呈し、ステロイドが著効した1例を報告している⁴⁾。濱田らは肺結核症8例の初期悪化病変の組織所見を検討したところ、乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を3例、壊死を伴わない小肉芽腫と胞隔のリンパ球浸潤を4例、気腔内の器質化浸出病変を4例に認め、肺胞上皮傷害の像を1例に認めたという⁵⁾。海外ではこの「初期悪化」に相当する用語として「paradoxical reaction」⁶⁾あるいは「paradoxical progression」が通常用いられている。

これら初期悪化の画像的特徴として、Akiraらは次のように報告している。初期悪化13例中8例では初期病変の融合、拡大と周囲に広範なすりガラス状影が認められた。一方で13例中5例で初期病変とは離れたところにすりガラス状影やconsolidationの出現が認められ、これらの陰影は主に胸膜直下に分布した⁷⁾。本症例も同様に、初期病変とは離れたところにすりガラス状影やconsolidationが出現し、胸膜直下の帯状分布を示してい

た。

強力な化学療法で細菌学的な効果を得ているにもかかわらず陰影の悪化をきたす場合、その病態は菌体成分に対する免疫過敏反応と考えられてきた。本症例では治療終了後に悪化した陰影の部位より、培養陰性が確認された結核菌体成分(死菌)が検出された。また同悪化病変の組織所見は肺胞腔内の器質化であった。以上の結果は、これまで報告されてきた初期悪化の経過と同様であり、またその病態が死菌成分に対する局所反応であるという従来の仮説を補うものと考えられた。

気管支結核患者において、これらの局所反応がなぜ原病巣周囲ではなく遠隔部位に生じるのかに関して、関根らは、気管支結核病変により同部より末梢への死菌撒布が阻害され、過敏反応が起こらなかった可能性について述べている⁸⁾。あるいは、原病変周囲ではすでに過敏反応が収束している可能性も考えられた。

器質化肺炎あるいは肺胞腔内器質化の病因に関しては、

これまでに種々の報告があるが⁹⁾, 結核菌体成分が局所で肺胞内器質化を惹起する詳細な機序はいまだ不明であり, 今後さらなる研究が望まれる。

初期悪化がみられた肺結核症例の病型に関する検討は, 前述した中園らの報告が詳しい。これによれば, 初期悪化がみられた60症例のうち, 学会病型II型が35例(58.4%), III型が25例(41.6%)と, 空洞を有する症例がやや多かった³⁾。しかし, III型症例のうち気管支結核の合併に関する記述はない。浦上は, 初期悪化をきたした群はそうでない群と比較して, 治療開始前の排菌量が多いと報告している²⁾。すなわち, 経気管支的に散布されうる菌体成分が多いほど経気管支的撒布が起りやすいと考えられ, 本症例のように明らかな空洞がみられずとも, 排菌源となりうる気管支結核が存在する場合, 経気管支的撒布が起りやすいと考えられる。

気管支結核は, 化学療法が有効であったとしてもその治癒過程において気道の狭窄・閉塞をきたしうることから¹⁰⁾, 後遺症の予見のために早期診断が必要である。したがって, 本症例のように明らかな空洞病変をもたない肺結核症例で遠隔部位に新規陰影の出現がみられた場合, 気管支結核の合併を考慮して気管支鏡検査を行うことが重要であると考えられる。

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) 浦上栄一. 肺結核強化化学療法にみられる興味ある所見について. 日胸臨 1978; 37: 882-93.
- 2) 浦上栄一. 結核の悪化. 結核 1982; 57: 544-8.
- 3) 中園智昭. 肺結核の初回化学療法中および終了後にみられた X 線陰影の増加について. 結核 1991; 67: 449-56.
- 4) 増本英男, 前崎繁文, 荒木 潤, 他. 肺結核の治療中に肺胞腔内器質化と肺隔炎をみる初期悪化像がびまん性に出現した 1 例. 気管支学 1995; 17: 180-5.
- 5) 濱田 薫, 玉置伸二, 徳山 猛, 他. 肺結核化学療法早期にみられる陰影増大, いわゆる初期悪化の組織学的検討. 呼吸 1997; 16: 949-53.
- 6) Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. J Infect 1987; 15: 1-3.
- 7) Akira M, Sakatani M, Ishikawa H. Transient radiographic progression during initial treatment of pulmonary tuberculosis: CT findings. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 426-31.
- 8) 関根朗雅, 角田義弥, 田中 徹, 他. 気管支結核再発の 1 例—気管支狭窄による特殊性に関して—. 日呼吸誌 2012; 1: 418-23.
- 9) Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Eur Respir J 2006; 28: 422-46.
- 10) 倉沢卓也, 小山 明, 新井他嘉司, 他. 気管支結核症. 気管支学 2001; 23: 368-74.

Abstract

A case of organizing pneumonia as a result of a transbronchial spread of dead *Mycobacterium tuberculosis* complex in bronchial tuberculosis

Hiroyuki Takoi, Yoshiya Tsunoda, Shin-Yuan Lin, Akimasa Sekine,
Kenji Hayashihara and Takefumi Saito

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Ibaraki-Higashi National Hospital

An 80-year-old male was treated with standard antituberculosis agents for lung tuberculosis of the right upper lobe. After discontinuation of this treatment, his chest radiograph showed new infiltration in the right lower lobe of lung. Bronchial lavage of the right basal bronchus revealed polymerase chain reaction positivity, but culture negativity for *Mycobacterium tuberculosis* complex and a biopsy specimen showed intra-alveolar organization and fibrosis. Furthermore, bronchoscopic findings of the right B¹ were compatible with bronchial tuberculosis. These results suggest that dead bacteria in the right B¹ were transbronchially spread to the ipsilateral lower lobe, raising an allergic reaction and forming an organized lesion. Locally hypersensitive response to the dead bacteria may be the main pathogenesis of the "paradoxical response." Moreover, it is important to consider bronchial tuberculosis when a new lesion in an area away from the original disease is observed in pulmonary tuberculosis showing no cavitory lesion.