

●症 例

結核性胸膜炎の治療開始後に浸潤影を認め、
気管支鏡検査で初期悪化が疑われた1例

関谷 充晃^a 市川 昌子^a 村木 慶子^a
鈴木 洋平^a 植草 利公^b 高橋 和久^a

要旨：症例は21歳，男性．右胸水を認め，2011年4月下旬に，胸水穿刺を施行．ADA高値，リンパ球優位の滲出性胸水であり，QFT陽性より結核性胸膜炎と診断し，6月上旬から抗結核薬を開始した．同月下旬に右胸痛が増悪し，右中葉に新たに浸潤影が出現した．気管支鏡を施行し，右B⁴aから洗浄液，擦過塗抹では結核菌PCRおよび塗抹陰性であったが，経気管支肺生検で類上皮細胞肉芽腫を認めた．結核性胸膜炎の加療中に生じた初期悪化と診断した．抗結核薬を継続し，治療開始3ヶ月目には右中葉の浸潤影も消失し，胸水も減少した．

キーワード：結核性胸膜炎，初期悪化，経気管支肺生検

Tuberculous pleurisy, Paradoxical response, Transbronchial lung biopsy (TBLB)

緒 言

2010年のGlobal Tuberculosis Control WHO Reportによれば，肺結核の罹患率は欧米の先進諸国が4~6（人口10万対）程度であるのに比べ，我が国では18.2と，依然として多くの結核患者が存在することが示されている．一方，肺結核治療中の初期悪化は，報告によって異なるが3.3~14%^{1)~3)}の症例にみられるとされ，決してまれではない．しかし厚生省（当時）が結核緊急事態宣言を発表した1999年を境に，新規結核患者の発生が徐々に減少傾向にあることや，結核病床を持たない医療機関においては，原則として喀痰塗抹陽性肺結核に対して抗結核療法を導入する機会がないため，初期悪化を経験する機会は少ないものと思われる．今回，肺内病変を認めない結核性胸膜炎患者の加療開始後に，新たな浸潤影を認め，初期悪化の診断に経気管支肺生検が有用であった症例を経験したので，文献的考察を加え報告する．

症 例

症例：21歳，男性，大学生．

主訴：発熱，右胸痛．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし．アスベスト曝露歴なし

現病歴：2011年2月下旬より右胸痛，37℃前半の微熱が出現し，他院を受診した．胸部X線写真で右胸水貯留を認め，同年4月下旬に胸水穿刺を施行された．胸水は黄色混濁で，リンパ球優位（88%）の滲出性胸水で，胸水中のADA 131.5 U/mlと高値であったが，胸水の抗酸菌塗抹検査，結核菌PCR検査，抗酸菌培養検査はすべて陰性であった．結核性胸膜炎が疑われ，同年5月下旬に当科を紹介された．

初診時現症：身長165 cm，体重51 kg，体温36.8℃，血圧104/50 mmHg，脈拍55/min・整．意識清明．胸部聴診上，心雑音，肺副雑音は聴取せず．表在リンパ節は触知せず．

検査成績（Table 1）：血沈の1時間値が13 mmと若干亢進していたが，白血球数5,400/μl，CRP 0.2 mg/dlと正常であった．胸水中のリンパ球分画の増加，ADA上昇を認めた．胸水中の抗酸菌塗抹検査，結核菌PCR検査，抗酸菌培養は陰性であった．

胸部画像所見：胸部X線写真（Fig. 1）では，少量の右胸水を認める．胸部CT（Fig. 2）では，右側胸膜は全体に肥厚し，右胸水と胸膜に沿った多発性の小結節を認める．肺門縦隔リンパ節の腫大は認めない．

初診後の経過：リンパ球優位の滲出性胸水で，胸水中のADAが著明高値，当科で施行したQFT-TB（第3世

連絡先：関谷 充晃

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

^a順天堂大学医学部呼吸器内科

^b関東労災病院病理診断科

(E-mail: msekiya@juntendo.ac.jp)

(Received 18 Jun 2013/Accepted 25 Sep 2013)

Table 1 検査所見

| Hematology | June 2011 | July 2011 | | Pleural effusion | |
|-------------|-------------------|-------------------|-------|---------------------------|-----------------|
| WBC | 6.0×10^9 | 5.6×10^9 | /L | Cell counts | 2,300 / μ l |
| Neutrophil | 77.8 | 79.3 | % | Neutrophil | 3.0% |
| Lymphocyte | 12.8 | 13.2 | % | Lymphocyte | 92.0% |
| Eosinophil | 0.4 | 0.9 | % | Macrophage | 3.0% |
| Hb | 14.1 | 14.2 | g/dl | TP | 5.4 g/dl |
| Plt | 209×10^9 | 134×10^9 | /L | LDH | 698 IU/L |
| ESR | 32 | 3 | mm | ADA | 131.5 IU/L |
| | | | | pH | 7.0 |
| Chemistry | June 2011 | July 2011 | | Cytology | class II |
| AST | 14 | 22 | IU/L | Culture for mycobacterium | negative |
| ALT | 9 | 20 | IU/L | PCR for tuberculosis | negative |
| LDH | 212 | 201 | IU/L | PCR for MAC | negative |
| TP | 7.4 | NE | g/dl | Others | |
| ALB | 4.5 | NE | g/dl | QFT-TB | positive |
| BUN | 7.8 | 9 | mg/dl | A | 2.97 IU/ml |
| Cre | 0.7 | 0.65 | mg/dl | M | >8.00 IU/ml |
| Na | 140 | 139 | mEq/L | Nil (blank) | 0.3 IU/ml |
| K | 3.9 | 3.6 | mEq/L | | |
| Cl | 105 | 103 | mEq/L | | |
| HbA1c (JDS) | 4.7 | NE | % | | |
| Serology | June 2011 | July 2011 | | | |
| CRP | 1.3 | 0.5 | mg/dl | | |

NE, not examined.



Fig. 1 Chest radiography, showing a small amount of right pleural effusion.



Fig. 2 Chest computed tomography, showing pleural nodules and a small amount of right pleural effusion.

代) が陽性であったことから、結核性胸膜炎と臨床診断し、6月上旬から抗結核薬 [HREZ: リファンピシン (rifampicin: RFP) + イソニアジド (isoniazid: INH) + エタンブトール (ethambutol: EB) + ピラジナミド (pyrazinamide: PZA)] を開始した。治療開始後も右胸痛は持続し、7月上旬になり胸痛の増悪を認めた。胸部画像で右中葉の前側胸壁の胸膜に接する新たな浸潤影を認め

た (Fig. 3, 4)。血液検査では白血球増加や CRP 上昇は認めなかったものの、肺炎の合併も否定できず、セフェム系抗菌薬を投与したが無効であった。抗結核薬投与後の初期悪化や他疾患合併の可能性も考え、同年8月上旬に気管支鏡検査を施行した。右 B⁴ から経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行し、末梢気腔内に壊死を伴わない小型の類上皮細胞肉芽腫の形成を認めた (Fig. 5)。同組織の抗酸菌染色は陰性で、同時に施行した気管支洗浄の結核菌 PCR、塗抹、培養検査、および組織培養検査はすべて陰性であり、以上から結核性胸膜炎の抗結核療法中の初期悪化と診断し、そのまま



Fig. 3 Chest radiography, showing consolidation in the right lower-lung field and right pleural effusion.

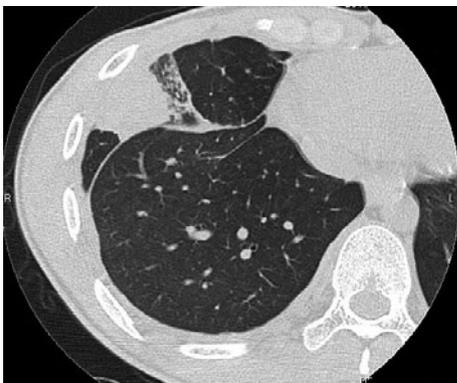


Fig. 4 Chest computed tomography, showing subpleural consolidation located at S⁴a and right pleural effusion.

抗結核療法を継続した。治療開始から3ヶ月経過した同年10月には胸痛は消失し、胸部X線写真上も、右中葉の浸潤影および右胸水の改善を認めた。

考 察

RFPを含む初回強力化学療法（化療）の開始1~3ヶ月後に画像所見の悪化があり、化療を変更することなく3~6ヶ月後には臨床的に改善をみるものが初期悪化と定義される³⁾。初期悪化を呈する頻度は報告により異なるが、10.2%（635例中65例）³⁾や14.2%（247例中35例）²⁾とする報告もあり、決してまれな病態ではない。結核病変を有する専門病院以外で実際に初期悪化を経験する頻度は非常に少ないものの、初期悪化の病像を理解しておく必要がある。

本例は、結核性胸膜炎の治療開始後に新規の肺内病変を認めた、初期悪化の症例であった。初期悪化の発症形式としては肺病変の悪化が65.0~74.3%²⁾³⁾と大半を占め

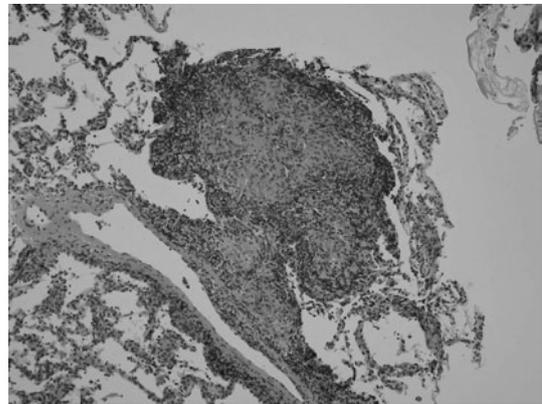


Fig. 5 Histopathological findings of a transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen obtained from right B⁴a, showing an epithelioid cell granuloma in the alveolar space (hematoxylin-eosin; ×100).

る。初期悪化13例の肺病変のHRCT所見を検討した報告では、初期病変周囲あるいは初期病変から離れたところに出現するすりガラス影ないしconsolidationであったと報告している⁴⁾。諸家の報告では、結核性胸膜炎のうち、画像上で肺内病変が認められない症例の頻度は約30%⁵⁾、胸部CTに限るとその頻度は14~61%⁶⁾とされ、まれではない。本例では、治療開始前には肺内病変を認めなかった。胸部CTで描出できない微細な初感染巣が存在した可能性は否定できないが、結核性胸膜炎の治療開始後に新たな浸潤影が出現し、初期悪化の画像所見としては典型的ではないと考えられる。本例と同様の報告例は少なく⁷⁾⁸⁾、このような初期悪化の形式があることに留意する必要がある。

本例では、胸水検査で結核性胸膜炎の確定診断が得られておらず、他疾患の可能性を除外するために経気管支肺生検を施行した。初期悪化巣に対する経気管支肺生検による病理学的検討では、高率に類上皮細胞肉芽腫がみられたと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。濱田らは、初期悪化病変に対するTBLBの結果、壊死を伴わない肉芽腫（50.0%）と胞隔の肥厚（50.0%）、リンパ球浸潤（62.5%）がみられたと報告している⁹⁾。本例は新規の肺内病変にもかかわらず、洗浄液および肺組織の培養検査、抗酸菌染色のみならず、死菌の存在をも同定しうる結核菌遺伝子検査も陰性であり、結核のいわゆる真の悪化は否定的と考えられた。また、抗結核薬の開始後に一過性に陰影が出現した臨床経過からは薬剤性肺障害は否定的であり、既報告と同様の組織所見を呈したことも初期悪化に矛盾しないものと考えた。

初期悪化の発症機序として、抗結核治療により生じた死菌に対するアレルギー反応、化療開始から薬剤が奏效するまでの結核の増悪など諸説がある。また、AIDS患者に対するHAART（highly active antiretroviral ther-

apy) 療法¹¹⁾¹²⁾や関節リウマチに対する抗 TNF- α 製剤投与後¹³⁾に初期悪化が高率にみられることが報告されている。前者は HAART 導入で HIV の病勢が抑制されることにより、また後者は抗 TNF- α 製剤投与中止により、免疫系が回復・賦活化され生じる免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS) と考えられている。実際に、抗結核療法後に抗 HIV 療法を導入した群が、HIV 陰性で抗結核療法を施行した群や HIV 陽性で抗結核療法のみを施行した群に比べ、有意に初期悪化の頻度が高い (各 33.36%, 2%, 7%)¹¹⁾ことが報告されている。HIV 症例や抗 TNF- α 製剤投与症例にみられる IRS が、免疫能が正常の結核治療例にみられる初期悪化と同一の病態であるかは不明であるが、これらの知見をふまえ、現在では何らかの免疫反応が原因とする説が有力とされる。本例では免疫能低下をきたす基礎疾患や薬物療法の既往はなく、IRS 様の反応も認めず、得られた臨床情報から初期悪化の発症機序を推定することは困難であった。

一方、初期悪化発症の危険因子として、若年者、血清アルブミン高値、胸水中のリンパ球分画の低値、好中球分画の高値¹⁴⁾、診断時に肺外病変あり、リンパ球数低値や初期悪化中のリンパ球数の増加¹⁵⁾などが報告されている。このうち、本例では若年者と肺外病変ありという点が合致するのみであり、健常者で他のリスク因子がない場合でも、抗結核療法開始後に新規病変の出現をみた場合、初期悪化を念頭に置く必要がある。

結核の初期悪化自体はまれではないが、本症例のように結核性胸膜炎の治療経過中に肺内浸潤影が出現した報告は少ない。経気管支肺生検での類上皮細胞肉芽腫の存在、気管支洗浄液や肺組織での抗酸菌培養、結核菌 PCR が陰性という所見が結核の初期悪化の診断に有用と考え報告した。

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) 佐藤 博, 他. 強力化学療法に伴う胸部レ線像の悪化例について. 結核 1982; 57: 425-7.
- 2) 亀田和彦. 結核の悪化 初期悪化の検討. 結核 1982; 57: 548.

- 3) 浦上栄一. 結核の悪化 鑑別診断 初期悪化. 結核 1982; 57: 544-8.
- 4) Akira M, et al. Transient radiographic progression during initial treatment of pulmonary tuberculosis: CT findings. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 426-31.
- 5) American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
- 6) 三木 誠. 胸膜結核診断ガイドラインの提案. 結核 2008; 83: 741-6.
- 7) 斎藤雄二, 他. 結核性胸膜炎治療中に出現した好酸球浸潤を伴う肺内腫瘤病変の1例. 結核 1993; 68: 521-6.
- 8) 山下陽子, 他. 結核性胸膜炎の治療中, 胸水消失後に肺内結核腫を形成した2症例. 日胸 1990; 49: 207-12.
- 9) 濱田 薫, 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.
- 10) 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 1992; 67: 449-56.
- 11) Narita M, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 157-61.
- 12) Cheng SL, et al. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 1290-5.
- 13) Garcia Vidal C, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis 2005; 40: 756-9.
- 14) Cheng VC, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 597-602.
- 15) Jung JW, et al. Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pleural tuberculosis. Tohoku J Exp Med 2011; 223: 199-204.

Abstract

A case of tuberculous pleurisy with paradoxical response to antituberculous therapy that was suspected from transbronchial lung biopsy

Mitsuaki Sekiya^a, Masako Ichikawa^a, Keiko Muraki^a, Yohei Suzuki^a,
Toshimasa Uekusa^b and Kazuhisa Takahashi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University, School of Medicine

^bDepartment of Pathology, Kanto Rosai Hospital

A 21-year-old male showing right pleural effusion underwent thoracentesis in April 2011. He was diagnosed as having tuberculous pleurisy after a positive QFT-TB test, in addition to the characteristics of the exudate fluid demonstrating an increase in both lymphocytes and adenosine deaminase (ADA). He commenced antituberculous therapy (HREZ) in June 2011, after which he developed right anterior chest pain. Thoracic CT demonstrated the consolidation in the right middle lobe. We performed a bronchofiberscopy for diagnosis of the intrapulmonary lesion. Although we obtained epithelioid cell granuloma by transbronchial lung biopsy, both culture using lung tissue and PCR for *Mycobacterium tuberculosis* using bronchial washing were negative. We diagnosed as the paradoxical response and continued with therapy. After continuation of the treatment for three months, intrapulmonary lesion and pleural effusion were both improved.