

●原 著

当院にて局所麻酔下胸腔鏡を施行した結核性胸膜炎 —組織培養の有用性の検討—

石井 聡 竹田雄一郎 鈴木 学 宮脇 太一 路 昭暉
正木 晴奈 三好 嗣臣 森野英里子 放生 雅章 杉山 温人

要旨：2008年3月～2013年7月に、滲出性胸水88例に対して局所麻酔下胸腔鏡を施行し、結核性胸膜炎の診断に至った症例は18例であり、組織培養の提出まで行っている症例は14例であった。そのうち2例は抗TNF- α 阻害薬使用中に発症した症例であった。全例、病理組織所見で乾酪性肉芽腫を認めた。Auramine染色もしくはZiehl-Neelsen染色にて陽性であったのは42.9%であった。抗酸菌培養陽性率に関しては、胸水培養陽性率は23.1%であるのに対して組織培養陽性率は64.3%と高値であった。局所麻酔下胸腔鏡検査は結核性胸膜炎の診断だけでなく耐性結核の有無の検索にも有用な可能性がある。

キーワード：局所麻酔下胸腔鏡，結核性胸膜炎，組織培養

Thoracoscopy under local anesthesia, Tuberculous pleurisy, Tissue culture

緒 言

局所麻酔下胸腔鏡検査は、悪性胸膜中皮腫・癌性胸膜炎・結核性胸膜炎などさまざまな呼吸器疾患の診断に有用であり、多くの報告がなされている^{1)~3)}。

局所麻酔下胸腔鏡は直視下に壁側胸膜を生検することができる。結核性胸膜炎においては、生検した組織の病理結果から乾酪性肉芽腫の存在を証明することができる。それだけでなく、胸膜組織を抗酸菌培養に出すことにより感受性の検査も行うことができ、胸水の抗酸菌培養より陽性率が高い。

最近では関節リウマチの治療において生物学的製剤(TNF- α 阻害薬)使用中に結核性胸膜炎を発症した症例も散見され、国立国際医療研究センター病院でも2例経験している。このような症例はイソニアジド(isoniazid: INH)の予防内服を行っていることが多く、耐性結核の有無の精査が必要である。

方 法

2008年3月～2013年7月に、滲出性胸水88例に対して局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。病理組織所見にて

乾酪性肉芽腫を認め結核性胸膜炎と診断に至った18例のなかで、胸膜組織培養などを提出している14例を対象とし、胸水抗酸菌培養(MGIT培地)・組織抗酸菌培養(MGIT培地)などに関してretrospectiveに検討した。

手技：検査は全例手術室にて施行した。症例に応じて疼痛コントロール目的に術前ペンタゾシン(pentazocine)15mg筋注を使用した。被験者の体位は健側下の側臥位とし、局所麻酔下[1%リドカイン(lidocaine)]に中腋窩線第5～7肋間に皮切を置き、同部よりフレキシブルトロッカーを挿入した。胸腔内の観察には細径胸腔ビデオスコープ(LTF240, Olympus)を使用した。胸腔内を観察し、壁側胸膜は異常所見部位を中心に7回前後の生検を行った。そのうち2検体を抗酸菌組織培養に提出した。検査終了後は止血を確認し、22Frのドレーンを留置し検査終了とした。

結 果

滲出性胸水に対して局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した88例中、病理組織所見にて乾酪性肉芽腫を認め結核性胸膜炎と診断に至ったのは18例であり、そのなかで組織培養を提出しているのは14例であった(Fig. 1)。男性11例、女性3例であり、平均年齢55歳(23～85歳)。右側胸水が6例、左側胸水が8例。胸水ADA平均89.3IU/L(33.6～128IU/L)、全例胸水の分画はリンパ球優位であった。胸腔鏡所見は多彩であり、ところどころに小結節を認める初期の症例は4例、癒合傾向を示している症例が6例、さらに病期が進み、壁側胸膜が白色肥厚

連絡先：石井 聡

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

(E-mail: satishii@hosp.ncmg.go.jp)

(Received 23 Aug 2013/Accepted 16 Oct 2013)

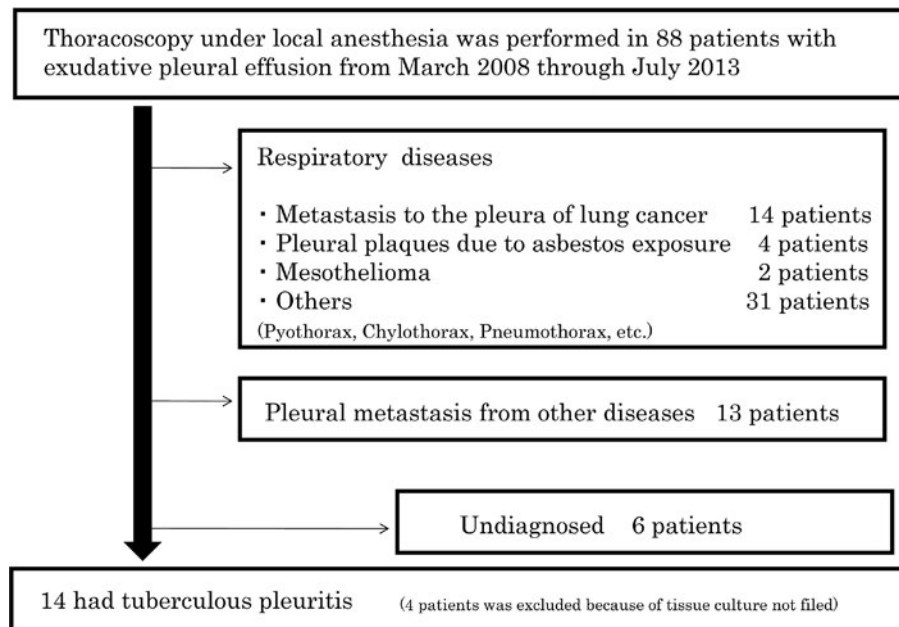


Fig. 1 Breakdown of patients who underwent thoracoscopy under local anesthesia.

Table 1 Breakdown of patients diagnosed with tuberculous pleuritis following thoracoscopy under local anesthesia

Case	Age	Sex	Site	ADA (IU/L)	Effusion staining	Effusion culture	Tissue culture	Specific staining*	Pleural organization	Thoracoscope diagnosis
1	23	M	left	33.6	-	+	+	+	caseating granuloma	I
2	58	M	left	110.7	-	+	+	-	caseating granuloma	IV
3	60	M	left	36.1	-	-	+	-	caseating granuloma	I
4	57	M	right	100.5	-	-	+	+	caseating granuloma	II
5	28	W	right	98.1	-	-	-	+	caseating granuloma	I
6	58	M	left	74.5	-	-	+	-	caseating granuloma	II
7	71	M	right	123	-	-	+	-	caseating granuloma	II
8	35	W	left	81.3	-	+	+	+	caseating granuloma	II
9	37	M	right	128	ND	ND	-	+	caseating granuloma	II
10	85	M	left	101	-	-	-	-	caseating granuloma	I
11	53	W	left	92.3	-	-	+	-	caseating granuloma	II
12	62	M	left	70.4	-	-	-	-	caseating granuloma	IV
13	72	M	right	97.8	-	-	-	+	caseating granuloma	III
14	66	M	right	103	-	-	+	-	caseating granuloma	IV

ND, not done; ADA, adenosine deaminase. *Auramine staining or Ziehl-Neelsen staining.

Table 2 Result of acid-fast effusion staining, effusion culture, and bacterium tissue culture

	Positive (cases)	Negative (cases)	Diagnostic rate (%)
Acid-fast bacterium effusion staining	0	13	0
Acid-fast bacterium effusion culture	3	10	23.1%
Acid-fast bacterium tissue culture	9	5	64.3%

してきている症例が1例、フィブリン網を形成している症例が3例であった (Table 1)。Auramine 染色もしくは Ziehl-Neelsen 染色にて陽性であったのは 42.9% (14 例中 6 例) であった。胸水染色の陽性率は 0% (13 例中

0 例)、胸水培養の陽性率は 23.1% (13 例中 3 例)、組織培養の陽性率は 64.3% (14 例中 9 例) であり (Table 2)、抗結核薬に対する感受性はすべて陽性であった。

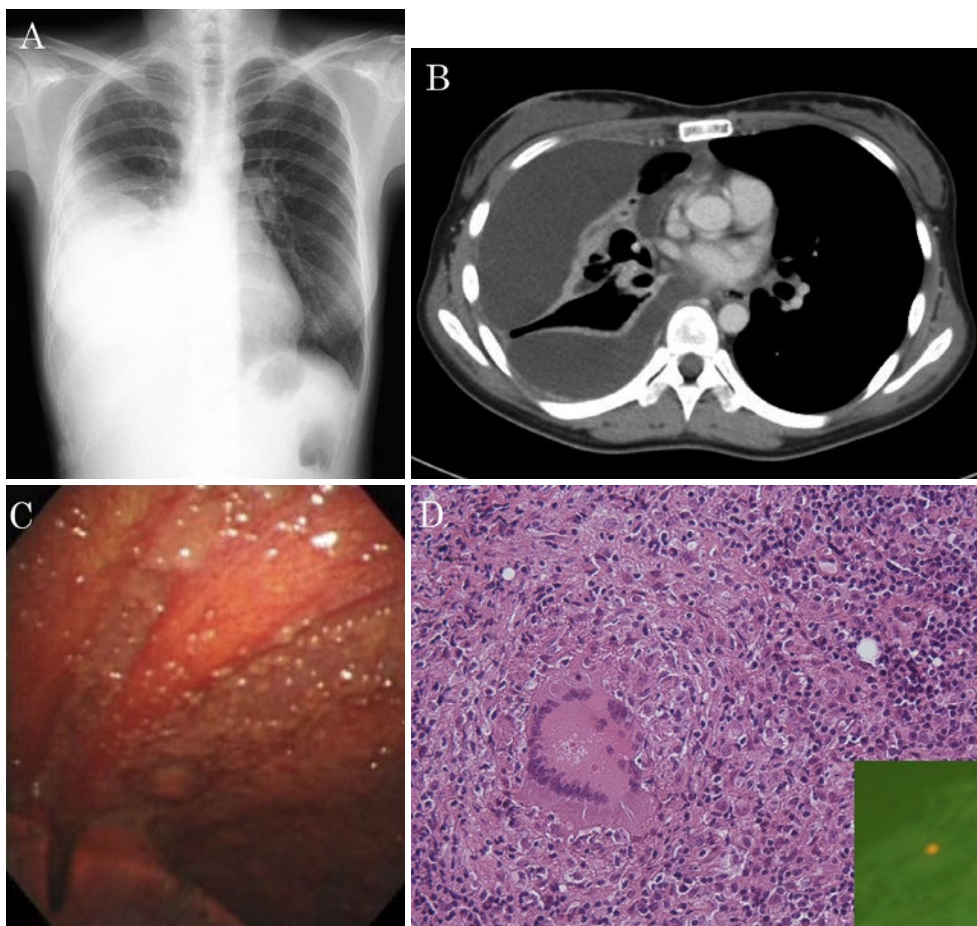


Fig. 2 Case 5. (A) A right pleural effusion is present on an X-ray. (B) Thoracic CT shows a right pleural effusion. (C) In terms of thoracoscopic findings, multiple white-to-red protruded nodules are present in the parietal pleura. (D) Fibrous granulation tissue and inflammation are present. Fibroblast and small blood vessel proliferation is evident, with infiltration by lymphocytes, macrophages, and a few neutrophils. Scattered epithelioid cell granulomas are also present. Auramine staining showed single rodlike organisms.

考 察

胸水の ADA が 50 U/L 以上であれば結核性胸膜炎の感度 91%・特異度 81%であり、また、ADA 50 U/L 以上でありリンパ球/好中球比が 0.75 以上であれば、結核の感度 88%・特異度 95%であると報告されている⁴⁾。国立国際医療研究センター病院で局所麻酔下胸腔鏡にて結核性胸膜炎と診断された、胸水検査において ADA 50 U/L 以上の症例は、18 例中 15 例であった。胸水検査のみで抗結核薬を開始してしまう症例も見受けられるが、胸水中の ADA 高値の症例は、膠原病関連胸水などもあり鑑別が必要である。当院の 88 例中 ADA 50 U/L 以上の症例は結核性胸膜炎以外にも 5 例（リウマチ性胸膜炎 2 例・全身性エリテマトーデスに伴う胸膜炎 1 例・細菌性胸膜炎 1 例・悪性リンパ腫 1 例）を認めた。画像、臨床所見からも鑑別は可能であったが、それぞれの疾患の治

療前に結核性胸膜炎を否定する目的からも、局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。

Metintas らの報告⁵⁾では、局所麻酔下胸腔鏡における結核性胸膜炎の診断率は 89%、杉山らの報告⁶⁾では 90.1%と高い診断率を認めている。今までに診断率に関して多くの報告がなされているが、局所麻酔下胸腔鏡における胸膜組織培養の有用性に関する報告は少ない。

結核性胸膜炎の治療において耐性の有無を調べることは重要であるが、胸水の抗酸菌培養陽性率は 40%以下と低い⁷⁾。当院においても胸水の抗酸菌培養陽性率は 23.1%と低かった。それに対して胸膜生検による組織培養陽性率は 64.3%と高値であった。Cope 針における盲目的胸膜生検における組織培養の陽性率は 56%との報告⁸⁾があるが、それよりも高値であった。これは盲目的胸膜生検に比べ、局所麻酔下胸腔鏡では胸腔内を観察し、結節の部位を生検できるため診断率が高くなると考えら

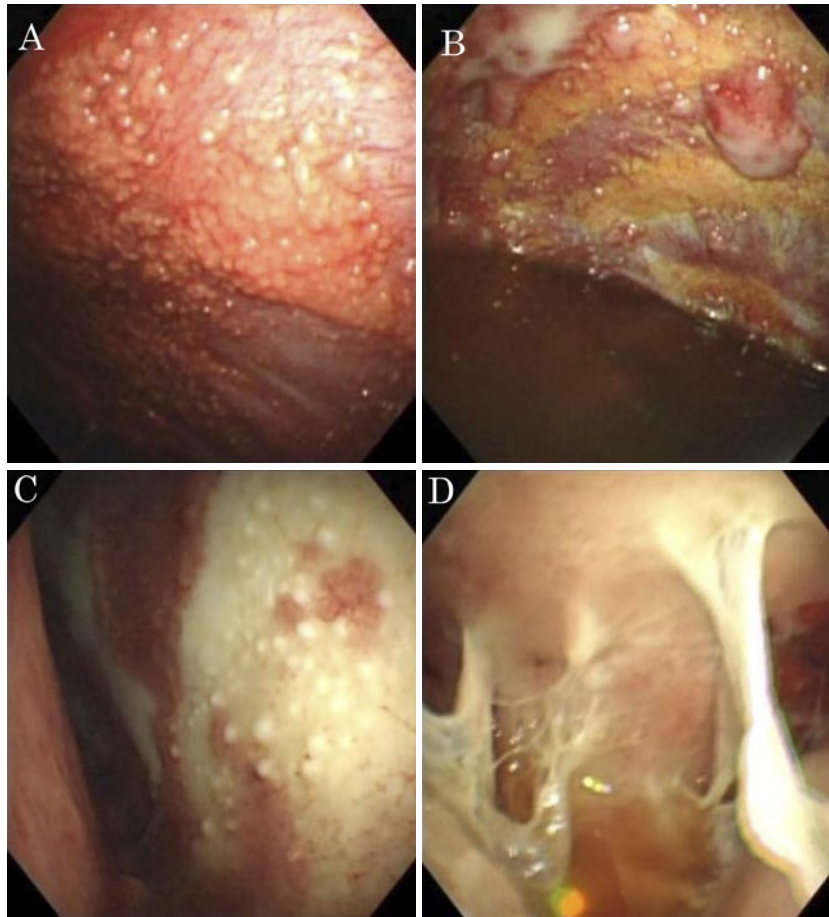


Fig. 3 (A) Case 5: If thoracoscopy shows reddening and swelling of the entire pleura with scattered white nodules, this is regarded as indicating Sugiyama Stage I. (B) Case 7: Thoracoscopy showing diffuse nodules with a tendency for merge indicate Sugiyama Stage II. (C) Case 13: Thoracoscopy showing white hypertrophic changes of the parietal pleura indicaties Sugiyama Stage III. (D) Case 2: Thoracoscopy showing white hypertrophic changes of the parietal pleura accompanied by the formation of a fibrinous network within the pleural cavity indicates Sugiyama Stage IV.

れる。また、当院では採取した組織をつぶして培養に提出している。具体的には採取した組織をメスで細かく切り刻み、生理食塩液に入れペアンなどでつぶして提出する。結核菌は細胞壁に多量の脂肪が含まれており、それに阻害され染色の際に色素の通過の妨げになる。組織をつぶすことにより細胞壁が破壊されることも陽性率の上昇に関与していると考えている。

また当院で結核性胸膜炎の診断に至った14例中、2例は関節リウマチの治療において生物学的製剤（TNF- α 阻害薬）使用中に胸水貯留を認めた症例である。

特にCase 5 (Fig. 2) は関節リウマチに対してアダリムマブ (adalimumab) を使用⁹⁾、Case 7 に関してはインフリキシマブ (infliximab) を使用している症例¹⁰⁾であった。両症例ともINHの内服を6ヶ月間行っていた

にもかかわらず発症した。

関節リウマチの治療において生物学的製剤（TNF- α 阻害薬）が登場し、治療が飛躍的に向上したが、これらの生物学的製剤が標的としている分子は生体内での免疫応答に関与しており、その阻害により易感染状態になり結核、結核性胸膜炎などの感染が引き起こされることが報告されている。またTNF- α 阻害薬使用に伴う結核の臨床的特徴は肺外結核が多いことであり、Keaneらの報告では70例中40例が肺外結核で、うち17例が粟粒結核であった¹¹⁾。

日本での結核発症率は人口10万人あたり1年間に約20人であるが、関節リウマチ患者では約3.2倍になる¹²⁾。生物学的製剤においても結核発症頻度に違いを認め、エタネルセプト (etanercept) と比較してインフリ

キシマブで3.1倍, アダリムマブで4.2倍になると報告されている¹³⁾. そのため生物学的製剤を使用する前には, ツベルクリン反応が陽性などの症例はINHの内服を6~9ヶ月行うことが推奨される¹⁴⁾. INHを6ヶ月間内服したときの発症予防率は65%, 9ヶ月以上の内服では75%まで上昇する¹⁵⁾. しかし, INHの内服を行っていても発症する症例は散見され, そのような症例においては薬剤耐性の有無の精査が必要である¹⁶⁾.

Timothyらの報告ではINHの内服を行っていた3,745人のうち, 15例が結核関連疾患を発症, そのうち2例がINH耐性であった¹⁷⁾.

Case 5は胸水培養, 組織培養ともに陰性であったが, Case 7は胸水培養は陰性であったが組織培養が陽性であり, 感受性の検査を行うことができた. 結核性胸膜炎の治療は本来INH・リファンピシン(rifampicin: RFP)・エタンブトール(ethambutol: EB)・ピラジナミド(pyrazinamide: PZA)にて治療を行うが, INHが耐性のときはRFP・PZA・EB・ストレプトマイシン(streptomycin: SM)の4剤を中心とし, 排菌量が多いときはレボフロキサシン(levofloxacin: LVFX)・エチオナミド(ethionamide: TH)を加えることになっており, INHが耐性かどうかで治療法が異なる点からも重要である¹⁸⁾.

結核性胸膜炎の胸腔鏡所見は多彩であり⁶⁾, 病期に基づき4つに分かれる. 初期は胸膜全体が発赤腫脹しており, ところどころに白色の小結節を認める(I期). その後, びまん性の小結節とさらにそれらの癒合傾向を認め(II期), 壁側胸膜に白色肥厚性変化を認めるようになり(III期), 胸腔内にフィブリン網を形成するようになる(IV期)(Fig. 3). I期の組織培養陽性率は50%(4例中2例), II期は83.3%(6例中5例), III期は0%(1例中0例), IV期は66.7%(3例中2例)であった.

局所麻酔下胸腔鏡検査は, 結核性胸膜炎の診断だけでなく耐性結核の有無の精査にも有用な可能性がある.

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) Sakuraba M, et al. Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anaesthesia. ANZ J Surg 2006; 76: 722-4.
- 2) Munavvar M, et al. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? Eur Respir J 2007; 29: 571-4.
- 3) Michaud G, et al. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. Chest 2010; 138: 1242-6.

- 4) Burgess LJ, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 1996; 109: 414-9.
- 5) Metintas M, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions. Chest 2010; 137: 1362-8.
- 6) 杉山昌裕, 他. 局所麻酔下胸腔鏡診療—結核性胸膜炎—. 気管支学 2004; 26: 337-42.
- 7) Berger HW, et al. Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63: 88-92.
- 8) Valdes L, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-21.
- 9) Nagafuchi Y, et al. Tuberculous pleurisy diagnosed by medical thoracoscopy in an adalimumab-treated rheumatoid arthritis patient after treatment of latent tuberculosis infection. Mod Rheumatol 2012; 23: 1013-7.
- 10) 石井 聡, 他. インフリキシマブ投与中に発症した結核性胸膜炎の診断に局所麻酔下胸腔鏡が有用であった1例. 結核 2013; 88: 633-7.
- 11) Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104.
- 12) Yamada T, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1661-3.
- 13) Dixon WG, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 2010; 69: 522-8.
- 14) Carmona L, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum 2005; 52: 1766-72.
- 15) International union against tuberculosis committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ 1982; 60: 555-64.
- 16) Hirano Y, et al. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. Mod Rheumatol 2009; 19: 323-8.
- 17) Sterling TR, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for the latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011; 365: 2155-66.
- 18) Bass JB Jr, et al. Treatment of tuberculosis and tu-

berculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease

Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74.

Abstract

Tuberculous pleurisy patients who underwent thoracoscopy under local anesthesia in our hospital: Usefulness of tissue cultures

Satoru Ishii, Yuichiro Takeda, Manabu Suzuki, Taichi Miyawaki, Shoki Ro, Haruna Masaki, Shion Miyoshi, Eriko Morino, Masayuki Hojo and Haruhito Sugiyama
Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

Thoracoscopy under local anesthesia was performed in our hospital on 88 patients with exudative pleural effusion from March 2008 through July 2013. Eighteen of these patients were diagnosed with tuberculous pleurisy, and cases that went to the submission of tissue culture totaled 14. In two of them, the pleural effusion occurred while they were undergoing treatment with anti-TNF- α inhibitors. All patients showed histopathological signs of caseating granulomas. Auramine or Ziehl-Neelsen staining was positive in 42.9% of cases. Mycobacterium culture was positive in 23.1% of pleural effusion cultures; however, it was higher for tissue cultures (64.3%). Under local anesthesia, thoracoscopy is valuable for the diagnosis of tuberculous pleurisy, and there is some possibility of its being useful to search for the presence of resistant tuberculosis.