

●症 例

結核菌感染を契機に増悪を呈した間質性肺炎の1剖検例

杉山 牧子^a 竹田 隆之^a 齋藤 昌彦^a 板野 秀樹^a 小橋陽一郎^b

要旨：症例は79歳，女性。2008年11月に胸部CTにてすりガラス陰影を認め，間質性肺炎と診断した。2009年9月にすりガラス陰影の増悪と乾性の咳を認めたので，気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄液の培養結果より結核菌が陽性であり，抗結核薬による治療を開始した。5ヶ月後に間質性肺炎が急速に増悪し，死亡した。剖検肺では，線維化病巣のなかに壊死を伴わない類上皮型の肉芽腫を認めた。間質性肺炎の治療にステロイドや免疫抑制剤を使用していない状態で肺結核症を併発し，間質性肺炎が増悪した症例報告は文献検索上まれである。間質性肺炎と肺結核症の関連についての考察と剖検所見を提示し報告する。

キーワード：間質性肺炎，急性増悪，肺結核症，びまん性肺胞障害，剖検

Interstitial pneumonia, Acute exacerbation, Pulmonary tuberculosis, Diffuse alveolar damage, Autopsy

緒 言

間質性肺炎の治療にステロイドや免疫抑制剤を使用し，治療中・治療後に肺結核症を発症する例は臨床において散見される。今回我々は，ステロイドや免疫抑制剤を未使用で経過観察中の間質性肺炎に肺結核症を併発し，急性増悪を呈した1剖検例を経験した。文献的に報告が少なく，結核菌感染を契機に間質性肺炎が増悪する可能性を念頭に置く必要があると考え，剖検所見を提示し報告する。

症 例

患者：79歳，女性。

主訴：咳・37℃台の発熱。

現病歴：2008年の秋頃より乾性咳と37℃台の発熱，modified British Medical Research Council (mMRC) 分類グレード1の労作時呼吸困難を自覚し，11月に精査目的で胸部CTを撮影した。右上葉を中心にすりガラス陰影を認めた。体重減少や夜間盗汗などの症状なく，外来で経過観察していた。

既往歴：72歳時 脊椎・右肩・左股関節に人工関節



図1 初診時（2008年11月）胸部X線写真。右上肺野を中心にすりガラス陰影を認めた。

置換術後。

家族歴：弟が間質性肺炎と肺気腫。自覚症状なく，経過は安定していた。

生活歴：主婦，喫煙歴なし，アルコール摂取なし。

住環境：築80年の木造住宅。鳥類の飼育歴はなし。

その他のペット飼育歴なし。アスベスト曝露歴なし。

初診時胸部X線（図1）：右上葉を中心にすりガラス陰影を認めた。

初診時の胸部 computed tomography (CT)（図2）：右上葉を中心にすりガラス陰影を認め，右下葉には小葉間隔壁の肥厚と線維化，気管支の牽引，気管支拡張を認めた。2009年9月の胸部CT（図3）では，初診時の胸

連絡先：杉山 牧子

〒610-0113 京都府宇治市小倉町春日森86

^a宇治徳洲会病院呼吸器内科・呼吸器外科

^b天理よろづ相談所病院病理部

(E-mail: makky-55@amethyst.zaq.jp)

(Received 23 May 2013/Accepted 13 Dec 2013)

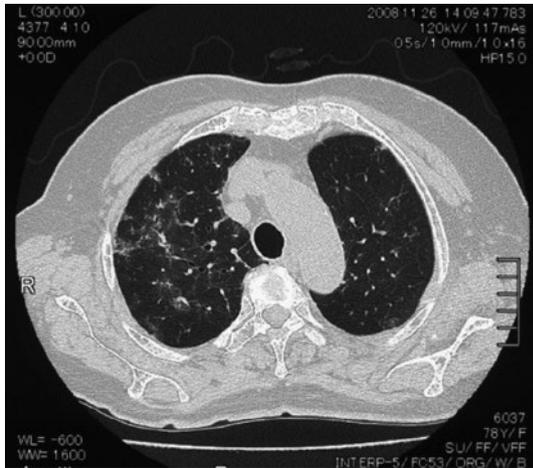


図2 初診時胸部CT。右上葉を中心にすりガラス陰影・小葉間隔壁の肥厚と気管支の牽引を認めた。



図3 胸部CT (2009年9月撮影)。すりガラス陰影の増悪を認めた。

部CT (図2) と比べて、右上葉のすりガラス陰影は斑状影・融合影となり、左上葉と左肺底部には、びまん性浸潤陰影が出現した。2009年9月に検査目的で入院とした。

入院時の現症：身長144 cm，体重53.5 kg，体温36.6℃，血圧144/72 mmHg，呼吸回数18回/min，SpO₂(室内気)97%，意識清明。可視粘膜に貧血・黄疸を認めず。体表リンパ節触知せず。心音整，雑音聴取せず。肺音両側とも清。腹部平坦，軟，腸蠕動音正常，四肢浮腫なし。ばち指なし。

初回入院時の検査所見では血液検査にてKL-6 605 U/ml，SP-D 153.0 ng/ml と軽度上昇を認めた。白血球数 $6.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，好中球数 $2.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，C-reactive protein (CRP) 0.08 mg/dl，赤沈値1時間値15 mm，2時間値39 mm，抗核抗体が320倍で陽性，均一型であったが，その他の自己抗体やANCAは陰性で，血清補体値も正常範囲内であった。肺機能検査の結果はVC 2.28 L，%VC 80%，FEV₁₀ 1.80 L，%FEV₁₀ 78.28，DL_{CO} 9.82 ml/min/mmHg，DL_{CO}/V_A 3.2 ml/min/mmHg/Lであった。

入院後経過：気管支鏡検査を行った。左B₄にて bronchoalveolar lavage (BAL) を施行し，BALF培養にて結核菌を検出した。肺結核症と診断し，RFP・INH・エタンブトール (ethambutol: EB)・ピラジナミド (pyrazinamide: PZA) の4剤併用療法にて結核治療を開始した。約2週間後に退院し，外来で4剤併用療法を継続した。おおむね順調に経過し画像は安定しているようにみえたが，2009年11月頃に夜間の乾性咳を時折自覚し，KL-6値は漸増してきていた。

2010年1月の外来受診時に咳はいったんおさまっていたが，2010年2/7より新鮮血の血痰・39℃台の発熱・呼吸困難が出現し，2/8に緊急入院となった。再入院時

の身体所見では，体温39℃，血圧100/69 mmHg，室内気におけるパルスオキシメーターによるSpO₂は87%，心音は整・雑音は聴取しなかった。肺音は両肺にて湿性ラ音を聴取した。増悪時の検査所見では，白血球数 $11.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，赤血球沈降速度44 mm/h，CRP 11.00 mg/dl と上昇を認め，soluble IL-2 receptor (sIL-2R) 1,326.0 U/ml，KL-6 1,305.0 U/ml と，初診時よりもさらに上昇していた。酸素18 L/min 吸入下における動脈血液ガス分析では，pH 7.363，PaCO₂ 45.5 Torr，PaO₂ 126.4 Torr，HCO₃⁻ 25.8 mmol/L，B.E. 0.6 mmol/L，SaO₂ 98.3%であった。

増悪後の経過：胸部単純X線では，両肺に著明な浸潤影を認めた。胸部CTにて，両肺の下葉にすりガラス陰影が広がっており，画像所見より間質性肺炎の増悪と診断した。ステロイドパルス療法と好中球エラスターゼ阻害薬の投与，リザーバマスク15 L/minの酸素療法を施行した。人工呼吸管理は家族が希望せず施行しなかった。再入院の第5病日に，呼吸状態が増悪し死亡した。家族の同意を得て剖検を施行した。

剖検所見：剖検肺は右470 g，左390 gであった。肺下葉では顕微鏡的蜂巢肺を認め，病理学的に usual interstitial pneumonia (UIP) と診断した。胸膜側に蜂巢肺を認め，線維化病変の中にも肉芽腫のみられるところがあった(図4)。血管内の血栓と硝子膜の形成を認め，肺内部には，びまん性肺胞障害 (DAD) の像を認めた。右肺上葉のルーベ像では，線維化病巣の中に壊死を伴わない類上皮型の肉芽腫を多数認めた(図5，6)。

考 察

本症例は間質性肺炎の経過中に，肺結核症の存在が判明した。結核の治療経過は順調であったが，原疾患であ

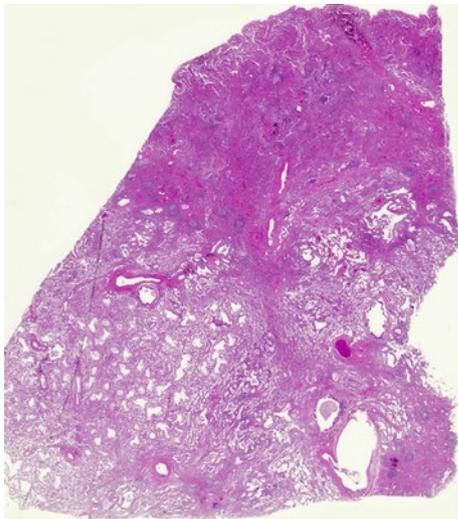


図4 剖検肺の病理所見。上方に線維化巣があり、線維化巣の中に肉芽腫が散見される。この慢性の線維化病変は、何らかの間質性肺炎を背景に急性増悪が生じたものと考えられる [hematoxylin-eosin (HE) 染色, ルーペ像].

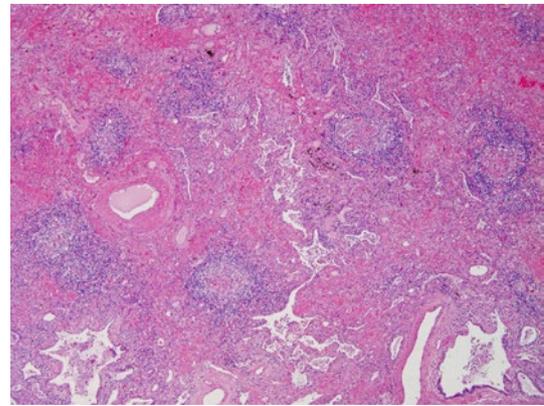


図5 肉芽腫。目立つ部分を示した (HE 染色, 弱拡大).

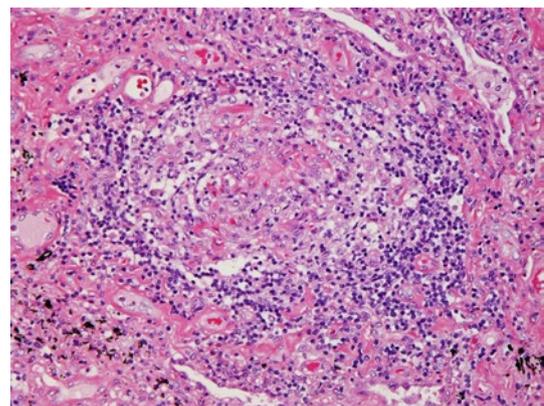


図6 肉芽腫。壊死を伴わない類上皮型の肉芽腫で、周囲にリンパ球を伴っている (HE 染色, 中拡大).

る間質性肺炎の急性増悪を認めた。

本例の剖検所見をふまえての問題点としては、①間質性肺炎が急性増悪した原因は肺結核症と関係があるのか、②抗結核薬との因果関係はないか、③呼吸不全に至る肺病変の本態は何であったのか、の3点があげられる。

①：気管支洗浄液より結核菌が証明され、肉芽腫を両肺の上葉に多く認めたことより、結核性の肺病変が存在した可能性は高い。本症例の剖検肺からは、病理学的に Ziehl-Neelsen 染色陽性の菌体が検出されず、乾酪壊死巣が少なかった。その理由としては、生前に抗結核療法を計5ヶ月間施行し、菌体が少なかったためと考える。

肺結核症と間質性肺炎増悪の関連性を示した海外の報告がある。その報告によると、肺結核症が間質性肺炎に合併する頻度は、一般人口の4.4~4.5倍であると示している¹⁾²⁾。Shachorらは、間質性肺炎と診断して平均5.9年後(1~13年の幅がある)に喀痰培養から結核菌を検出しており、この報告によると間質性肺炎に対するステロイド使用は、結核菌感染率への影響は認めなかったとしている¹⁾。Parkらは1992年から2007年までの間に、アメリカ胸部学会とヨーロッパ呼吸器学会の基準で肺生検の所見や画像より診断した795人の間質性肺炎の患者について観察した。ステロイドなどの免疫抑制治療を受けていない間質性肺炎患者の1.4%において、肺結核症を発症したと報告している²⁾。間質性肺炎患者に一般人口よりも高い頻度で結核菌陽性を認めた理由としては、肺に牽引性気管支拡張や蜂巣肺などの構造変化が生じ、局所での免疫機能が障害されるので結核菌感染を惹起す

るとしている¹⁾²⁾。

②：間質性肺炎の増悪と抗結核薬との因果関係だが、抗菌薬による薬剤性間質性肺炎であれば、内服開始後の7日後から3週間後に発症するのが一般的といわれている^{3)~7)}。本症例では抗結核薬を内服開始し、間質性肺炎が増悪するまでに約5ヶ月間が経過しており、可能性は低いと考える。検索しえた範囲で、主要な抗結核薬による間質性肺炎はINH 9例、RFP 2例、EB 1例が報告されているが^{3)~7)}薬剤性の肺障害は画像的・組織学的に特徴的所見が少なく、診断は困難とされる。

③：剖検肺より、間質性肺炎の組織像はDADパターンを示しており、間質性肺炎が急速に増悪した所見であった。増悪した機序として、鈴木ら⁸⁾は肺結核自体が誘因となり、広汎な硝子膜形成を伴った間質性肺炎を認めたと報告している。この報告では、肺組織切片上に結核菌を全く証明できない部位にも、硝子膜形成を認めたとしている。実験報告からも、結核菌感染による感作抗原が肺胞や間質に浮腫、線維化など間質性の病変を起こしうる可能性があるとし唆している⁸⁾。本症例は結核の

診断後、ただちに結核治療を開始し5ヶ月間継続したにもかかわらず、剖検所見では組織中に肉芽腫が多発性に認められた。肉芽腫の周囲にリンパ球を伴い、びまん性肺胞障害を呈した線維化病変が広がっていた。この剖検所見より、結核感染そのものが間質性肺炎の増悪を惹起したとも考えられる。そして結核治療開始後にも治療反応性が、おそらく良くない場合に、急性増悪をきたした可能性がある。

喀痰や気管支洗浄液の培養から、結核菌感染を早期に診断し治療できれば、間質性肺炎患者においても肺結核症の治療が奏効し、呼吸器症状の改善を望める¹⁾。前述の Shachor らは、INH・RFPによる治療を行った結果、咳・発熱・呼吸困難感が改善し、1~2ヶ月後には喀痰培養にて結核菌が陰性化したと報告している。また Park ら²⁾は抗結核薬で治療したところ35例中22例で肺結核症が治癒したと報告している。治癒定義は治療終了前1ヶ月間の2回の喀痰検査で、結核菌が培養陰性としている²⁾。

間質性肺炎患者においてX線写真やCT画像に増悪を認めた場合は、結核感染による増悪が起りうることを念頭に置き、積極的に喀痰や気管支洗浄液の抗酸菌検査を施行すべきである。そして結核感染と診断した場合は、ただちに抗結核薬にて治療することが肝要であると考へ報告する。

本論文の要旨は第75回日本呼吸器病学会近畿地方会(2010年7月、大阪)にて報告した。

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) Shachor Y, et al. Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. *Thorax* 1989; 44: 151-3.
- 2) Park SW, et al. Mycobacterial pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 896-900.
- 3) 鈴木幹三, 他. 薬剤性肺臓炎12例の臨床的検討. *日胸疾患会誌* 1991; 29: 698-702.
- 4) 西澤依小, 他. 減感作により再投与可能となった Isoniazid による発熱と薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 649-54.
- 5) Kunichika N, et al. Pneumonitis induced by rifampicin. *Thorax* 2002; 57: 1000-1.
- 6) 遠藤健夫, 他. Isoniazid による薬剤性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 100-5.
- 7) 畠山 忍, 他. Isoniazid による薬剤性肺臓炎の1例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 448-52.
- 8) 鈴木憲史, 他. 広汎な間質性肺炎および珪肺症を伴った活動性肺結核症の1剖検例. *結核* 1978; 53: 339-44.

Abstract**An autopsy case of acute exacerbation of interstitial pneumonia following pulmonary tuberculosis**

Makiko Sugiyama^a, Takayuki Takeda^a, Masahiko Saito^a, Hideki Itano^a and Youichirou Kobashi^b

^aDivision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Uji Tokushukai Hospital

^bDepartment of Pathology, Tenri-Yorozu Hospital

Here we report an autopsy case of pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia of a 79-year-old woman. In November 2008, she was referred to our hospital because of a pulmonary shadow found on a CT scan, and she was given a diagnosis of interstitial pneumonia. In September 2009, a follow-up high-resolution CT scan showed that ground-glass opacities had developed. She was then admitted because of a dry cough and sputum. Bronchoscopic examination and culture of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was done. The BALF culture revealed mycobacterium tuberculosis. She was treated with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA). Later, after 5 months of treatment she complained of fever and a worsening of dyspnea. Chest X-ray films showed diffuse interstitial infiltrates in both lower-lung areas. A chest CT scan showed a ground-glass shadow in both lower lobes. She was soon readmitted because of high fever, progressive dyspnea, and bloody sputum, which developed into hemoptysis. She died of respiratory failure, and an autopsy was done. Its findings showed epithelioid granulomas, diffuse alveolar damage, and pulmonary fibrosis. The specimen obtained from the lower lobe showed a diffuse alveolar damage (DAD) pattern. There have been few reports describing interstitial pneumonia without immunosuppressants associated with pulmonary tuberculosis. The correlation between tuberculosis and interstitial pneumonia is discussed.