

●症 例

治療経過中に大量胸水をきたし，局所麻酔下胸腔鏡で 初期悪化を確認した肺結核の1例

矢嶋 知佳^a 蛸井 浩行^a 林 宏紀^a
阿部 信二^b 清家 正博^a 弦間 昭彦^a

要旨：症例は72歳男性。肺結核（rⅢ2）に対して抗結核薬を開始したが，約2ヶ月後に右大量胸水が出現した。鑑別診断目的に局所麻酔下胸腔鏡検査を施行し，壁側胸膜に多発性の白色結節を認めた。病理所見では類上皮細胞肉芽腫を認め肺結核の初期悪化と診断した。治療後2ヶ月の経過で大量胸水を認めたのは，胸膜において結核菌菌体成分に対する免疫反応が亢進し，肉芽腫形成，胸水貯留が誘導されたことによると推察された。また本症例は肺結核の初期悪化に伴う胸膜病変を局所麻酔下胸腔鏡で確認し，病理学的に診断に至った初めての報告である。

キーワード：肺結核，初期悪化，胸腔鏡検査，胸水，胸膜生検

Pulmonary tuberculosis, Paradoxical response, Thoracoscopy,
Pleural effusion, Pleural biopsy

緒 言

肺結核化学療法中にみられるいわゆる初期悪化 (paradoxical response) は，報告によって異なるが，その頻度は3.3~14%^{1)~4)}とされており決して稀な病態ではない。結核性胸膜炎の治療中に胸水の増加をみることは少なくなく，また肺結核の初期悪化でも胸水を認めることがあり文献では3.9%⁴⁾と報告されている。しかし本症例のように肺結核の治療中に大量胸水を認め，局所麻酔下胸腔鏡検査で病理学的に初期悪化を確認した報告はなく，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：72歳，男性。

主訴：呼吸困難，右側胸部痛。

既往歴：70歳 脳梗塞，右不全麻痺。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日，20~72歳。

アレルギー歴：食物，薬剤ともになし。

常用薬：クロピドグレル (clopidogrel)，ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)，プラバスタチン (pravastatin)，ランソプラゾール (lansoprazole)。

現病歴：20XX-1年10月に健康診断の胸部単純X線検査で右上肺野の浸潤影を指摘された。前医で施行された喀痰検査で抗酸菌塗抹陰性，培養陽性となり20XX年2月に当科を紹介受診した。当院受診時の喀痰検査では抗酸菌塗抹陽性と判明し同日より隔離入院となった。結核菌ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 陽性であったことから肺結核と診断され，イソニアジド (isoniazid: INH) 300mg/日，リファンピシン (rifampicin: RFP) 600mg/日，エタンブトール (ethambutol: EB) 750mg/日，ピラジナミド (pyrazinamide: PZA) 1,500mg/日を開始した。1ヶ月後に喀痰抗酸菌塗抹の陰性化が確認され退院となった。退院時の胸部単純X線写真で右上肺野の陰影は悪化していたが，症状を認めないため当科外来で経過観察された。そして抗結核薬全剤に感受性があることが確認され，治療開始2ヶ月後にINH, RFPへ変更した。同時期に呼吸困難と右側胸部痛が出現し，当科外来受診時の胸部単純X線検査で右大量胸水の出現が認められたため精査・加療目的に緊急入院となった。

再入院時現症：身長174.5cm，体重66.6kg，体温36.7℃，脈拍94回/min・整，血圧130/70mmHg，SpO₂ 96% (room air)，起座呼吸あり，表在リンパ節触知せず，肺音ラ音なし，右呼吸音減弱，心雑音なし。腹部平坦・軟，圧痛なし，肝・脾触知せず。四肢浮腫なし，チアノーゼ

連絡先：矢嶋 知佳

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

^a 日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

^b 東京医科大学呼吸器内科学分野

(E-mail: c-yajima@nms.ac.jp)

(Received 17 Aug 2018/Accepted 14 Nov 2018)

表1 再入院時検査所見

Hematology		Pleural effusion	
WBC	4,300/μL	Cell count	1,700/μL
Neu	69.7 %	Neu	9.0 %
Lym	11.6 %	Lym	61.5 %
Mon	12.0 %	Mon	28.0 %
Eos	6.3 %	Eos	0.0 %
Bas	0.4 %	TP	4.5 g/dL
Hb	13.0 g/dL	LDH	189 U/L
Plt	27.8 × 10 ⁴ /μL	Glu	107 mg/dL
Biochemistry		CEA	2.3 ng/mL
TP	6.1 g/dL	ADA	101 U/L
Alb	3.7 g/dL	pH	7.8
AST	18 U/L	Hyaluronic acid	39,855 ng/mL
ALT	17 U/L	Cytology	class II
LDH	137 U/L	Bacteriology	
γ-GTP	60 U/L	Sputum	
T-bil	0.3 mg/dL	Acid-fast bacilli smear	negative
BUN	11.5 mg/dL	Culture	negative
Cre	0.56 mg/dL	Pleural effusion	
Na	133 mmol/L	Acid-fast bacilli smear	negative
K	4.1 mmol/L	Culture	negative
Cl	100 mmol/L	PCR for Tbc	negative
Glu	108 mg/dL	Pleura	
Serology		Acid-fast bacilli smear	negative
CRP	5.29 mg/dL	Culture	negative
ANA	< ×40		
Anti-dsDNA antibody	1.1 IU/mL		
MPO-ANCA	<0.5 IU/mL		
PR3-ANCA	<0.5 IU/mL		
Anti-CCP antibody	<0.5 U/mL		

PCR : polymerase chain reaction, Tbc : tuberculosis.

なし、ばち指なし。

再入院時検査所見（表1）：血液検査では白血球数4,300/μL、CRP 5.29mg/dLと炎症反応の軽度上昇のほか有意な所見を認めなかった。動脈血液ガス分析では低酸素血症を認めなかった。胸水は淡黄色の滲出性で、胸水中の糖の低下はなく、ADA高値とリンパ球比率の上昇を認めた。また胸水細胞診はclass IIであった。胸水出現時の喀痰、胸水において一般細菌、抗酸菌の塗抹・培養、結核菌PCRはすべて陰性だった。

再入院時心電図：脈拍82回/min、洞調律、S-T変化や異常Q波を認めなかった。

画像所見：初診時の胸部単純X線写真（図1）では右上肺野に浸潤影を認め、病型分類でrⅢ2と診断した。再入院時には大量の胸水貯留を認めた。初診時の胸部単純CT（図2）で肺野条件では右上葉に粒状影を認め、一部は胸膜に接していた。縦隔条件では右横隔膜直上および縦隔リンパ節の石灰化を認めた。

臨床経過：身体所見や各種検査所見より抗結核薬投与後の初期悪化が最も疑われたが他疾患合併の可能性も否定できず、確定診断目的に局所麻酔下胸腔鏡検査を行った。胸腔鏡下の観察では壁側胸膜に白色結節の広範な散布を認め（図3）、同部位より数ヶ所の生検を行った。病理組織では強拡大にて癒合性の多発する類上皮細胞肉芽腫を認め、明らかな壊死や悪性所見は認めなかった（図4）。Ziehl-Neelsen染色は陰性であり、胸水および組織培養も行ったが抗酸菌を含め有意な菌の検出はなかった。以上から肺結核治療中の初期悪化と診断し、そのままINH、RFPを継続した。また呼吸困難をきたしていたため胸腔ドレーンを挿入し胸水の排液を行った。その後胸水の再貯留はなく、症状および画像所見の改善を認め（図1）、治療開始6ヶ月後にINH、RFPを終了した。治療終了後も悪化なく経過している。

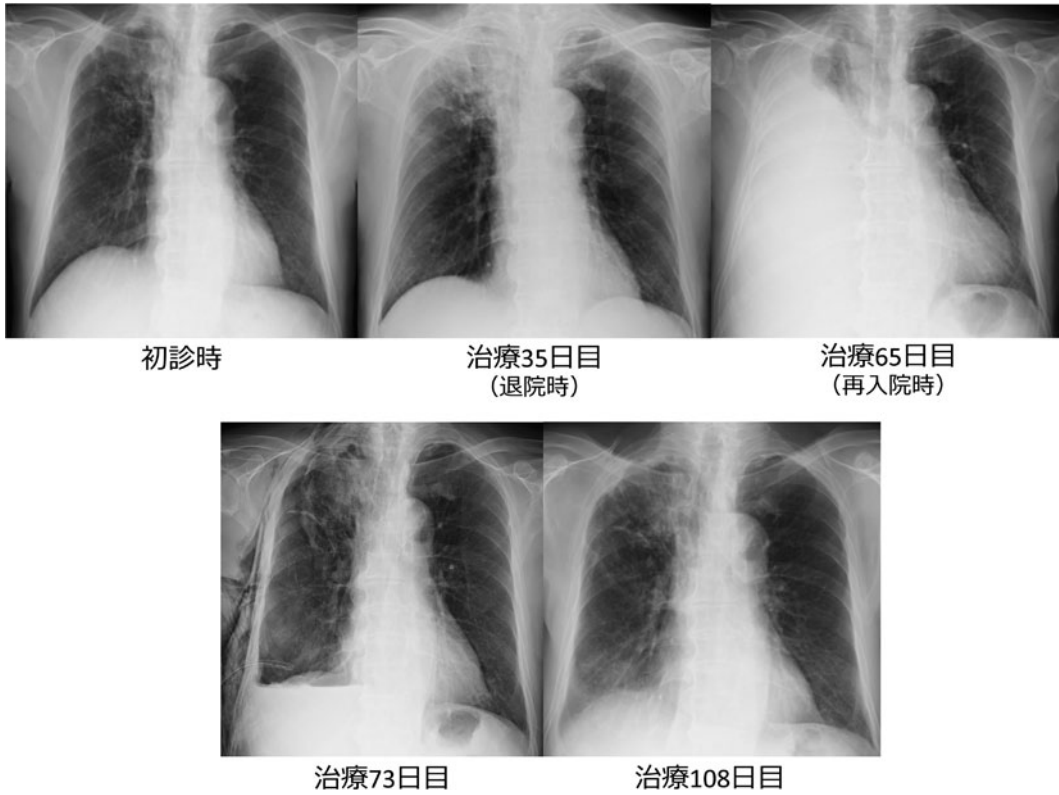


図1 胸部単純X線写真の経過。初診時では右上肺野に浸潤影を認め、病型分類でrⅢ2と診断し、再入院時には右肺に大量胸水を認めた。



図2 初診時の胸部単純CT。肺野条件では右上葉に粒状影を認め、一部は胸膜に接していた。縦隔条件では右横隔膜直上に石灰化、また縦隔リンパ節の石灰化を認めた。

考 察

肺結核症における初期悪化として浦上は、「初回抗結核薬治療の開始1～3カ月後の胸部単純X線のいわゆる悪化をいい、RFPを含む初回強化療法施行例で、治療前菌

陽性で使用薬に感受性で、結核治療に悪影響を及ぼす合併症がなく、同じ化学療法剤の使用で菌は順調に減少するか消失し、X線像もその3～6カ月後に改善を認めるもの」と定義している¹⁾。報告によって異なるが、その頻度は3.3～14%^{1)～4)}とされている。結核性胸膜炎の治療中



図3 局所麻酔下胸腔鏡による胸腔内所見。壁側胸膜に白色小結節の広範な散布を認めた。

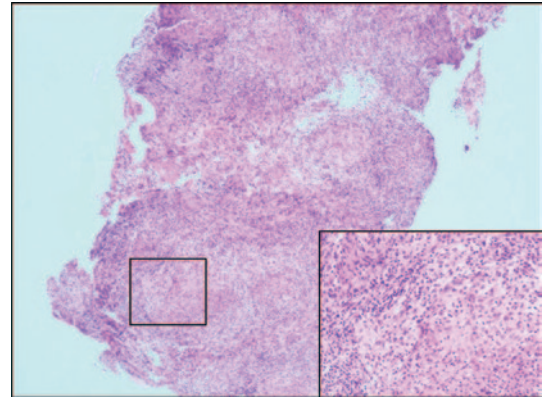


図4 胸腔鏡生検の病理組織。強拡大にて多発する類上皮細胞肉芽腫が認められた [hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 400$]。

に胸水の増加を認めたものは81%と多数報告されている⁵⁾のに対して、肺結核治療中で胸水貯留をきたす頻度は3.9%と比較的稀であり⁴⁾、さらに本症例のように2ヶ月の経過で大量胸水を認めた症例はない。また、初期悪化の病理組織像について岩井ら⁶⁾は手術例で、濱田ら⁷⁾は経気管支肺生検の検討で報告し、さらにGuptaら⁸⁾は抗結核薬治療中に胸水を発症し初期悪化との関連を検討した報告で全例に胸膜生検を施行しているが、肺結核の初期悪化に伴う胸膜病変を局所麻酔下胸腔鏡にて直視下に確認し、診断に至った症例報告はなく本症例が初めてである。身体所見や各種検査所見から心不全や膠原病などを示唆する所見を認めず、リンパ球優位の滲出性胸水で胸水中のADA高値であることから肺結核治療後の初期悪化を第一に考えるも他疾患の合併も否定できなかった。そこで鑑別診断目的に局所麻酔下胸腔鏡検査を行い、肉眼所見では壁側胸膜に白色結節の広範な散布を、病理組織では壊死を伴わない癒合性の多発する類上皮細胞肉芽腫を認めた。胸水および組織培養では抗酸菌含め有意な菌の検出はなかったことから肺結核治療中の初期悪化と診断した。

初期悪化の機序は未だ解明されていないが、強力な化学療法により急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対するアレルギーという説が有力とされている⁷⁾。近年では、抗TNF α 製剤などの生物学的製剤使用中の結核発症患者に対する同薬剤中止後、およびAIDS合併結核患者のhighly active antiretroviral therapy (HAART) 療法後の免疫再構築症候群に関連した初期悪化についての知見が集積されつつあり、菌体量と免疫反応の強弱が、その発症に関与するとの機序も提唱されている⁹⁾¹⁰⁾。本症例では胸水および胸膜生検組織での抗酸菌染色、培養検査のみならず、胸水中の結核菌PCRも陰性であり菌体の証明はできなかったことから結核菌菌体成分に対する壁側

胸膜のアレルギー反応が推察された。また明らかな結核感染の既往はないものの胸部単純CTにて右横隔膜直上に石灰化を認めていたことから、潜在的な結核感染も示唆され、この結核菌菌体成分に対して局所のアレルギー反応も疑われた。一方Jungらは、結核性胸膜炎は肺内の結核菌菌体が胸腔内へ穿破し、胸膜においてアレルギー反応を起こすことで発症すると述べている¹¹⁾。本症例では治療経過中に胸部単純X線検査で肺内病変の悪化を認めていたことから、胸膜直下の肺内病変が胸腔内へ穿破し炎症を誘導、さらに細胞性免疫の亢進が類上皮細胞肉芽腫の形成に関与した可能性もあると考えた。しかし胸水中の結核菌は各種検査においてすべて検出されていないため、本症例の初期悪化の発生機序は結核菌菌体成分に対するアレルギー反応が強く疑われた。

初期悪化のリスク因子として、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¹²⁾、診断時の肺外病変あり、末梢血液中リンパ球比率の低値¹¹⁾などが報告されている。また最近の知見では抗酸菌塗抹陽性例やビタミンD使用での発症リスクの増加も指摘されている¹³⁾。しかし本症例で該当するものはなく、その理由は不明であり、初期悪化のメカニズムについて今後さらなる検討が必要と考える。

肺結核の初期悪化で胸水貯留を認めることは稀ではないが、本症例のように大量胸水を認め、かつ局所麻酔下胸腔鏡検査にて肉眼的、病理組織学的に確認し診断した報告はない。肺結核治療中に胸水を認めた場合は初期悪化も念頭に置き、局所麻酔下胸腔鏡検査による肉眼的所見、病理組織所見が診断の確定を得るのに有用であると考える。

謝辞：病理画像を提供していただいた日本医科大学解析人体病理学 寺崎泰弘先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 浦上栄一. 結核の悪化 鑑別診断 初期悪化. 結核 1982 ; 57 : 544-8.
- 2) 亀田和彦. 結核の悪化 初期悪化の検討. 結核 1982 ; 57 : 548.
- 3) 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.
- 4) 浦上栄一, 他. 肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について. 日胸臨 1978 ; 37 : 882-93.
- 5) Jeon K, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16: 846-51.
- 6) 岩井和郎, 他. RFP使用中に陰影増大をみた肺結核切除例の組織学的観察—その発症要因の考察—. 結核 1979 ; 54 : 473-8.
- 7) 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.
- 8) Gupta RC, et al. Development of pleural effusion in patients during anti-tuberculous chemotherapy: analysis of twenty-nine cases with review of literature. Indian J Chest Dis Allied Sci 2000; 42: 161-6.
- 9) 関谷充晃, 他. 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. 日呼吸会誌 2014 ; 3 : 116-20.
- 10) 平澤康孝, 他. 初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎・粟粒結核の1例—脳MRIと胸部CTの対比—. 日呼吸会誌 2016 ; 5 : 326-30.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Barr DA, et al. Paradoxical upgrading reaction in extra-pulmonary tuberculosis: association with vitamin D therapy. Int J Tuberc Lung Dis 2017; 21: 677-83.

Abstract

Paradoxical response with massive pleural effusion in a pulmonary tuberculosis patient diagnosed by thoracoscopy

Chika Yajima^a, Hiroyuki Takoi^a, Hiroki Hayashi^a, Shinji Abe^b,
Masahiro Seike^a and Akihiko Gemma^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University

A 72-year-old male was treated with anti-tuberculosis drugs for pulmonary tuberculosis (r III 2). A large volume of right pleural effusion appeared after 2 months. We performed thoracoscopy procedures under local anesthesia for a differential diagnosis. Multiple white nodules were found on the parietal pleura and the biopsy specimen showed epithelioid cell granuloma without caseous necrosis. We diagnosed paradoxical response and continued the anti-tuberculosis therapy. The pleural effusion improved 3 months after treatment. Acid-fast bacterial staining and polymerase chain reaction (PCR) for *Mycobacterium tuberculosis* were conducted, and bacteria were not detected in the pleural effusion. Furthermore, culture test of the pleural effusion and biopsy specimens of the pleura were negative for bacteria. Based on these findings, it is speculated that an increased immune response to the mycobacteria on the pleura induced granuloma formation and pleural effusion. This is the first case report of paradoxical response on pleural lesions pathologically diagnosed using thoracoscopy under local anesthesia during antimicrobial therapy for pulmonary tuberculosis.