

症例報告

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—

岩井和郎

結核予防会結核研究所

木野智慧光

結核予防会結研附属病院

土屋昭一・北鎌平

久我山病院

木下次子

結核予防会渋谷診療所

受付 昭和 54 年 7 月 10 日

HISTOLOGICAL OBSERVATION ON THE TUBERCULOUS LESIONS
AGGRAVATED DURING RIFAMPICIN TREATMENTKazuro IWAI*, Chiekō KINO, Shouich TSUCHIYA, Renpei KITA
and Tsugiko KINOSHITA

(Received for publication July 10, 1979)

It has been noticed that the worsening of the X-ray shadows of tuberculous lung lesions, appearance of pleural effusion or enlargement of lymphnode tuberculosis were observed during the first to third month of anti-tuberculosis chemotherapy. The frequency was estimated to be 1 to 4% under SM treatment, whereas 8 to 14% during RFP administration. The reason why the most effective drug, RFP, provoke such worsening of the X-ray shadow more frequently, remains to be elucidated.

In this paper, a histological study on such a case was reported. A 32 years old female was treated by INH and RFP daily since the discovery of the infiltrative shadow in the left lung, though no tubercle bacilli was detected in sputum. X-ray film taken 3 months later, revealed appearance of new shadows around the original shadow, and the left upper lobe lobectomy was carried out considering the possibility of lung cancer. Histological examination of the resected lung showed a small, fibrotic-walled cavity which contain few caseous necrosis in the narrow lumen, where a few acid-fast rods were found. Around this preceding lesion, there was a newly formed caseous pneumonia of sublobular size, and aspirated caseous mass in the healthy alveolar spaces, showing that the aspiration pneumonia was probably the main feature of aggravation.

The other remarkable finding was the interstitial spread of the tuberculous change along the alveolar walls, interlobular septum or bronchial walls, where many epithelioid cell granulomas and/or lymphocytic infiltration were seen in conglomerated or beaded form. Peribronchial inflammation and fibrosis resulted in bronchiolectasis and accumulation of necrotic mass in the lumens. The interstitial extension of the lesion could be based upon the some immunological changes during RFP

* From the Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24 Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

treatment, as tuberculin reaction and lymphocyte blast transformation by PHA were known to reduce during the 1st to 2nd month of RFP treatment.

1. はじめに

結核化学療法は、RFPの出現と他の強力な薬剤との組合せによつて、比較的短期間に極めて高率に空洞性肺結核を治癒せしめることができるようになった。RFPはこれまでの抗結核剤と異なり、分裂期のみならず休止期に近い状態の菌にも有効であるとされ¹⁾、菌に対する作用機序の面で異なることが考えられている。その一方遅延型過敏反応に対して一時的ながら抑制効果も有し、RFP投与開始数週後にはツベルクリン反応が減弱するのがみられ、*in vitro*でもPHAによるリンパ球芽球化がRFP添加により明らかに抑制されるのが認められている²⁾。

このRFPを含む化学療法を施行した際に治療開始後1~2カ月で病影がかえつて増大することが時々みられ³⁾⁵⁾、あるいは胸水貯留が出現したり、粟粒結核の個々の結節がそれぞれ大きさを増したり⁴⁾、縦隔リンパ節結核の病影の増大を来したり⁶⁾することも観察されている。化学療法開始後一時的に病影の増大することのあるのは、SM・INH・PASの時代にもみられたことではあるが、RFPの時代に入つてからその頻度がかかなり増加しており、その理由を何と考えるかが問題とされてきた。

最近われわれは、RFP投与開始後まもなく胸部X線写真上陰影の増大を来し、肺癌も疑われたため切除された症例を組織学的に検索する機会を得たので、その数少ない経験を報告するとともに、その機序に関する多少の考察を加えた。

2. 症 例

34歳女。

家族歴・既往歴 特記すべき事項なし。

現病歴 昭和51年5月、胸痛あり、胸部X線撮影を行ない、異常なしといわれたが、当時の写真を振り返つて見直すと、小病影を認める。

昭和52年5月10日、渋谷診療所にて就職のための胸部X線撮影を行ない、左鎖骨下に浸潤影を発見される(図1)。自覚症状は全くない。喀痰中結核菌は塗抹、培養ともに陰性。直ちにINH 0.4g、RFP 0.45gの2剤内服毎日を、外来通院で開始した。

同8月6日の胸部X線写真(図2)で、既存の陰影に接してその内方と下方に、新しい陰影が出現しているのがみられ、断層写真では既存影のやや前方、末梢肺野にある。化学療法開始前から月1回の検痰を行なつてい

るが1回も結核菌を証明したことがなく、肺癌も疑われた。

同8月19日久我山病院に入院。

入院時検査所見 Hb 12.7 g/dl, Ht 39%, 赤血球438万、白血球 10,700, St 8%, Seg 65%, E 2%, M 8%, L 17%。血液生化学 GOT 24, GPT 16, LDH 240, Al-P 5.7, TTT 2.3, 総ビリルビン0.5, TP 7.4, A/G 1.5, TCH 128, TG 52, β リポ178, UreaN 9, クレアチニン0.9, UA 2.7, Na 138, K 3.9, Cl 101。尿蛋白(-), 糖(-), 沈渣正常範囲。

喀痰中結核菌 培養3回陰性。細胞診3回 Class 1, 気管支鏡でも特に所見を認めず。

肺機能 VC 2,620 ml %VC 94% FEV₁% 82%。

同9月8日左上葉切除術施行。

S³に硬結あり、割を入れると膿が流出し、小空洞が認められた。洞内容の一般細菌・真菌・結核菌の培養を行なつたが、いずれも陰性に終わった。

術後の経過は良好で、排菌はなく、肺再膨張も良好で、3カ月後に退院した。

切除肺所見

左S^{3a}に直径約2cmの炭粉沈着の強い硬結があり、その外側で胸膜との間および前下方の肺組織に、灰白色の病巣がみられ、中心部は軟化している。誘導気管支開口部は不明で、B₃は全体に拡張し、壁は肥厚し、中枢側で閉塞しているらしい。

組織学的には炭粉沈着の強い部分に、線維性の厚い壁をもつ充塞した空洞がみられ、内面は少量の乾酪物質で被われ、これに定型的類上皮細胞やラ型巨細胞から成る肉芽組織が少数の毛細血管やリンパ球浸潤を伴つてみられる(図4)。乾酪物質には少数の抗酸菌が染め出される。

空洞周辺の肺組織には、活動性結核性炎症が強くみられるが、肺胞腔内の炎症と間質の炎症とに大別することができる。前者に属する最も激しい病変は亜小葉の乾酪性肺炎とその中心軟化であり、肺の構造に一致した拡がりを示す指頭大の病変で、空洞のすぐ近くにあり、線維化のない新しい病変である。軽微な変化としては、空洞周辺のほぼ健康な肺胞腔内に乾酪物質が吸引されている所(図5)、少量の吸引壊死物質に対してマクロファージ、好中球、リンパ球の肺胞内浸潤が強く起こっている所などがみられる。所によつてはラングハンス型および異物型巨細胞がリンパ球とともにみられ、細胞質内にコレステリン結晶を析出させているのをみる。

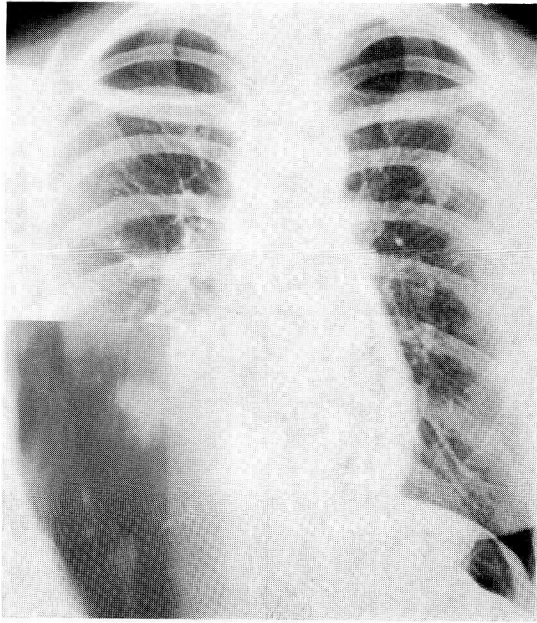


図1 発見時の胸部X線写真と断層写真 (昭和52年5月10日)

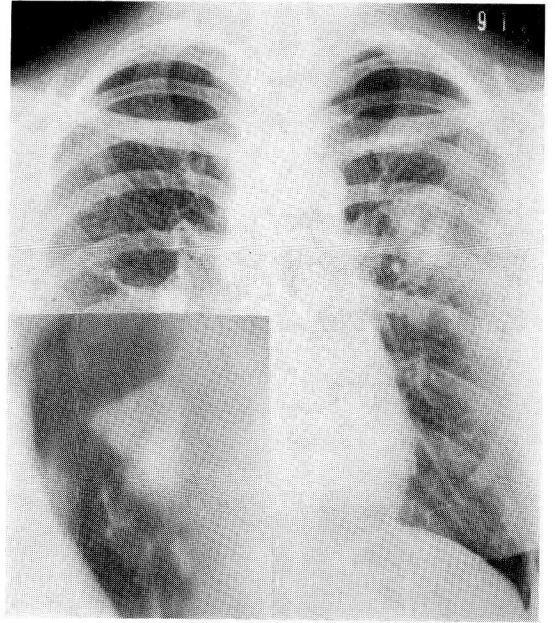


図2 RFP 使用後増大した陰影 (昭和52年8月6日)

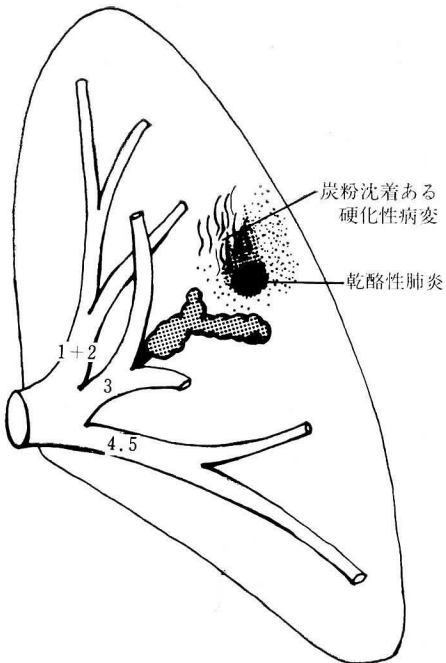


図3 切除肺模式図

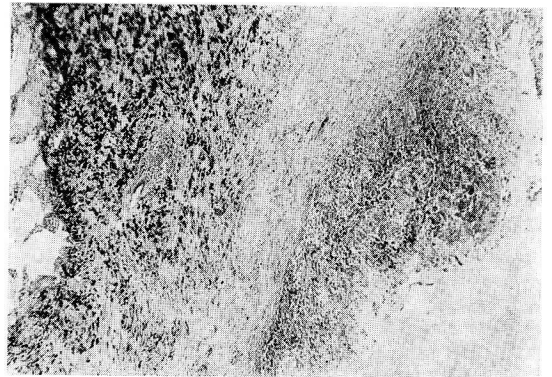


図4 炭粉沈着の強い厚い線維化した壁(左半分)をもち、内面は肉芽組織で被われ乾酪物質のほとんどない空洞壁。

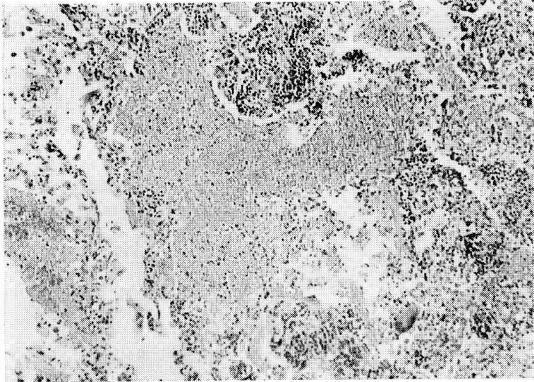


図5 空洞周辺に吸い込まれた乾酪壊死物質。肺胞壁の軽度のリンパ球浸潤がある。

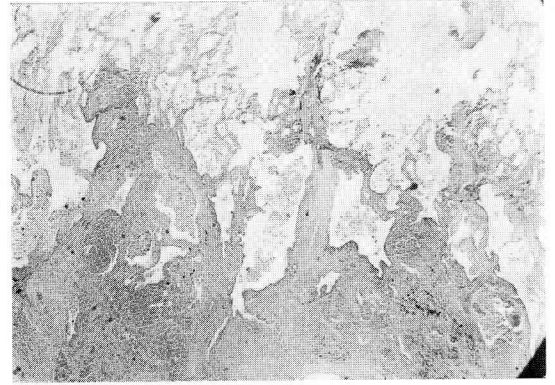


図6 空洞周辺の肺間質にそつた細胞浸潤。

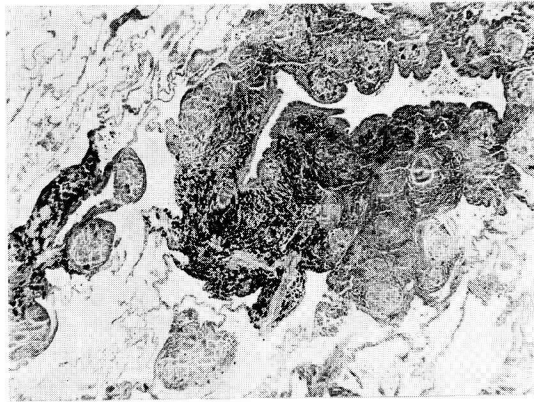


図7 洞周辺気管支血管の壁にそつて形成された類上皮細胞肉芽腫。

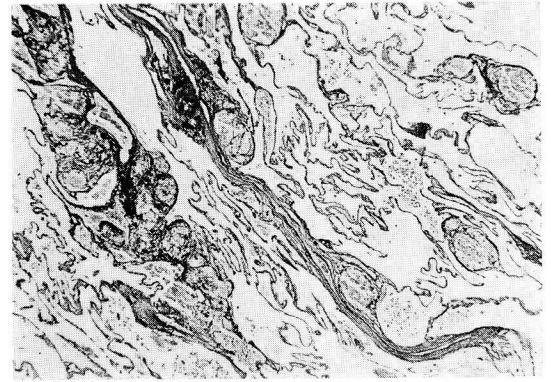


図8 空洞から離れた健康肺組織内を走る小葉隔壁(中央)や血管(左)にそつて、あるいは肺胞壁に数珠状に連なつて形成されている類上皮細胞肉芽腫(鍍銀染色)。

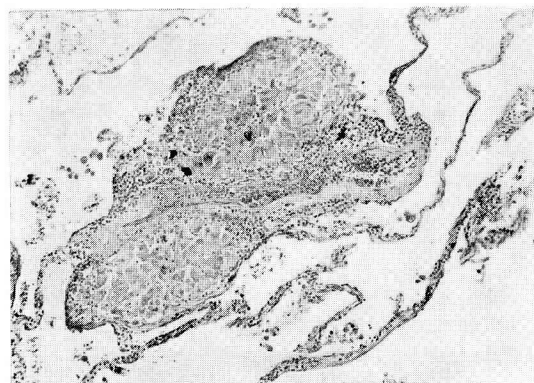


図9 肺内小血管壁にそつて形成された2つの類上皮細胞肉芽腫。



図10 小気管支壁の線維性肥厚、拡張と内腔に壊死物質の充満がみられる。

肺間質の変化としては、空洞周辺の肺胞壁はリンパ球浸潤により放射状に肥厚し(図6)、小葉間隔壁や気管支血管周囲結合織にも著しい細胞浸潤がみられ(図7)、類上皮細胞肉芽腫も形成されている。肺胞壁の病変に伴う肺胞虚脱とその腔内マクロファージの蓄積とが重なつて、洞周辺には複雑な病変が形成されている。更に空洞から離れた正常肺組織内の気管支血管周囲結合織や小葉隔壁、あるいは肺胞壁にそつて、散在性あるいは数珠状に連なつて類上皮細胞が形成され(図8)、リンパ球浸潤を伴つていのがみられる(図9)。病変部に至る多くの気管支は空洞付近のみならず肺門近くの部分まで、壁の細胞浸潤による肥厚あるいはその促進化がみられ、種々の程度に拡張し、その中枢部は狭窄しかつ内腔に壊死物質を容れていた(図10)。

病理所見のまとめ：線維性壁をもつ濃縮空洞内の乾酪物質およびその中の抗酸菌は少量で、洞周辺には乾酪壊死物質の肺胞内吸引像や亜小葉性乾酪性肺炎の像がみられる。それとともに肺間質の炎症性変化が強く、洞周辺のみならず離れた健康肺組織内の間質にも、リンパ球浸潤ないし肉芽腫性病変が広範に形成されていた。領域気管支全体に壁の炎症性変化が強い。

3. 考 案

結核化学療法の開始後まもなく、陰影がかえつて増大する現象のあることは、SM, PAS, INH の一次剤の時代からすでに観察されていた。その解釈として、一つは「たまたま悪化しつつあるときに化学療法が開始されたもので、その効果が現れるまでの間に病巣の拡大が進行してしまつたものとする考えであり、もう一つは梅毒でいわれた Herxheimer 現象と同じ機序で、抗結核剤投与により一時的に大量の病原体が死滅するために、その菌体成分に対する反応が激しく起こつたものとする考えである。

このような治療開始後まもない時期の陰影増大は、最も強力とされる RFP の登場以来、無視できない頻度に見られることに気付かれ、盛本の調査では SM 時代には4%、RFP 投与例では14%に2カ月以内の陰影増大がみられたとされ⁹⁾、木野の報告でも1~3%に対して8%と、同様に増加を認めている。とすれば「たまたま悪化しつつある時期に治療が開始されたため」という偶然の頻度は、投与薬剤の種類には関係ないと思われ、病影増大の頻度の増加は薬自体の何らかの作用特性に起因すると考えて差支えないものと思われる。

では RFP 使用時にみられるかかる現象は、Herxheimer の考えをそのまま当てはめてよいものであろうか。RFP のもつ一つの性質に、使用開始1~2カ月で遅延型過敏反応を一時的ながら抑制するという性質もあり、免疫不全がからんでいる可能性も考えられる。いずれの

可能性が、あるいは他のいかなる可能性があるのかを知るのに、切除肺の病理組織学的検索は欠かすことのできない段階と思われる。

本例においては、組織学的に厚い線維性の壁をもち炭粉沈着の強い、以前から存在していたと思われる、狭小な内腔をもつた空洞がみられ、乾酪物質は少量しか残っていない。乾酪物質内に染め出された抗酸菌は極めて少数であつた。X線的に透亮像を認めておらず、排菌も治療前からなかつたことと合わせて、治療前にすでに濃縮空洞の状態にあり、菌量もあまり多くなかつたものと推定される。切除肺の結核菌培養でも陰性に終わっている。

空洞周辺の肺組織には、X線所見に一致して新しい活動性病変がみられるが、その多くは肺胞内に空洞内壊死物質を吸引したために起こつたと思われる所見の、種々なる段階を示している。肺胞内の少量の壊死物質とそれを囲む多数のマクロファージやリンパ球、かなりの量の乾酪物質の肺胞内充満像、および顕著な乾酪性亜小葉性肺炎の像など、新旧、軽重の種々なる程度の吸引性肺炎の像が混在している。

かかる吸引性肺炎を起こしやすくする要因として考えられるものは、一つは空洞からの乾酪物質が一時に大量に排出されるということであり、他は気管支内に排出されたものが何らかの機序によつて排出が遅延し、そのため吸引の機会が多くなるという可能性である。

空洞内乾酪物質の軟化融解には、空洞壁からの好中球浸潤が大きな役割を演じ、化学療法開始とともに、おそらく死滅した菌体成分の刺激によつて、本来は毛細血管に乏しい類上皮細胞肉芽の中に多くの血管が侵入し、拡張し、そこから多数の好中球が浸出する。それら好中球の放出するライソゾーム酵素の働きに、血管からの血漿成分濾出も加わつて、乾酪物質は軟化すると考えられている⁷⁾。これら一連の機序のきつかけとなる薬と菌との interaction が、RFP の場合に他剤と質的量的に異なつているという可能性も考えられるが、本例の場合空洞壁の肉芽組織の充血や乾酪物質内への好中球浸潤が、RFP 使用以前の時代の空洞に比べて、特に強いということとはなかつた。

本例で特に目立つた組織所見は、空洞周辺のみならず空洞からかなり離れた健康肺組織内における肺間質に、類上皮細胞肉芽腫が散在性、集合性ないし数珠状に連なつてみられ、あるいはリンパ球集団のみられたことで、かかる所見はこれまでの化学療法下の切除肺では、ほとんど見かけなかつた所見である。

一般に新しい結核性空洞に化学療法を行なうと、それが有効であれば局周炎は消滅し、空洞は周辺健康肺組織とは線維性の壁をもつて境され、周辺肺組織には被包乾酪巣が散在するのみとなる。しかし進展した空洞性肺結

核に不十分な化学療法を行なつたときには、複雑な空洞壁とともに周辺肺組織には、肺胞壁の細胞浸潤による肥厚を伴つた、無気肺硬化が起こりうる。空洞内の起炎物質が空洞内に限局されずに、周辺肺組織の肺胞壁に炎症反応をひき起こすものと考えられる。コントロール不充分的な糖尿病患者の切除肺でも、同様に病変の限局化が悪い傾向がみられる。

本例における間質に沿つた広範囲の細胞浸潤や多数の類上皮細胞肉芽腫形成は、起炎物質が間質を伝つて広く拡散する傾向があつたためではないかとも考えられる。それが急激な菌体の破壊による、大量の抗原物質の遊離によるものか、あるいはツ反応を含めたTリンパ球機能の一時的低下という免疫学的因子が、抗原の trapping を低下させて肺内拡散を容易にしたためなのかは、容易には決め難い。その両者ともに関与していた可能性もあるが、この例のように化学療法開始前から排菌も透亮像もなかつた、おそらく濃縮空洞だつたと思われる例では、有空洞排菌例に比べて、化療開始前の洞内菌量は少なかつたものと推定され、むしろ免疫学的因子が考えやすい。その病因は全く不明であるが、ツ反応減弱をみるサルコイドーシスにおいて、肺間質にそつた多数の類上皮細胞肉芽腫形成がみられる⁸⁾が、それと共通した所見であることも、併せて指摘しておきたい。

更に気管支周囲に広くひろがつた炎症性細胞浸潤は、一部では線維化に至つているが、中枢部では腔の狭窄を来し、末梢気管枝腔全体の拡張を来し、更にはその中に壊死物質を容れており、乾酪物質の排除が妨げられていた可能性を示している。ただしかかる広範囲な気管支病変は、同じく RFP 使用中に陰影増大を来して切除した他の2症例ではみられず、誘導気管支開口部付近にのみ激しい潰瘍性病変がみられた⁹⁾といわれる。

すなわち本例においては、空洞からの起炎物質の限局化能力の低下が、肺間質内に広くリンパ球浸潤ないし類上皮細胞肉芽腫を形成せしめ、殊に気管支周囲結合織の炎症がびまん性に起こり、その結果中枢側の狭窄と末梢の拡張および空洞からの壊死物質が腔内に停留し、それ

が吸引性肺炎を起こしやすくしたものと考えられる。

ただ本症例でみられた所見が、RFP 使用後もみられる陰影増大例のすべてに当てはまるか否かは疑問であり、今後症例を重ねて検討の必要があることはいふまでもない。しかし RFP によつて明らかに増加した化療開始後の陰影増大例には、何らかの説明がなされねばならず、今後臨床的病理学的に、免疫との相関でこの現象を分析することも必要と思われる。RFP はステロイドホルモンの分泌を高めるといふ報告もでていふ今日、RFP 投与開始後のツ反応 PHA やリンパ球芽球化率の推移と陰影増大の頻度との関係、あるいは増大例の気管支造形による検索など、多数例についての多角的検討が必要と思われる。

結 語

RFP 使用中に肺陰影増大を来した1症例の切除肺所見を報告した。軽重種々な程度の吸引性肺炎の像とともに、空洞から離れた健常肺組織の間質にそつて、類上皮細胞肉芽腫ないしリンパ球浸潤がみられ、気管支壁の変化はその拡張と腔内壊死物質の停留を来し、吸引性肺炎を促進していたと思われた。

(本報告は第95回日本結核病学会関東支部学会に発表した。)

文 献

- 1) 金井興美：結核，52：411，475，1977.
- ②) 豊原希一：結核，54：47，1979. 151
- ③) 木野智慧光：結核，54：76，1979. 130
- 4) 大井元晴他：第95回日本結核病学会関東支部学会，1979.
- 5) 及川隆司：日胸，36：429，1977.
- ⑥) 盛本正男：結核，54：69，1979. 173
- 7) 岩井和郎：結核，39：464，481，1964.
- 8) 岩井和郎：胸部疾患，7：404，1963.
- 9) 盛本正男：第95回日本結核病学会関東支部学会，1979.