

原 著

結核性胸膜炎における Fibrinogen に関する研究

藤 木 新 治・石 橋 純 子・加 藤 滋 介

西 川 潔・米 田 三 平・三 上 理 一 郎

奈良県立医科大学附属病院第二内科

喜 多 悦 子

奈良県立医科大学中央検査室病態検査学

受付 昭和 56 年 5 月 6 日

A STUDY OF HEMOSTATICS IN PATIENTS WITH PLEURITIS
TUBERCULOSAShinji FUJIKI*, Junko ISHIBASHI, Shigeyuki KATO, Kiyoshi NISHIKAWA,
Sanpei YONEDA, Riichiro MIKAMI and Etsuko KITA

(Received for publication May 6, 1981)

An investigation was done to reveal the hemostatic findings in patients with pleural effusion. Twenty cases with pleuritis tuberculosa (tbc) were subjects. Fibrinogen (fbg) in plasma and pleural effusion were assayed before and during treatment.

Two cases with pleuritis tbc had high level of plasma fbg (>800 mg/dl), 12 did moderate level (451-799 mg/dl) and 6 had lower (450 mg/dl). Fifty five per cent of pleuritis tbc were followed by pleural adhesion. Among these with pleural adhesion, 10 out of 11 had elevated level of plasma fbg. This suggests plasma fbg level may be became an useful prognostic indicator.

1. 緒 言

従来、結核性胸膜炎の胸水は、排液後フィブリン析出が起り、治癒後、胸膜癒着を残すことが知られてきた。我々はたまたま、結核性胸膜炎患者で血漿フィブリンゲン値が異常に高く、治療後に強い胸膜癒着を残した症例を経験し、結核性胸膜炎患者の血漿および胸水の凝固系と、胸膜癒着との関係について検討を行なつたので報告する。

2. 対象と方法

当内科および関連病院内科で入院、検索した結核性胸膜炎患者20例を対象とした。表1に示すように、男性14例、女性6例で、年齢は19歳から79歳までで、10代1例、

20代4例、30代5例、40代2例、50代2例、60代2例、70代4例であつた。症例はいずれも胸部X線上、胸水貯留像を認め、胸腔穿刺により胸水を確認したもので、診断は胸膜生検によるもの9例、喀痰中結核菌陽性7例、胸水中結核菌陽性2例、臨床診断4例であつた。なお胸膜生検で診断のついた9例のうち、喀痰中結核菌も陽性のもは2例であつた。胸部X線上、肺病変は20例中9例に認められた。

Fibrinogen (以下Fbg) の測定は、フィブリノテストでTGメーターを使用し、50 mg/dl以下の低値を示す例では免疫拡散法を使用した。正常値は200 mg/dl~450 mg/dlである。入院時に血漿と胸水のFbg測定を同時に行ない、経時的に追求した。胸水検査は13例に行なつた。胸部X線検査も経時的に行ない、胸水の消失ま

* From the Second Department of Internal Medicine and Department of Clinico-Laboratory Diagnostics, Nara Medical University, Kashihara, Nara 634 Japan.

表 1 対 象

結核性胸膜炎	20例	年齢	19~79歳
男性	14例	10代	1例
女性	6例	20代	4例
診 断		30代	5例
胸膜生検	9例*	40代	2例
結核菌陽性		50代	2例
胸水	2例	60代	2例
喀痰	7例*	70代	4例
臨 床 診 断	4例		

* 2例重複

たは胸膜癒着を確認した。胸膜癒着の程度は、次の3段階に分けて記載した。

- (+)軽 度：肋横角の消失のみ
- (++)中等度：肋横角の消失および軽度胸膜肥厚像
- (+++)強 度：肋横角の消失および強度胸膜肥厚像

3. 成 績

1) 本研究の発端となつた症例 (図1)

症例：■ 20歳，女性

主訴：咳嗽，喀痰

家族歴：父が肺結核で入院治療中である。

既往歴：特記すべきことなし。喫煙歴はない。ツ反応陽性，陽転時期不明。

現病歴：昭和53年2月頃より咳嗽，白色喀痰，食欲不振，労作時呼吸困難が出現するようになり，3月に当科受診，胸部X線検査にて左胸水貯留像を指摘され入院と

なる。胸痛なし。2週間で6kgの体重減少あり。

現症：身長148cm，体重38kg，体温37.4℃，脈拍80回/分整，呼吸数18回/分，血圧94/64，頸部リンパ節触知せず。左胸部濁音，呼吸音左肺中下野減弱，クラビングなし。

検査成績：白血球数5,200，桿状核7%，分葉核47%，好酸球6%，単球6%，リンパ球33%，好塩基球1%，赤沈1時間値75mm，CRP6+，血漿Fbg1,005mg/dl，FDP(-)，喀痰および胸水の結核菌培養陰性，胸水黄色，比重1.041，リバルタ反応(+)，フィブリン沈着(+)，蛋白3.6g/dl，糖101mg/dl，ツ反応28×28mm，DNCB反応(-)。

入院後経過：入院時胸腔穿刺にて黄色透明の浸出性胸水を少量採取したが，その後は胸膜癒着が強いため，胸水は採取できなかつた。胸膜生検による確定診断は得られなかつたが，臨床的に結核性胸膜炎と診断し，抗結核薬による治療を行なつた。図1に示すように胸水の減少に伴つて，赤沈，CRP，血漿Fbgも次第に改善したが，左肋横角の消失と強い胸膜癒着を残した。

要約：本例は，結核性と考えられる浸出性胸膜炎の発病時に，血漿Fbgが1,005mg/dlと高値を示し，治療により，2ヵ月後にほぼ正常値に復したが，強い胸膜癒着を残した。本研究の発端となつた症例である。

2) 結核性胸膜炎患者の血漿におけるFbg値

20例の治療前の血漿Fbg値分布は幅広く，次の3群に分けられた。すなわち800mg/dl以上をA群(高度上昇例)，451~799mg/dlをB群(中等・軽度上昇例)，450mg/dl以下をC群(正常例)とした。図2に示す

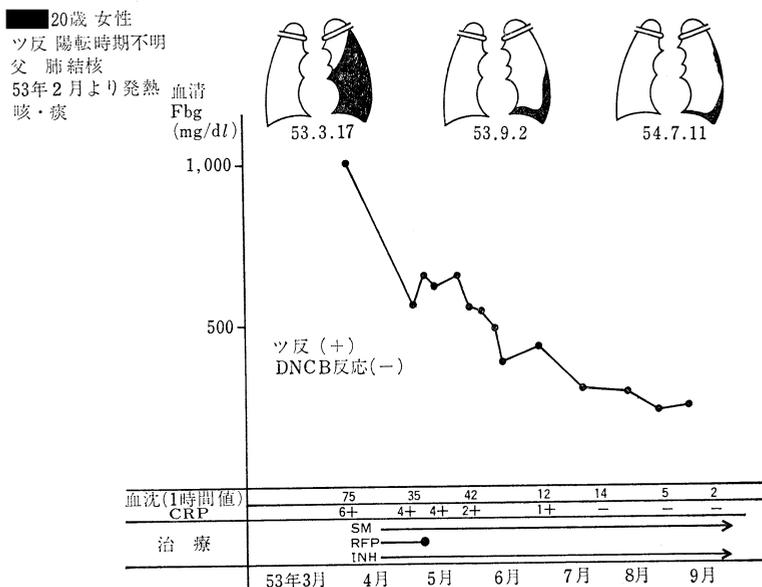


図 1 結核性胸膜炎

ように、A群2例、平均1,035 mg/dl、B群12例、平均617 mg/dl、C群6例、平均371 mg/dlであつた。すなわち20例中14例、70%に血漿 Fbg 値の上昇がみられた。

3) 血漿 Fbg 値と赤沈値、CRP との関係

血漿 Fbg 値と赤沈の1時間値およびCRP との関係をみると図3に示すように、いずれも有意の相関を認めた。

4) 治療前の血漿 Fbg 値と胸膜癒着との関係

治療前血漿 Fbg 値と治療後の胸膜癒着との関係をみると、表2のごとく、A群は2例中2例に強い胸膜癒着

(卅)を残し、B群は12例中8例に胸膜癒着 ((+) 4例、(+) 4例) がみられた。更にC群では、胸膜癒着 (+) は6例中1例に認められたにすぎなかつた。

A群およびB群では、治療とともに血漿 Fbg 値は次第に正常化した。血漿 Fbg 値が450 mg/dl 以下の正常範囲に回復するまでの期間をみると、表3に示すように、癒着を残した例では、1カ月から6カ月間を要したが、

表2 血漿 Fbg 値と治療後の胸膜癒着所見

胸膜癒着判定基準

- 軽度(+): 肋横角の消失のみ
- 中等度(>): 肋横角の消失および軽度胸膜肥厚像
- 強度(卅): 肋横角の消失および強度胸膜肥厚像

結核性胸膜炎

血漿 Fbg 値	例数	胸膜癒着			
		-	+	++	+++
A群	2	0	0	0	2
B群	12	4	4	4	0
C群	6	5	1	0	0

表3 血漿 Fbg 値の経過と胸膜癒着

血漿 Fbg 癒着	血漿 Fbg 値が450mg/dl 以下になるまでの期間		
	血漿 Fbg 癒着	期間	
結核性胸膜炎	A群	卅	6月
		卅	2月
	B群	+	3月 3月*
		+	1月 1月*
-	+	2月 2月*	
	+	1月*	
	-	12日 9日 8日 8日	

*ステロイド併用例

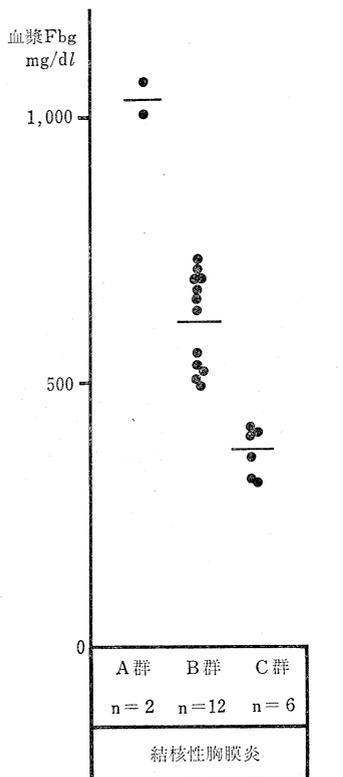


図2 結核性胸膜炎患者の血漿 Fbg 値

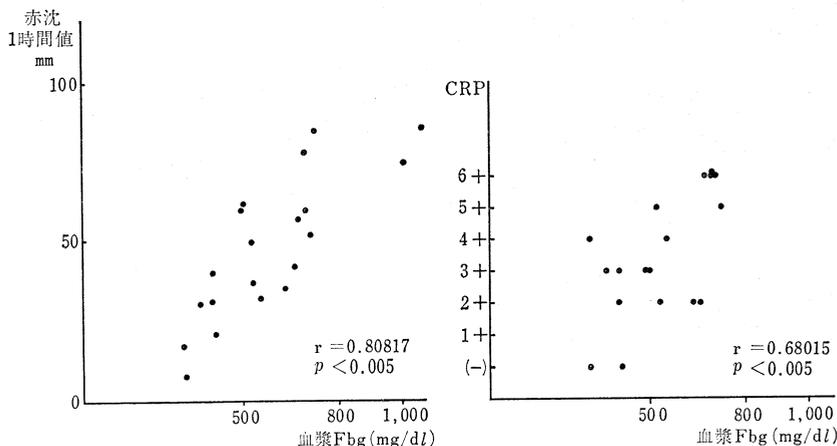


図3 結核性胸膜炎における血漿 Fbg 値と赤沈、CRP

表 4 胸水中 Fbg 値と胸膜癒着の関係
結核性胸膜炎

癒着の有無	例数	胸水中 Fbg 値
+~卅	8	65.5 mg/dl
-	5	68.5
		66.7 mg/dl

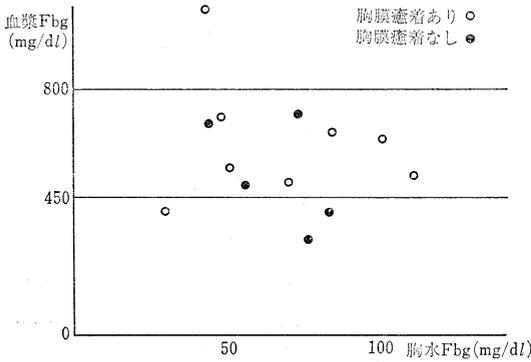


図 4 結核性胸膜炎における血漿・胸水 Fbg 値の関係

A群とB群の間で著明な差はみられなかつた。一方、癒着を残さずに胸水貯留像が消失した例では、血漿 Fbg 値は12日以内に正常化した。

5) 胸水中 Fbg 値と胸膜癒着

胸水中 Fbg 値は 20~110 mg/dl で血漿値より低値を示した。表 4 に示すように、13例の胸水中 Fbg の平均値は 66.7 mg/dl で、癒着を残したものの8例の平均値は 65.5 mg/dl、癒着を残さなかつたものの5例の平均値は 68.5 mg/dl で、両者間に特に差は認めなかつた。

6) 血漿 Fbg 値と胸水 Fbg 値との相関

血漿 Fbg 値と胸水 Fbg 値との関係は図 4 に示すように、有意の相関を認めた ($p < 0.05$)。

7) 血漿 Fbg 値と治療との関係

20例中14例は抗結核薬治療のみで、6例は抗結核薬とステロイド剤を併用した。血漿 Fbg が高値を示した症例は、いずれも治療とともに正常値に改善した。

次にステロイド治療が効果を呈した症例の1例を示す。

症例：79歳，男性 (図 5)

主訴：右胸痛

家族歴：兄，妹，長男の3人が肺結核に罹患したことあり。

既往歴：57歳のとき、肺結核の疑いで半年間治療。喫煙歴20歳より75歳まで20~30本。プリンクマン指数1,375。

現病歴：昭和55年5月頃より時々右胸部痛出現。7月某医にて胸部X線写真上、胸水貯留像を呈し、胸腔穿刺で血性胸水を認めたため、7月10日当科へ紹介入院となつた。発熱なし。

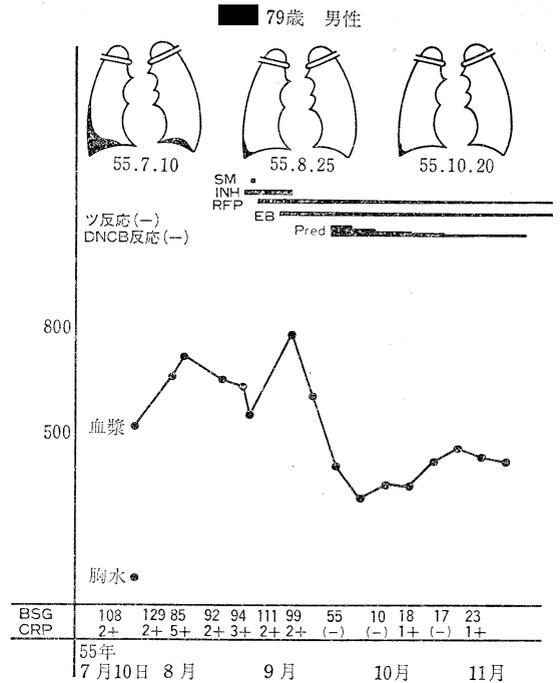


図 5 症例：ステロイド治療が効果を呈した結核性胸膜炎における血漿 Fbg 値の推移

現症：身長 143 cm，体重 41 kg，体温 36.3℃，脈拍 80回/分，呼吸数16回/分，血圧140/80，頸部リンパ節触知せず，右側胸部濁音，呼吸音は右肺下野減弱。

検査成績：白血球数 4,100，桿状核 4%，分葉核 50%，好酸球 4%，単球 10%，リンパ球 29%，好塩基球 3%，赤沈1時間値 108 mm，CRP 2+，血漿 Fbg 522 mg/dl，喀痰および胸水の結核菌陰性，胸膜生検にて結核結節を認める。ツ反応(+)，DNCB 反応(-)。

入院後経過：胸膜生検にて確診後、抗結核薬による治療を開始したが、血漿 Fbg は次第に上昇し、786 mg/dl までに達し、赤沈も 111 mm と改善を認めないため、プレドニン 30 mg を投与したところ、血漿 Fbg 値は著明に改善し、3ヵ月後に胸膜癒着も軽度残したのみで治癒した。なお SM は発熱、INH は痒感出現したため途中で中止し、EB、RFP を併用している。

要約：血性胸水で発見され、悪性腫瘍を疑われたが、胸膜生検により結核性胸膜炎と診断された特異な症例である。この症例の経験から、結核性胸膜炎患者で、血漿 Fbg 値の高値が持続する場合、ステロイド剤の投与は胸膜癒着を軽減し、血漿 Fbg 値を正常化するのに効果的であると考えられる。なお本研究の対象20例中6例は抗結核薬とステロイド剤の併用を行なつたが、Fbg 高値例は4例で有効であつたと考えられた。

4. 考 察

血漿 Fbg については、1924年に先天性無 Fbg 血症が注目されて以来、免疫学的方法など測定法が改良されてきたが、結核性胸膜炎の血漿 Fbg に関する記載は未だみられない。我々は結核性胸膜炎患者で、血漿 Fbg が高値を示し、治療後も強い胸膜癒着を残した1症例を経験し、今回、結核性胸膜炎患者において、血漿および胸水 Fbg 値と胸膜癒着との関係について検討を行なった。血漿 Fbg 値は20例中14例、70%に上昇がみられた。胸膜癒着は20例中11例、55%に認められた。胸膜癒着例では11例中10例に血漿 Fbg の上昇を認め、特に 800 mg/dl 以上の高値を示した2例では、胸膜癒着は高度であった。炎症に関する chemical mediator として凝固系は、他の線溶系、キニン系とともに重要である⁷⁾。なかでも Fbg は凝固過程の最終段階で、特に重要な位置を占めている。結核性胸膜炎で、しばしば認められる排液後の胸水のフィブリン析出は、胸水の“凝固”といえることができる。その意味において血漿 Fbg の上昇は、胸水の凝固性を反映したものであり、高値を示すほど、強い胸膜癒着を残すことが推測される。結核性胸膜炎では、赤沈の促進が著明で、激しい場合には 100 mm 以上に達し、漿膜の炎症に特徴的所見であると、古くから記載されている²⁾。田中³⁾ は本症にけおる赤沈促進現象の二相性を詳細に観察し、第1の極期は滲出機転に伴い、第2の極期は滲出液の吸収機転に伴うことを指摘している。

従来、胸膜炎の凝固系に関する研究は、胸水にのみ限られていた^{4)~7)}。本邦では、玉田ら⁸⁾ が1976年に、凝固性胸水と非凝固性胸水、合計31例について、胸水中 Fbg 値を比較検討し、凝固性胸水で有意に高かつたとし、更に肝臓形成群では非肝臓形成群に比べ、胸水中 Fbg 値が高い例が多かつたが、有意差は認められなかつたとしている。また人見⁹⁾ らは、結核性胸水13例では癌性胸水22例に比べて凝固性が高く、線溶活性は低いと報告している。私共の成績では、結核性胸膜炎で、胸水中 Fbg は血漿 Fbg よりかなり低値を示した。更に癒着を残した例と、残さなかつた例との胸水中の Fbg 値は、特に差を認めなかつた。したがって結核性胸膜炎後の胸膜癒着予測の指標として、血漿 Fbg 値の方が胸水 Fbg 値より明らかである。Good ら¹⁰⁾ が、家兎の実験的胸膜炎において、胸水中 Fbg を経時的に測定し、注入後 24 時間で最高値に達すること、更にテレピン油の胸腔内 2 回注入群では、全例癒着を示すことを報告した。

結核性胸膜炎における後遺症としての胸膜癒着は頻度が高く、高度で肝臓形成とよばれるものでは、呼吸障害を起こすことがある。このような胸膜癒着を軽減する目的で、昭和30年頃から^{11)~13)} 結核性胸膜炎の治療として、抗結核薬とステロイド剤の併用がすすめられてきた。今

回の成績で結核性胸膜炎の程度の指標として、血漿 Fbg が有用であることが判明したが、症例 2 で示したように、血漿 Fbg 高値が続く場合には、後遺症を軽減する目的で、ステロイド剤の併用が適応と考えられる。したがって結核性胸膜炎において、血漿 Fbg の測定は胸水の予後判定およびステロイド治療の適応に有用であり、操作が簡易かつ迅速に行なえるので、日常検査および緊急検査に適していると考える。

5. 結 語

結核性胸膜炎患者20例について、凝固系の指標としての Fbg を、血漿および胸水で測定し、胸部 X 線所見の予後と対比して、次のごとき成績を得た。

- 1) 血漿 Fbg 値は20例中14例、70%に上昇がみられた。Fbg 値の上昇は赤沈、CRP の強さと有意な相関がみられた。
 - 2) 胸膜癒着は20例中11例、55%に認められた。
 - 3) 胸膜癒着例では11例中10例に血漿 Fbg の上昇を認め、特に 800 mg/dl 以上の高値を示した例では、胸膜癒着は高度であった。
 - 4) 血漿 Fbg が高値を示した14例において、正常値に回復するまでの期間をみると、癒着を残した10例では、1カ月から6カ月間を要したが、癒着を残さずに消失した4例では12日以内であった。
 - 5) 胸水中 Fbg の平均値は 66.7 mg/dl で、全例血漿 Fbg より低値であった。癒着を残したものと残さなかつたものとの間には、胸水中 Fbg 値は特に差を認めなかつた。
 - 6) 血漿および胸水 Fbg 値は、有意の相関を認めた。
- 以上、結核性胸膜炎患者における血漿 Fbg 測定は、炎症の程度の有力な指標であり、胸膜癒着の予後判定、およびステロイド治療の適応に極めて有用である。

本論文の要旨は第55回日本結核病学会総会にて発表した。

謝辞 奈良県立医科大学血液検査室一同に感謝いたします。

文 献

- 1) 田中健蔵他: 血管内凝固症候群と肺, 日胸, 39: 1003, 1980.
- 2) 北 鍊平・島村喜久治: 結核症候学, 保健同人社, p. 44, 1952.
- 3) 田中 哲: 結核性滲出性肋膜炎に於ける赤血球沈降速度に関する臨床統計的研究, 結核, 25: 623, 1951; 26: 126, 1951; 26: 206, 1951.
- 4) Widstrom, O. et al.: Fibrinogen, fibrin (ogen) degradation products and fibrinopeptide A in pleural effusions. High turnover of fibrinogen in pleurisy, Scand. J. Resp. Dis., 59: 210, 1978.

- 5) Frederick, L. G. et al.: In vitro pleural fluid clottability and fibrinogen content, *Respiration*, 33: 396, 1976.
- 6) Frederick, L. G. et al.: Coagulation factors and fibrinogen in pleural effusions, *Chest*, 68: 205, 1975.
- 7) Hirsh, A. et al.: Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases, *Thorax*, 34: 106, 1979.
- 8) 玉田二郎他: 胸水の凝固線溶系を中心とした胸水貯留症例の検討, *日胸疾会誌*, 14(増): 98, 1976.
- 9) 人見滋樹: 胸水の鑑別, *肺と心*, 25: 65, 1978.
- 10) Good, J. T. et al.: Clotting and fibrinolytic activity of pleural fluid in a model of pleural adhesions, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118: 903, 1978.
- 11) 篠原研三: 結核性疾患に対する副腎皮質ホルモン療法, *日本医師会雑誌*, 37: 157, 1937.
- 12) 砂原茂一: 結核性疾患の下垂体副腎皮質系ホルモン療法適応, 治療成績及びその意味づけについて, *最新医学*, 13: 39, 1938.
- 13) 小林六郎: 結核性肋膜炎に対する抗結核剤と副腎皮質ステロイドとの併用の効果, *医療*, 25: 55, 1971.