

原 著

結核性胸膜炎の治療中に新しく肺内病変が出現した2例

小橋吉博・安達倫文
木村丹・松島敏春

川崎医科大学附属川崎病院内科(Ⅱ)

受付 平成2年6月18日

TWO CASES WITH APPEARANCE OF A NEW INTRAPULMONARY
LESION DURING ANTITUBERCULOUS CHEMOTHERAPY
FOR TUBERCULOUS PLEURITISYoshihiro KOBASHI*, Michifumi ADACHI
Makoto KIMURA and Toshiharu MATSUSHIMA

(Received for publication June 18, 1990)

We encountered two cases of infected primary complex in which a new intrapulmonary lesion appeared during antituberculous chemotherapy with RFP and INH. These were from 19 cases of tuberculous pleuritis which we treated in the past seven years. In the first case, the intrapulmonary lesion appeared 1 month after the initiation of antituberculous chemotherapy and disappeared at 4 months when the same chemotherapy was continued. In the second case, the lesion appeared 4 months after antituberculous chemotherapy was begun and disappeared at 13 months in the same manner. No particular abnormalities in clinical symptoms or laboratory findings were observed when the new intrapulmonary lesion appeared. In neither case had the lesion been hidden behind pleural effusion. The following causes were been thought to be responsible for the phenomenon rather than the so called initial reversible roentgenographic progression; In the first case, steroid therapy had been used for a short time, and in the other case, dose of antituberculous drugs had been reduced due to a drug allergy.

Key words: Antituberculous drugs, Tuberculous pleuritis, Initial reversible roentgenographic progression

キーワード: 抗結核薬, 結核性胸膜炎, 初期悪化

はじめに

RFPを含む強力な抗結核薬が出現する以前には, 初期結核としての結核性胸膜炎に引き続いて肺内病変が出

現してくる場合が存在していた。初回強化化学療法が行われるようになった後では, 強力な治療による初期悪化, すなわち排菌の減少, 陰性化にもかかわらず, 治療後1~2カ月後の肺野病変の悪化, 新しい胸水貯留やリンパ

* From the Department of Medicine, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School 2-1-80 Nakasange, Okayama 700 Japan.

節腫大という形で悪化が数多く報告^{1)~6)}されるようになった。

今回私どもは、最近7年間に経験した結核性胸膜炎19例の主にINF, RFP, SMによる初回強化化学療法中に、新たに肺内病変が出現し、漸次増大、同療法を継続したところ、数カ月後には吸収された2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 20歳, 男性

主訴は発熱, 咳嗽, 喀痰であり, 既往歴, 家族歴では特記すべきことはなく, ツ反歴も不明であった。現病歴では, 昭和58年1月末から発熱, 咳嗽, 喀痰を認めていたが, 1週間で自然軽快。3月26日に39°Cの発熱, 頭痛, 左頸部リンパ節腫脹出現し, 近医受診。投薬にて様子をみていたが, 4月中旬から39°Cの発熱, 咽頭痛, 全身倦怠感が強まり, 強い咳嗽, 体重減少も伴うようになったため5月30日当科紹介入院となった。

入院時理学的には体温39.8°C, 咽頭扁桃に発赤および腫脹がみられ, 肺で右第4肋骨以下に濁音, 呼吸音減弱をみた。しかし, 頸部リンパ節は触知しえなかった。

入院時胸部X線正面像(図1)では, 右胸水貯留を認めるのみで肺野には特に異常所見はみられなかった。

入院時の主な検査成績を表1に示したが, 白血球数は左方移動はあるものの増加は認められなかった。しかし, CRP(卅)と炎症所見はみられておりツ反は陽性であった。また喀痰, 胃液中の結核菌検査はいずれも陰性であった。胸水は滲出性でリンパ球を主体とした細胞増多があり, ADA 97.1 IU/lと上昇がみられた。したがって結核菌は証明しえなかったものの結核性胸膜炎と診断し, INH, RFP, SMの抗結核薬連日投与を開始した。また, 発熱, 胸痛の自覚症状も強かったため Predo-

表1 入院時検査成績(症例1)

Peripheral blood	Serology
RBC 469×10 ⁴ /mm ³	CRP (卅)
Hb 13.2 g/dl	RA (-)
Ht 39.5 %	ASLO×60
WBC 6700/mm ³	ESR 15 mm/hr
N.Band 17 %	PPD $\frac{5 \times 5}{12 \times 12}$
N.Seg 41 %	Sputum
Lym 26 %	Bacteria: H.influenzae(+)
Eosino 0 %	AFB: Smear negative
Platelet 26.5×10 ⁴ /mm ³	Culture negative
Blood chemistry	Cytology: class I
T.P. 7.2 g/dl	Pleural effusion
ALP 21 IU/l	Spec. gravity 1036
Cho 148 mg/dl	Rivalta (+)
Bil(T) 0.6 mg/dl	Cell: RBC 多数/HPF
GPT 16 IU/l	WBC 多数/HPF
GOT 16 IU/l	(almost lymphocyte)
Crn 0.7 mg/dl	LDH 651 IU/l
BUN 14 mg/dl	ADA 97.1 U/l
	AFB: Smear negative
	Culture negative
	Cytology: class I

nineの短期併用も同時に行った。

ところが, 治療開始1カ月後で自覚症状がみられなくなった時点から, 右中肺野に陰影が出現。抗結核療法を継続するも治療開始2カ月後には径2 cm大に増大した。その際の胸部X線正面像を図2に示した。

また, 胸部正面および側面断層像(図3-a, b)では notch や spicula を有しており肺癌や他の炎症性肉

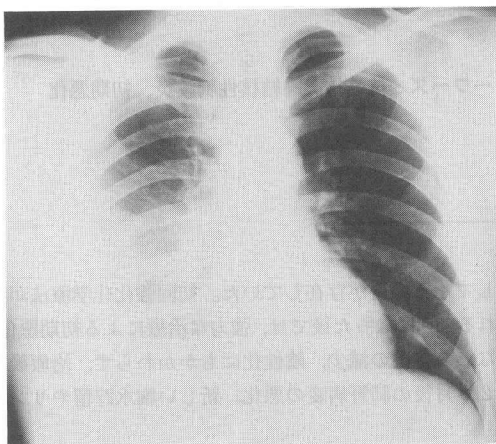


図1 入院時胸部X線正面像(症例1)

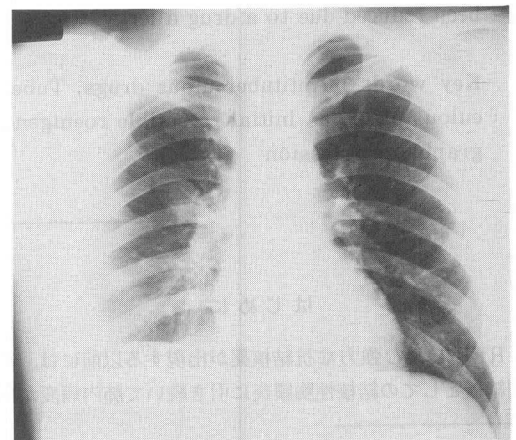


図2 肺内陰影最大時の胸部X線正面像(症例1)



図3-a 肺内陰影最大時の胸部正面断層像
(症例1)

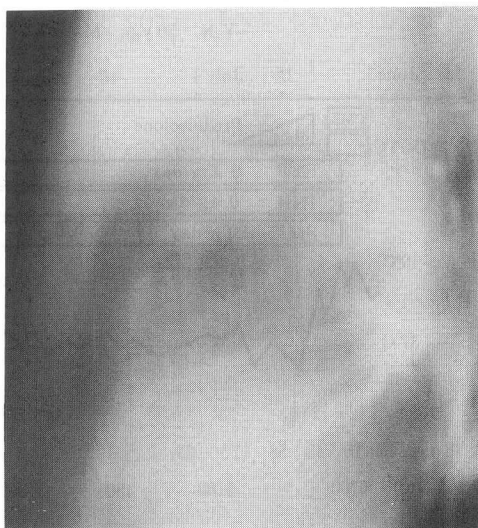


図3-b 肺内陰影最大時の胸部側面断層像
(症例1)

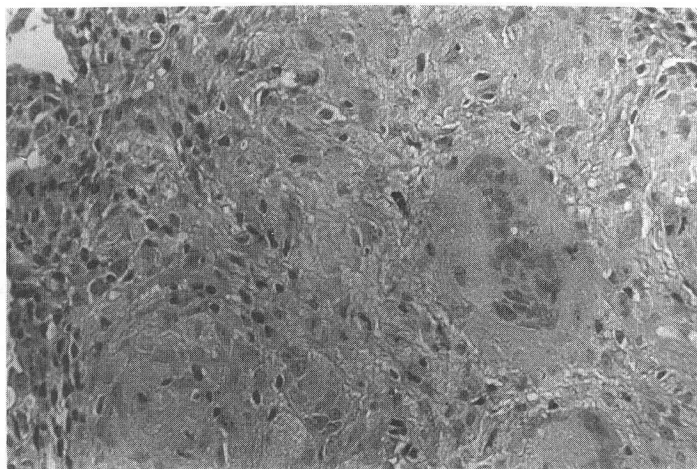


図4 気管支鏡下肺生検組織像
(H. E. 染色 ×200)

芽腫も否定できなかったので、8月7日気管支鏡下肺生検を行った。その結果、図4に示すように組織学的に乾酪壊死を伴った類上皮細胞肉芽腫を認め、抗酸菌染色にて結核菌も認められたことから、結核腫と診断した。

抗結核療法は変更することなく継続し、治療開始4か月後の胸部X線正面像では右中肺野の結節影は消失していた。以上の臨床経過をまとめて図5に示した。新たに肺内病変が出現した際にも、臨床症状および検査所見において特に異常は認められなかった。

症例2: 41歳、女性、看護婦

主訴は発熱、咳嗽、喀痰であり、既往歴に特記すべき

ことはなかった。家族歴としては同居していた義父が発症の8カ月前に肺結核で死亡していた。現病歴は、昭和63年7月23日微熱、咳嗽、咽頭痛出現。近医受診し、症状は軽快したものの持続し、8月7日には38°Cの発熱もみられるようになったため当科受診し同日入院となった。

入院時理学的には体温37.6°C、右肩甲下部にて呼吸音減弱、濁音が認められたが、その他には特記すべき所見はみられなかった。

入院時胸部X線正面像(図6)では、左胸水貯留を認めるのみで肺野には特に異常所見はみられなかった。

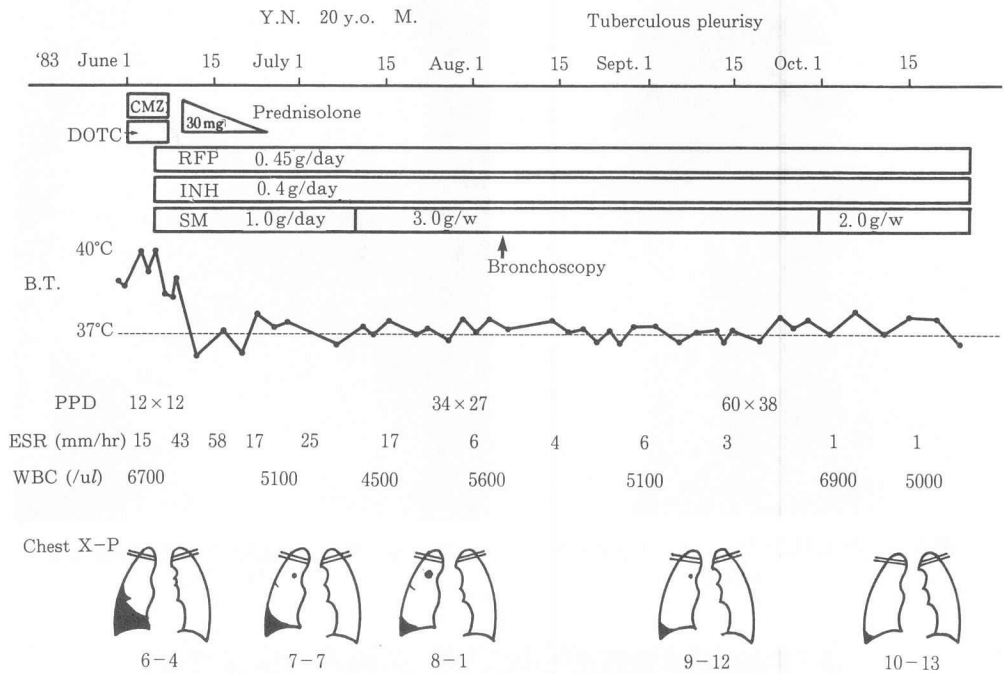


図5 臨床経過 (症例1)

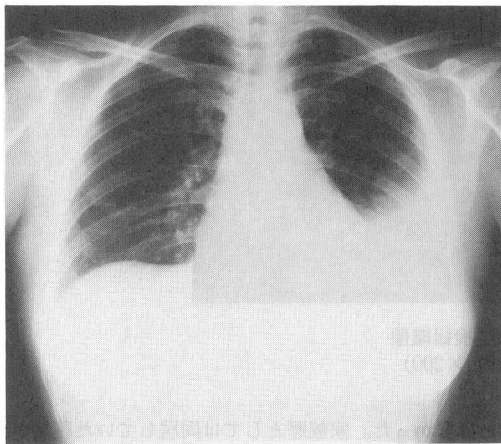


図6 入院時胸部X線正面像 (症例2)

入院時の主な検査成績を表2に示した。白血球増多はないものの軽度の炎症所見があり、ツ反は陽性であった。喀痰の結核菌検査は塗抹、培養とも陰性であったが、胸水は滲出性であり、リンパ球優位の白血球増多がみられ、ADAは72.5 U/lと上昇しており、後で結核菌培養陽性の結果がえられている。

以上の諸検査成績から結核性胸膜炎と診断し、INH,

表2 入院時検査成績 (症例2)

Peripheral blood	Serology
RBC $385 \times 10^4 / \text{mm}^3$	CRP 1.37 mg/dl
Hb 13.0 g/dl	RA (-)
Ht 37.6 %	ASLO 70.47 U/ml
WBC $5600 / \text{mm}^3$	ESR 42 mm/hr
N.Band 2 %	PPD $\frac{7 \times 10}{14 \times 16}$
N.Seg 68 %	Sputum
Lym 20 %	Bacteria: N.F.
Eosino 0 %	AFB: Smear negative
Platelet $29.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Culture negative
Blood chemistry	Cytology: Class I
T.P. 7.8 g/dl	Pleural effusion
ALP 120 IU/l	Spec. gravity 1036
Cho 136 mg/dl	Protein 5.9 g/dl
Bil(T) 0.4 mg/dl	Rivalta (+)
GPT 11 IU/l	LDH 655 IU/l
GOT 22 IU/l	Cell: RBC 多数/HPF
C rn 0.6 mg/dl	WBC 多数/HPF
BUN 18 mg/dl	(Lym 52%, Neut 23%)
	ADA 72.5 U/l
	AFB: Culture positive

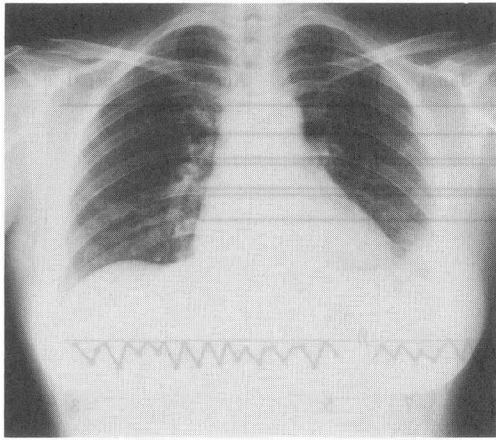


図7 胸水減少時の胸部X線正面像 (症例2)

RFP, SMによる抗結核療法を開始した。

治療開始2日後からRFP, SMによると思われる副作用、消化器症状、平衡障害、発熱が出現してきた。したがって抗結核薬を減量し、副作用も消失したため同療法を継続していた。左胸水は徐々に減少し消失した(図7)が、治療開始4カ月後から左S⁹に径2cm大の淡い円形陰影が出現した(図8-a, b)。この際にも臨床症状および検査所見には特に異常は認められなかった。

前症例と同様に抗結核療法を継続していたところ、同部位の円形陰影は徐々に縮小し、治療開始13カ月後には消失した。同症例の臨床経過をまとめて図9に示した。

考 察

肺結核患者に対し、強力な化学療法剤、特にRFPを

含む治療を行った場合、治療開始後3カ月頃までに、胸部X線所見で肺野病変の拡大、新しい肺野病変の出現、胸水の出現、肺門リンパ節腫大などが出現することがあり、この現象は強力な化学療法による初期悪化として注目されてきた。その頻度は著者によって異なるが、3.3~11.1%^{1)~4)}といわれている。初期悪化の機序としては、

①たまたま悪化しつつあった時に化学療法が開始されていたため抑制できなかった場合

②化学療法の副作用としての薬剤アレルギー

③強力な化学療法により結核菌が急激に大量に死滅するため、その菌体成分にたいするアレルギー反応として起こる場合

などが考えられているが、最後にあげた③のアレルギーの関与が支持されている¹⁾⁵⁾。

今回私どもは、結核に対する強力化学療法が開始されて以来、初感染としての結核性胸膜炎に対し、初回強化化学療法中に新たな肺内病変が出現し、1~2カ月後に増大、4~9カ月後でほぼ消失したという2症例を経験した。2症例とも肺内病変は胸水貯留に隠れていたわけではない。

第1例目は経気管支肺生検にて結核菌を含む類上皮細胞肉芽腫を証明しステロイドを対症療法として使用していたため、当初胸部X線上とらえきれなかった肺内病変が増大し出現してきたものと考えた。結核に対するステロイドの影響については賛否両論があり⁷⁾⁸⁾、結核病巣へのマクロファージの集積の抑制から、遅延型アレルギーが低下してくること、かつマクロファージ内で殺菌作用を有すると推測されるlysosomal酵素活性の低下を生じることにより、悪化をきたしてくる、ということ

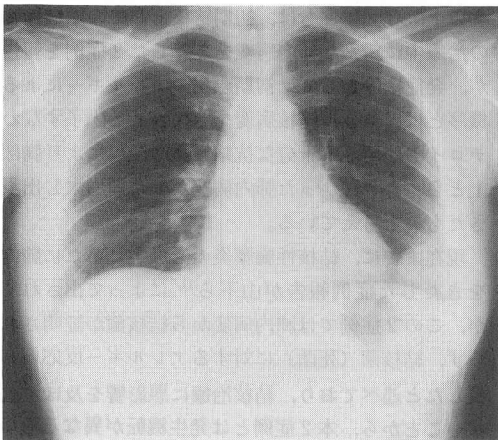


図8-a 肺内陰影出現時の胸部X線正面像 (症例2)

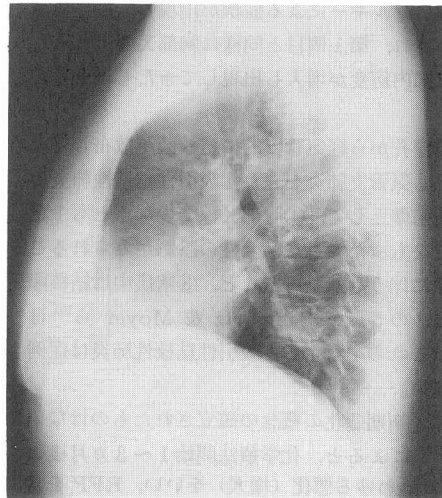


図8-b 肺内陰影出現時の胸部X線側面像 (症例2)

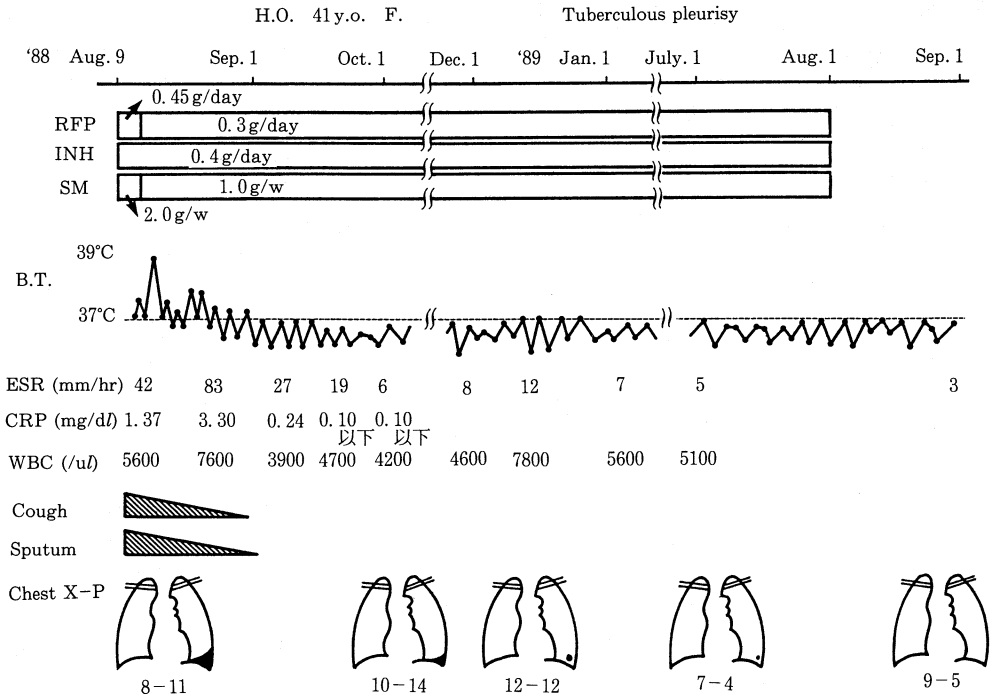


図9 臨床経過 (症例2)

実験的に証明しているものもあれば、逆に Jenkins の報告⁹⁾では、結核の中でも早期の胸膜炎や腹膜炎で発熱、胸痛などの症状があるものはステロイド治療の適応であるといっており、これらを考え合わせるとステロイド剤の使用及びその用量、適応は今後とも研究を重ねていく必要がある。

第2例目は、INH, RFP, SMによる強化化学療法開始直後に薬物アレルギーによる症状が出現し、投与量減量を余儀なくされ、第1例目と同様に胸部X線上とらえきれなかった肺内病変が増大し出現してきたものと考えた。

リンパ節の穿孔から経気管支的に結核菌が散布し、大葉性肺炎ないし気管支肺炎をきたす吸引性結核性肺炎の概念は、診断基準として、①胸部X線で少なくとも1葉以上の拡がりをもった大きな癒合性の陰影がみられること、②中毒症に伴う高熱があること、③喀痰中に結核菌を認めること、の3点を Schwartz & Moyer ら¹⁰⁾はあげている。これらを考えると吸引性結核性肺炎は症例には合致しない。

現在までに、初期悪化の概念の確立されたものはないが、浦上ら¹²⁾によると、化学療法開始1~3カ月後の胸部X線像のいわゆる悪化(増大)をいい、RFPを含む初回強化化学療法施行例で、治療前菌陽性で使用薬に感性で、結核治療に悪影響を及ぼす因子がなく、同じ化

療剤の使用で菌が順調に減少するか消失をみ、胸部X線像もその3~6カ月後に改善をみるものとされている。

今回報告した2症例は、第1例目がステロイドの使用、第2例目が薬物アレルギーによる投与量減量という結核治療に悪影響を及ぼす因子を2症例とも有していた。このことから考え、従来の初期悪化とも考えにくく、さらに、新たな肺内病変出現時排菌は伴っておらず、臨床症状、検査所見の悪化も2症例ともほとんどみられなかったことから、真の悪化ともいえない。

以上、今回私どもは、初期結核としての結核性胸膜炎の治療中に新たな肺内病変をきたした2症例を報告したが、発症機序としては初期悪化のアレルギーによる成立機序とは異なり、結核病変を悪化させる因子すなわちステロイド使用、不十分な抗結核薬の投与により胸部X線上とらえきれなかった肺内病変が一時期増大し出現してきたものと考えている。

現在までに、結核性胸膜炎の治療中に新たに肺内病変をきたした症例報告が山下ら¹¹⁾によって出されているが、この2症例では肺内病変から結核菌が証明されておらず、結核菌(死菌)に対するアレルギー反応として出現したと述べており、結核治療に悪影響を及ぼす因子もないことから、本2症例とは発生機転が異なるものと考えられる。

(本論文の要旨は第65回日本結核病学会総会にて発表し

た。)

文 献

- 1) 浦上栄一, 三井美澄, 長沢誠司他: 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, 37 : 882~893, 1978.
- 2) 浦上栄一: 3. 鑑別診断 a) 初期悪化, シンポ. 結核の悪化, 結核, 57 : 554~548, 1982.
- 3) 山本正彦他: 要望課題, 強力化学療法による初期悪化, 結核, 56 : 196~199, 1981.
- 4) 佐藤 博, 大泉耕太郎, 本宮雅吉他: 強力化学療法に伴う胸部X線像の悪化例について, 結核, 57 : 425~427, 1982.
- 5) 島村喜久治: RFPによる肺結核初回治療時にみられる初期悪化, 日胸, 38 : 944~949, 1979.
- 6) 有松清一郎, 三井美澄, 橋本信一他: 肺結核化学療法中に発生した湿性肋膜炎, 特に其発生機転の考察, 結核の臨床, 3 : 542~546, 1955.
- 7) Busay, J. F., Fenger, E. P. K., Hepper, N. G. et al. : Adrenal corticosteroids and tuberculosis—A statement by the committee on therapy, Am Rev Respir Dis, 97 : 484-485, 1968.
- 8) 志摩 清, 福田安嗣, 安藤正幸他: ステロイドの結核感染防御機構に関する基礎的ならびに臨床的研究, 結核, 50 : 9~16, 1975.
- 9) Jenkins, D. E. : Clinical Tuberculosis, Pfuetze, K. H. & Radner, D. B., Ed. Thomas, Springfield, p. 214, 1966.
- 10) Schwartz, W. S., Moyer, E. E. : The management of massive tuberculous pneumonia ; therapeutic review of 75 cases, Am Rev Tuberc, 64 : 41-49, 1951.
- 11) 山下陽子, 赤川志のぶ, 橋 俊一他: 結核性胸膜炎の治療中, 胸水消失後に肺内結核腫を形成した2症例, 日胸, 49 : 207~212, 1990.