

症例報告

結核性胸膜炎治療中に出現した好酸球浸潤を伴う
肺内腫瘤病変の1例

齋藤雄二・佐々木文彦
石崎武志・宮保進

福井医科大学第3内科

塩崎晃平・金森一紀

福井循環器病院呼吸器科

北川正信

富山医科薬科大学第1病理

受付 平成4年12月17日

THE APPEARANCE AND ENLARGEMENT OF LOCALIZED PULMONARY
GRANULOMA WITH EOSINOPHILIC INFILTRATION DURING
TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Yuji SAITOH*, Fumihiko SASAKI, Takeshi ISHIZAKI, Susumu MIYABO,
Kouhei SHIOZAKI, Kazuki KANAMORI
and Masanobu KITAGAWA

(Received for publication December 17, 1992)

A pulmonary tumorous shadow appeared and enlarged in a 25 years-old male patient undergoing intensive chemotherapy for tuberculosis. The chest X-rays taken on admission revealed effused pleura in the right lung and nodular shadows in the upper area of the right lung. After 40 days of using isoniazid (INH), rifampicin (RFP) and streptomycin (SM), a homogeneous opacity, not previously observed, appeared in the middle area of the right lung (S⁵). Microscopic examination of the tissues obtained during a transbronchial lung biopsy disclosed epithelioid cell granulomas with marked eosinophilic infiltration.

The presense of eosinophilic infiltration due to the admission of antituberculosis agents was disregarded because no change was observed in the new granulomatous shadows during the drug challenge tests and the lymphocyte stimulation test to INH, RFP and SM was negative.

Transient aggravation during the initial phase of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, such as in this case, is suspected cause by some eosinophilic allergic-induced

* From the Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Matsuoka-cho, Fukui 910-11 Japan.

mechanisms, against bacillary components.

Key words : Tuberculous pleurisy, Intensive chemotherapy, Transient initial aggravation during chemotherapy, Eosinophilic infiltration

キーワード : 結核性胸膜炎, 強化療法, 初期悪化, 好酸球浸潤

はじめに

肺結核および結核性胸膜炎の初回治療においてRFPを含む強化化学療法が現在、結核治療の主流となっている。一方、このような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、治療開始1～2カ月後の肺野病変の悪化、新しい胸水貯留やリンパ節腫大という形での悪化が数多く報告されるようになった¹⁾⁷⁾。しかし初期悪化の発症機序については、いまだ推測の域を出ていないのが現状である。

今回われわれは、結核性胸膜炎に対するRFP, INH, 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、経気管支肺生検にて好酸球浸潤を伴う肺内腫瘤病変が認められた1例を経験したので報告する。

症例 : 25歳, 男性

主訴 : 右胸痛, 咳嗽

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1991年11月20日頃より咳嗽, 右胸痛および37°C台の発熱を自覚し近医受診。胸部レントゲン写真にて右側胸水貯留を認めたため11月27日当院紹介, 入院となった。

喫煙歴 : 20本/日, 粉塵職業歴などに特記すべきことはなかった。

入院時現症 : 体温 37.2°C, 血圧 150/86 mmHg, 脈拍 84/分 (整), 呼吸回数 16/分, 意識清明, 四肢チアノーゼなし。右下肺野の呼吸音減弱を認めたがラ音聴取せず, 心音は正常であった。腹部および神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時胸部X線写真 (図1) では, 右下肺野に中等量の胸水を認め, 右上葉に結核腫と思われる結節陰影が認められた。

入院時検査所見 (表) では, CRP 3.1 および赤沈 30 mm と中等度の炎症所見を認めたが, ツ反は陰性であり他の検査所見に異常は認められなかった。また喀痰の結核菌検査は陰性であった。胸水は滲出性で ADA 57.9 と高値を示し, リンパ球を主体とした細胞増多が認められた。結核性胸膜炎を疑い胸膜生検を行ったところ, 抗

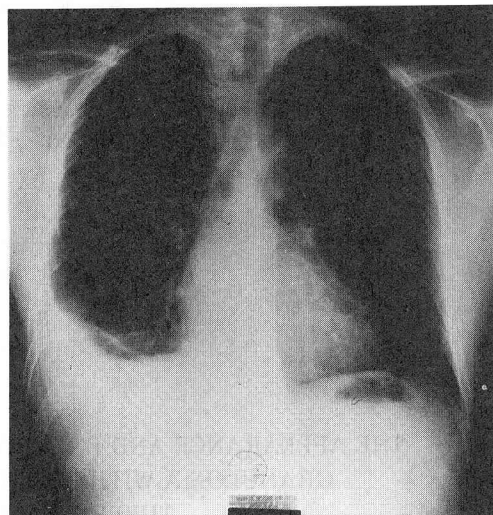


図1 入院時胸部X線写真。右側胸水および右上肺野に結節陰影が認められる。

酸菌は認められないものの組織学的に乾酪壊死と多核巨細胞を伴う結核性肉芽腫が認められた (図2)。

そこで結核性胸膜炎を主徴とする肺結核として1日当たりイソニアジド 0.5 g, リファンピシン 450 mg の経口投与, ストレプトマイシン 1.0 g の筋注を開始した。以後発熱, 胸痛は認められなくなり, CRP も陰性化し

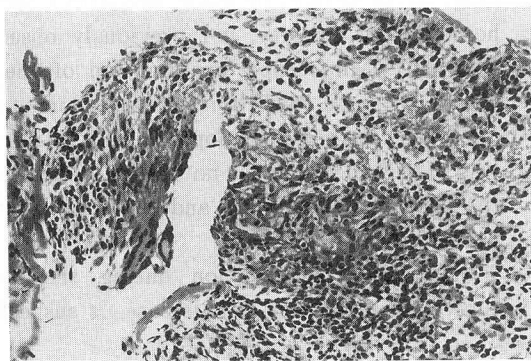


図2 胸膜生検像。ラングハンス巨細胞を含む結核性肉芽腫が認められる。(HE × 50)

表 入院時検査所見

| Blood | | Biochemical examination | |
|-------------------------|---------------------------------------|--|-------------|
| WBC | 8900 /mm ³ | Na | 140 mEq/l |
| St | 4% | K | 4.2 mEq/l |
| Seg | 73% | Cl | 102 mEq/l |
| Ly | 18% | BUN | 8.0 mg/dl |
| Eo | 5% | Cre | 1.13 mg/dl |
| RBC | 488 ×10 ⁴ /mm ³ | GOT | 9 U/L |
| Hb | 14.3 g/dl | GPT | 15 U/L |
| Ht | 42.2 % | LDH | 320 U/L |
| Plt | 31.5×10 ⁴ /mm ³ | CK | 58 U/L |
| Serological examination | | ALP | 204 U/L |
| CRP | 3.1 mg/dl | γ-GTP | 19 U/L |
| ESR | 30(1hr) mm | ChE | 266 U/L |
| PPD | 8×8 mm | T-Bil | 0.32 mg/dl |
| Pleural Effusion | | TP | 6.9 g/dl |
| color | yellow | A/G | 1.02 |
| S.G. | 1.035 | Tch | 138 mg/dl |
| Rivalta. R | (+) | TG | 90 mg/dl |
| protein | 4.2 g/dl | Arterial Blood Gas | |
| glucose | 64 mg/dl | pH | 7.404 |
| LDH | 998 I.U. | PaO ₂ | 86.5 Torr |
| ADA | 57.9 U/L | PaCO ₂ | 45.7 Torr |
| Cell | 6800/mm ³ | HCO ₃ ⁻ | 28.2 mmol/l |
| Macrophage | 38.1 % | BE | 3.2 mmol/l |
| Lymphocyte | 39 % | O ₂ Sat | 96.4 % |
| Eosinophil | 5.9 % | IgE(RIST) | 85 I.U./L |
| Neutrophil | 16.9 % | RAST | |
| cytology | class 1 | H.D., D.P., D.F., Aspergillus : negative | |
| Spirogram | | | |
| VC | 4260 ml | | |
| %VC | 97.9 % | | |
| FVC | 4280 ml | | |
| FEV _{1.0} | 3900 ml | | |
| FEV _{1.0} % | 91.12 % | | |

胸部レントゲン写真上胸水の減少、消失が認められた(図3)。

しかし入院後約40日目に症状および血液検査上、炎症所見の悪化を認めないものの、胸部レントゲン写真上右中肺野に腫瘤状陰影が出現した(図4)。また胸部CTにても右S⁵領域に胸膜に接して腫瘤状陰影が認められた(図5)。

そこで肺結核の新病巣の出現もしくは治療中の初期悪化を想定し、気管支鏡にて経気管支肺生検(TBLB)および気管支肺胞洗浄(BAL)を行った。右B⁵よりのBAL所見上、細胞分画、リンパ球サブセット共に異常を認めず、抗酸菌培養にても抗酸菌を認めなかった。TBLBにおける病理所見では肺胞、肺胞道壁あるいは

肺動脈枝の外膜に軽い浮腫と単球、小円形細胞の浸潤があり、不均一な分布ながら多数の好酸球が混在していた。また、気道末端における線維素性滲出とその器質化過程が認められ、小さな類上皮細胞肉芽腫を疑わせる所見もあった。肺胞壁外の結合織には小さなリンパ濾胞の形成も認められた(図6~8)。

そこでまず薬剤による可能性を考え、全薬剤を中止し2週間の経過観察をしたが、胸部レントゲン写真上変化が認められず、薬剤中止中に試みた再度の経気管支肺生検においても好酸球の浸潤の程度に変化はなかった。また使用薬剤におけるリンパ球刺激試験はすべて陰性であった、イソニアジド0.1g、リファンピシン150mg、ストレプトマイシン1.0gにて再投与試験を行ったが、症

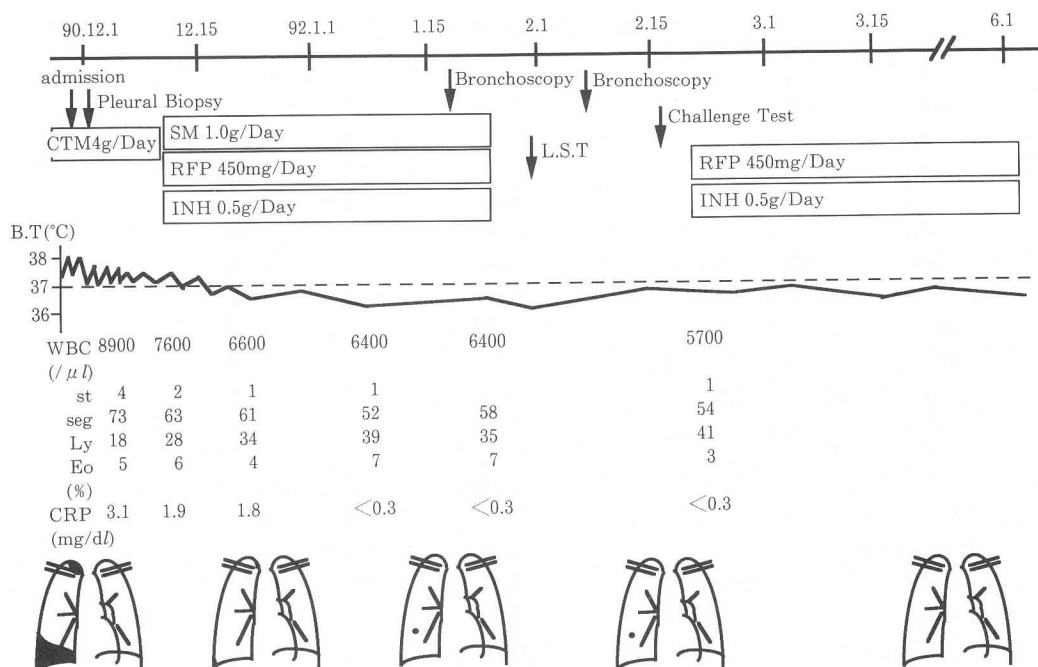


図3 臨床経過

状、レントゲン写真および血液検査にても増悪を認めず、2/19よりイソニアジド 0.5g、リファンピシ 450mg の経口投与を再開し以後外来にて経過観察した。5/26 のレントゲン写真では右中葉の腫瘤状陰影は消失していた (図9)。

考 察

肺結核患者に対し、強力な化学療法剤、特に RFP を

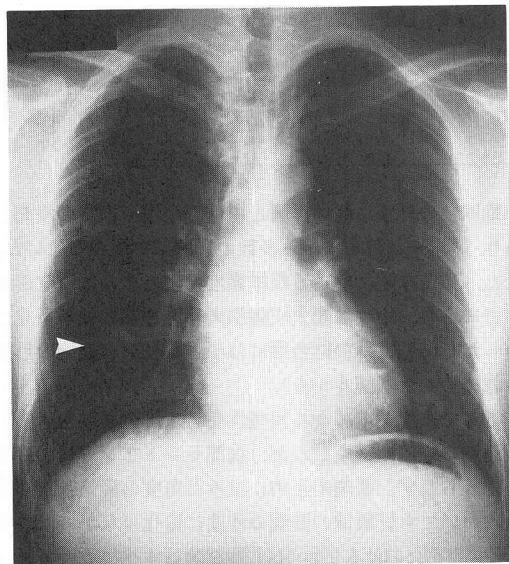


図4 入院40日後の胸部X線写真。右中肺野 (S⁵) に腫瘤状陰影が認められる。

含む治療を行った場合、治療開始後3カ月頃までに胸部レントゲン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、肺門リンパ節の腫大などのあることがあり、強力な化学療法による初期悪化として注目されている¹⁾⁻⁷⁾。その頻度は3.3~11.1%といわれており¹⁰⁾¹⁰⁾、その機序として第一に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病巣拡大を抑制できなかった場合、第二に化学療法の副作用としての薬物アレルギー、最後に微量の生菌や死菌およびその菌体成分、融解排除されつつある乾酪壊死物質の吸引に対するアレルギー反応として起こる場合が考えられている。しかし、今回の症例では、抗結核剤の投与により胸水は速やかに消失し炎症反応も改善している (その後も増悪を認めていない) ことより、結核症の活動性を薬剤で抑制できなかったとは考えにくい。また現在までにストレプトマイシン、イソニアジドによる好酸球性肺炎は報告されているが⁸⁾、今回の症例では、薬剤リンパ球刺激試験は陰性であり、休薬および再投与試験にても陰影に変化がないことより薬剤性好酸球性肺炎の可能性は低いと思われる。したがって今回の症例では、微量の生菌や死菌およびその菌体成分、融解排除されつつある乾酪壊死物質の吸引に対するアレルギー反応として好酸球の浸潤がみられたものと考えられた。

草野ら¹¹⁾は、初期悪化を生じ経気管支肺生検が行われた5例のうち4例までの組織所見が乾酪壊死を伴う結核結節で、1例のみが乾酪化の少ない類上皮細胞肉芽腫であったと報告している。また中国は¹²⁾初期悪化が生

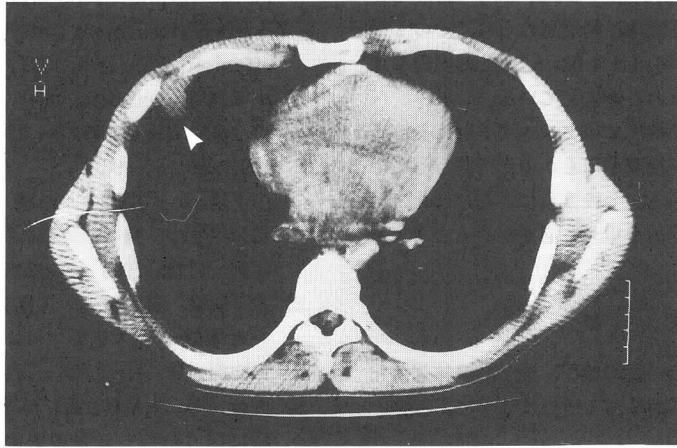


図5 胸部CT写真

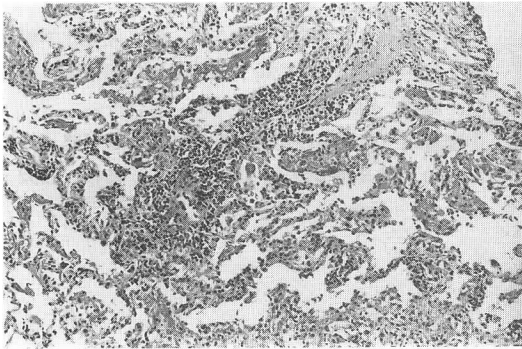


図6 B⁵よりの経気管支生検像。肺動脈枝外膜部に浸潤細胞と多数の好酸球が認められる。(HE×33)

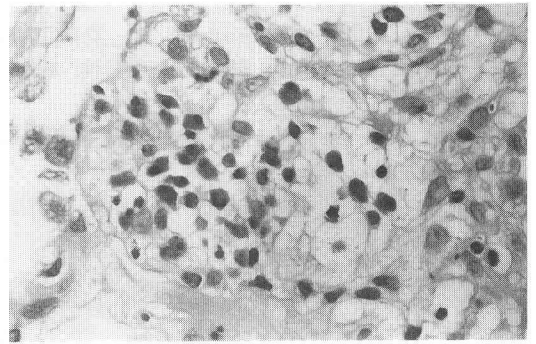


図7 B⁵よりの経気管支生検像。浮腫と多数の好酸球の浸潤が認められる。(HE×200)

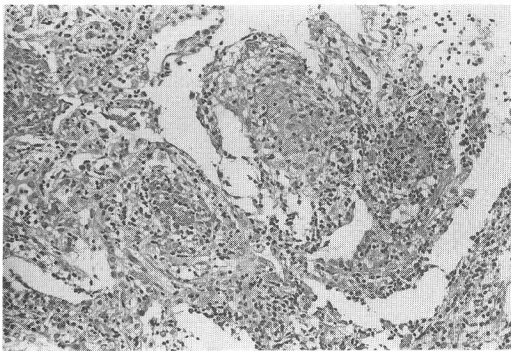


図8 B⁵よりの経気管支生検像。気腔内渗出物が目立ち、類上皮細胞肉芽腫を疑わせる部分が認められる。(HE×80)

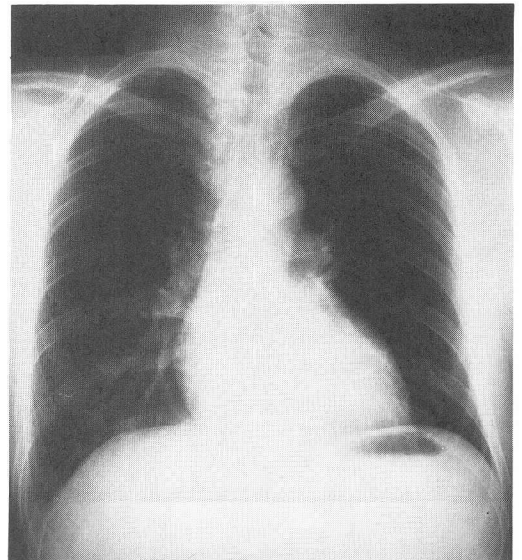


図9 入院6カ月後の胸部X線写真。右中肺野の陰影は消失している。

じた56例中、経気管支もしくは経皮肺生検が行われた8例にて、5例が類上皮細胞肉芽腫、2例が非特異的気管支炎、その他1例が好酸球浸潤を伴った胞隔炎であったと報告し、また8例全例について好酸球の程度を組織

学的に定量した結果、初期悪化8例中5例(62.5%)に1視野に1個以上の好酸球浸潤が認められ、その1視野あたりの好酸球の平均値は 4.08 ± 5.36 と対照群と比較し多い傾向が認められたと報告している。

このように初期悪化の機序にはアレルギー反応もしくは他の機序による好酸球浸潤が何らかの形で関与している可能性が高いと考えらる。今後さらに、初期悪化と好酸球との関連について検討を重ねる必要があると考えられた。

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. 1978 ; 37 : 882-893.
- 2) 藤枝一雄, 伊藤敏雄, 大久保修一, 他: 肺結核治療中に胸膜に生じた多発性結核腫(いわゆる胸膜結核腫)の1症例, 結核. 1989 ; 64 : 367-372.
- 3) 力丸 徹, 川原正士, 市川洋一郎, 他: 結核性胸膜炎治療中に胸膜腫瘤の出現を認めた3症例, 結核. 1991 ; 66 : 101-107.
- 4) 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. 1979 ; 38 : 944-949.
- 5) NJ Cooke, GK Crompton, NW Horne : Unusual radiographic abnormalities observed during treatment of tuberculous pleural effusion. Tubercle. 1974 ; 55 : 261-267.
- 6) 小橋吉博, 安達倫文, 木村 丹, 他: 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, 結核. 1991 ; 66 : 87-93.
- 7) 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. 1990 ; 49 : 207-212.
- 8) 木下明敏, 長沢正夫, 古賀宏延, 他: リファンピシンと塩酸イミプラミンによるPIE症候群の1例, 日胸疾会誌. 1985 ; 23 : 262.
- 9) 佐藤 博, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 他: 強化化学療法に伴う胸部レ線像の悪化例について, 結核. 1982 ; 57 : 425-427.
- 10) 中富昌夫, 長沢正夫, 田中 光, 他: 強化化学療法による初期悪化, 結核. 1981 ; 56 : 197.
- 11) 草薷芳明, 浦上栄一, 下出久雄, 他: 強化化学療法による初期悪化—悪化時レ線像および組織所見の検討, 結核. 1981 ; 56 : 196-197.
- 12) 中園智昭: 肺結核の初回化学療法中および終了後にみられたX線陰影の増加について, 結核. 1992 ; 67 : 449-456.