

原 著

当院における過去3年間の胸膜結核腫の臨床的検討

鈴木恒雄・豊田恵美子・可部順三郎

国立療養所中野病院

受付 平成5年5月6日

THE CLINICAL INVESTIGATION OF SO-CALLED "PLEURAL TUBERCULOMA" IN THE LAST 3 YEARS

Tsuneo SUZUKI*, Emiko TOYODA and Jyunzaburou KABE

(Received for publication May 6, 1993)

We have investigated on the clinical features of pleural nodular lesions which have appeared during chemotherapy of tuberculous pleurisy.

Such lesions were observed in more than 10% of the cases of tuberculous pleurisy.

This type of lesion occurred more frequently in the pleurisy patients whose chest X-ray did not show any tuberculous lesion in lung field and whose sputum was negative of tubercle bacilli. Most of the patients with such lesion were young.

From these results, it was suggested that such lesion might develop during the course of primary tuberculosis. Single nodular lesion was more common but multiple nodular lesions were not rare. They had occurred in 2-4 months after the start of anti-tuberculous chemotherapy including RFP, usually accompanied with chest pain. They had disappeared within 6-12 months without any additional therapy. In summary, pleural nodular lesions, which occurred during chemotherapy of tuberculous pleurisy, were not rare, but the clinical course and prognosis of such lesion were favourable and improved without any additional therapy. The etiology of such lesion has remained to be clarified.

Key words : Tuberculous pleurisy, Pleural Tuberculoma

キーワードズ : 結核性胸膜炎, 胸膜結核腫

はじめに

結核性胸膜炎治療中に、思わぬ陰影の出現に遭遇することがある。それらはX線CTにて胸膜に連続した腫瘤状陰影であり、胸膜の病変であるが、時には胸膜から腫瘤状に胸腔内に突出し肺内病巣との鑑別が困難な例もあり、これらは胸膜結核腫と呼ばれ報告されている¹⁾。胸

膜結核腫はまれな疾患ではないが、その発生頻度などの疫学についての報告は少なく、成因についても報告者により異なっている。今回、われわれは当院における胸膜結核腫について疫学的検索を試みた。統計学的処理はUnpaired Studentのt検定および比率の検定をおこなった。

*From the Nakano National Chest Hospital, 3-14-20, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

対 象

過去3年間(1989年, 90年, 91年)に当院に活動性肺結核として治療を目的として入院したのは2,363名(1989年 766名, 90年 826名, 91年 771名)であり, そのうち, 結核性胸膜炎を併発していた226名(1989年 77名, 90年 84名, 91年 65名)を対象にした。

結 果

結核性胸膜炎226名中, 化療の際, 胸膜に腫瘤状陰影を呈したのは26名, 11.5%(1989年 11名, 90年 9名, 91年 6名)であった。

胸膜の腫瘤状陰影を呈した1例を紹介する。症例は21歳の男性で, 胸痛と発熱を主訴に来院。胸部X線にて右上肺野に浸潤性陰影を認め, 少量の胸水貯留を右側に認めた(図1)。排菌は塗抹で認められなかったが, 胸水中のADA値が98 IU/Lと高く結核性胸膜炎を疑い, INH, RFP, EBにて加療を開始した。しかし, 化療2カ月後一時改善した胸痛は著明となり, 胸部X線では右上肺野から中肺野に多発性の腫瘤状陰影が出現(図2)。ガリウムシンチでは同部位にガリウムの異常集積を認め(図3), X線CTでは胸膜に接した腫瘤状陰影を多数認めた(図4)。この症例はそのままの治療で自覚症状, 腫瘤状陰影は6カ月後に消失した。このように, 結核性胸膜炎化療中に胸膜に腫瘤状病変を認めることがある。

結核性胸膜炎患者を2群にわけ, 胸膜腫瘤状影を認めなかった非腫瘤群と胸膜腫瘤状影を認めた腫瘤群にわけると, 非腫瘤群の年齢分布は17歳から81歳に分布し, 平均 47.1 ± 17.8 歳であり, 胸膜腫瘤群は16歳から77

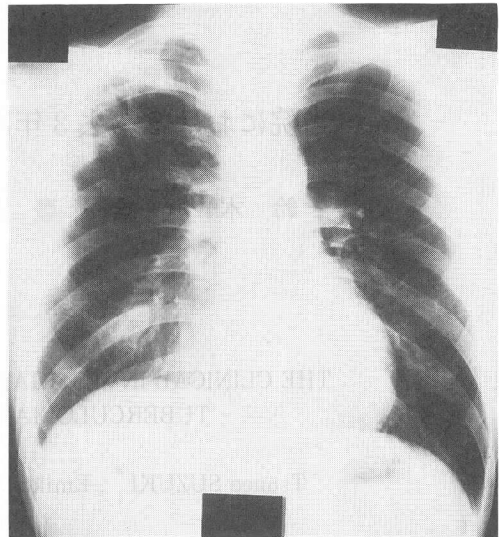


図2 加療2カ月後の胸部X線。右上肺野から中肺野に多数の腫瘤状陰影を認める。

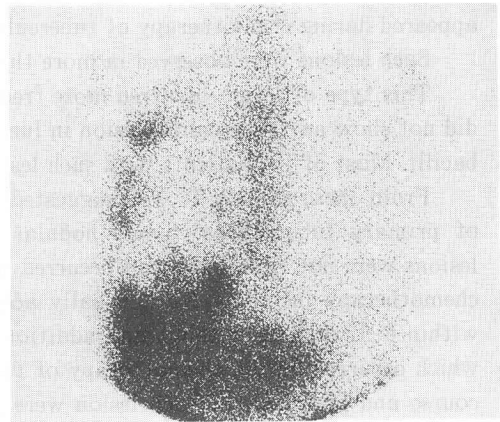


図3 同症例のガリウムシンチ。同部位に異常集積を認める。

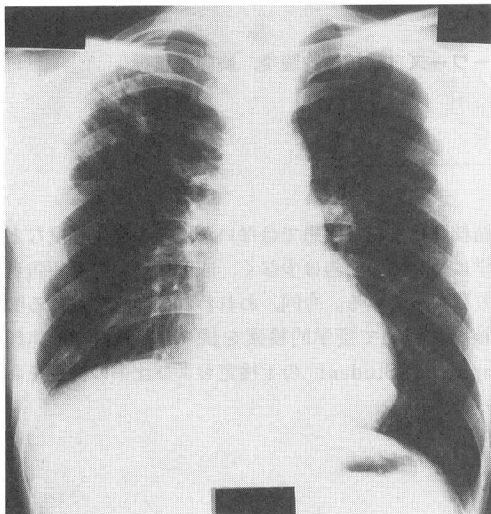


図1 胸部X線。右肺に少量の胸水を認める。

歳に分布し平均 31.1 ± 13.9 歳であり, 有意の差が認められた(表1)($p < 0.001$)。

さらに全結核性胸膜炎患者のうち30歳以下の症例は全部で52例あり, そのうち19名(36%)は腫瘤群であった。

男女比(表2)については, 非腫瘤群で155:45(女性比22.5%)に対し, 腫瘤群では19:7(女性比26.9%)で有意の差はなかった。

病型分類(表3)より検討をおこなうと, rplとlplについて肺野に異常陰影の認められない例が非腫瘤群で31例と25例で計56例(28%), 腫瘤群で5例と5例で10例(38.4%)認められた(有意差なし)。両側に陰影の認められる例が非腫瘤群で68例(34%), 腫瘤群で6例(23%)であり, 片側のみの例が非腫瘤群で76例

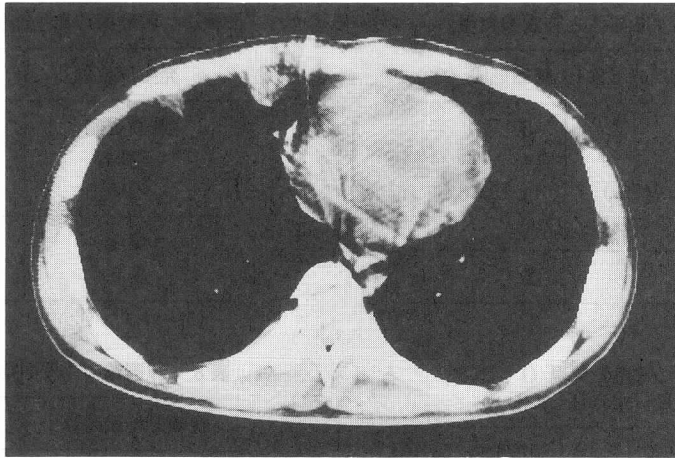


図4 X線CT胸膜に接して腫瘤状陰影を認める。

表1 腫瘤状影出現の有無別にみた症例の年齢分布

年齢別	非腫瘤形成	腫瘤形成
全年齢分布	17~81 (47.1±17.8)	16~77 (31.1±13.9)
<30	(22.6±3.6)	(23.6±3.9)
計	200	26

表2 腫瘤状影出現の有無別にみた症例の性別

性別	非腫瘤形成	腫瘤形成
男	155	19
女	45(22.5%)	7(26.9%)
計	200	26

(38%), 腫瘤群で10例(38.4%)であった。空洞を有する例が非腫瘤群で49例(24%), 腫瘤群で1例(3%)であり(p=0.035), 空洞を有しない病型Ⅲは非腫瘤群で95例(47.5%), 腫瘤群で15例(57.7%)であった。

排菌の有無より検討(表4)を行うと, 塗抹, 培養共に(-)は非腫瘤群で89例(45%), 腫瘤群で18例(69%)あり, 有意差を認めた(P=0.03)。塗抹(-), 培養(+)は非腫瘤群で37例(18%), 腫瘤群で8例(31%)あり, 塗抹<ガフキー5号, 培養+~++は非腫瘤群で8例, 腫瘤群ではなく, 塗抹ガフキー5号<, 培養++~###は非腫瘤群で66例, 腫瘤群ではなく, 腫瘤群では排菌(-)または微量排菌例であり, 非腫瘤群では

表3 腫瘤状影出現の有無別にみた学会分類による病型分類

病型	非腫瘤形成 (%)	腫瘤形成 (%)	計
rpl	31	5	36
lpl	25	5	30
rⅢ	36	6	42
lⅢ	17	3	20
rⅡ	15	0	15
lⅡ	8	1	9
bⅢ	42	6	48
bⅡ	25	0	25
bⅠ	1	0	1
計	200	26	226

排菌(-)は少なく, 微量排菌より多量排菌例が多かった。

胸水の処置面(表5)から検討すると, 試験穿刺以外胸水排液を行わない無処置例は非腫瘤群で94例, 腫瘤群で8例, 穿刺により胸水を排液した例は非腫瘤群で19例, 腫瘤群で4例, ドレーンにより胸水を排液した

表4 腫瘤状影出現の有無別にみた症例の排菌の有無

塗抹	培養	非腫瘤形成 (%)	腫瘤形成 (%)
(-)	(-)	89(45%)	18(69%)
(-)	(+)	37(18%)	8(31%)
~V	+~++	8(4%)	0
V~	++~###	66(33%)	0
計		200	26

表5 胸水に対する処置と腫瘤像発現

胸水処置	非腫瘤形成 (%)	腫瘤形成 (%)
無処置	94	8
穿刺排液	19	4
ドレーン排液	82 (41%)	14 (53.8%)
手術	5	0
計	200	26

表6 化療別にみた腫瘤像発現 (I; INH, R; RFP, E; EB, S; SM)

化療剤	非腫瘤形成 (例数)	腫瘤形成 (例数)
R I E	108	15
R I S	45	9
R + 他剤	36	1
RFP (-)	11	1
計	200	26

例は非腫瘤群で82例(41%)、腫瘤群で14例(59.8%)であり、有意差はなく、非腫瘤群では5例で手術が行われている。

次に化療の面から検討した(表6)。現在の結核の化療の主体はリファンピシンを中心に3剤、4剤の化療である。後で述べるが、胸膜腫瘤の発現とRFPの使用の関係が考えられているのでRFPを中心に検討すると、非腫瘤群で189例(うちRFP・INH・EB使用例は108例、RFP・INH・SM使用例が45例)、RFPを副作用、耐性などの理由で使用しなかった例が11例であった。他方、腫瘤群でもRFPを使用した例が25例(うちRFP・INH・EB使用例は15例、RFP・INH・SM使用例が9例)であって有意差はなく、1例ではRFPの副作用でRFPは数週間しか投与されてなく、この例は77歳の高齢で膿胸化し胸膜腫瘤の発現は化療開始後6カ月後と遅く認められている。

最後に胸膜腫瘤を呈した26例を発生部位(表7)、発生時期(表8)、転帰(表9)より検討すると、発生部位は胸膜炎側の対側胸膜に発生したのが1例、両側に認められたのが2例で、残りの23例は胸膜炎と同側に認められた。また左右別に検討すると、右側14例、左側11例、両側1例であった。18例では胸膜の腫瘤は単発であり、8例では多発性に認められた。

発生の時期は結核化療開始後1カ月以内が5例、2カ月以内が12例、3カ月以内が6例、6カ月以内が2例、6カ月以上が1例であり、この例は7カ月で腫瘤が発生

表7 腫瘤像の発生部位および数

発生部位別	例数
胸膜炎側	23
対側	1
両側	2
単発	18
多発	8

表8 腫瘤像の化療開始後発生時期

化療開始後月数	例数
~1	5 (65%)
1~2	12
2~3	6
3~6	2
6~	1

表9 腫瘤像の転帰

転 帰	例 数	
不 変	3	
消 失	2カ月	1
	4カ月	4
	5カ月	4
	6カ月	4
	7カ月	4
	8カ月	1
	9カ月	1
	11カ月	1
	1年	1
	1年3カ月	1
不 明	1	

していた。すなわち17例(65%)が2カ月以内に腫瘤が発生していた。その腫瘤の転帰であるが、多くは2年以上経過が追求されているが、1例では経過観察が不十分で経過不明、3例で腫瘤は不変であり、残りの23例では腫瘤は縮小、消失していた。消失した時期を検討すると、腫瘤発現後2カ月で消失したのが1例、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月がそれぞれ4例、8カ月、9カ月、11カ月、1年、1年3カ月がそれぞれ1例であり、多くは4カ月ないし7カ月で腫瘤はほぼ消失していた。

考 察

結核の確定診断は結核菌の証明をもってなされるが、結核性胸膜炎の場合、胸水から菌が証明されることは少ない。肺野に病巣がない例では、検痰や胃液検査で結核菌を証明することは、ほとんど不可能である。われわれの症例でも107例、44.7%に結核菌は証明されなかった。結核性胸膜炎の診断に役立つものとして、胸水中のADA (Adenosine Deaminase) 活性が有用である。結核性胸膜炎の場合²⁾、胸水中のADA値が非常に高値で20 IU/L以上の例は90%、30 IU/L以上の例は79%とされている²⁾。また胸膜生検が有用の時もあり、さらに診断的治療により、結核性胸膜炎と間接的に診断されることがある³⁾。われわれの研究においても、排菌の認められない症例では、胸水中のADA値、胸膜生検、診断的治療により結核性胸膜炎と診断した。

結核性胸膜炎の治療中における胸膜の腫瘤状病変出現の報告は1951年に宮本¹⁾によりなされており、胸膜結核腫と命名されている。その後、古賀⁴⁾、牧野ら⁵⁾により報告されており、1950年代以降であり、RFPが肺結核の治療に一般に使用される前から報告はある。

この病変については、多くの病理学的検討がなされており、胸膜の腫瘤状病変の実態は線維性に肥厚された被膜により被包化されたもので、内部は乾酪壊死と多数の好中球、マクロファージ、リンパ球が含まれている。しかし病変の正確な部位については、壁側胸膜と臓側胸膜の間すなわち胸膜腔という説⁶⁾⁷⁾や胸膜外、内肋間筋の間という説⁴⁾⁵⁾があり、それにより病名も包囊性肋膜炎、胸膜結核腫、肋間リンパ腺結核、肋膜外被包乾酪巣などの名前と呼ばれている。牧野や古賀らは胸膜外のリンパ腺乾酪化融合が病巣の本体とし、肋間リンパ腺結核、肋膜外被包乾酪巣と呼び、佐藤⁶⁾は胸壁より胸膜腔への隆起性病変であり限局性胸膜結核と命名しており、限局性膿胸との違いは膿胸の場合は次第に限局してきて胸膜の大部分に肥厚を認めるが、この病変では胸膜間に癒着はあるが肥厚は著明でない点であるとしている。また青柳⁸⁾は胸膜炎により癒着した臓側胸膜と壁側胸膜が癒着し、その中にリンパ管が新生し、肺内病巣から結核菌が胸壁リンパ腺を侵して発生すると説明している。

また、この病変については多くの経皮生検の報告があり、同部位に膿および結核菌の証明がなされているが、培養では陰性である。われわれの症例でもガリウムシンチを行うと、同部位にガリウムの異常集積が認められ、リンパ球の浸潤を示唆して炎症の存在を示す。これらの腫瘤が出現した症例では、強弱の差こそあれ同部位に痛みを訴え、胸膜炎による痛みが存在する。すなわち、結核性胸膜炎の治療中に他の部位に胸膜炎が出現し、その胸膜炎が限局しており、腫瘤状の病変を形成するものと

考えられる。この点から限局性胸膜炎ともいえる。1950年代の報告はRFPを含まない治療の開始後1年数カ月後に発生しており、腫瘤の発育も徐々にすすみ、また内科的治療では無理で手術を勧める報告もある。1950年代から今までその頻度を報告した論文は少なく、この病変が増えているのかは不明であるが、RFPが一般に使用されている最近の報告では、治療開始後2-3カ月後に発生しており、1950年代の報告と違う点である。

それではなぜ治療中に限局性の腫瘤性病変が起こるのだろうか？ 結核のRFPを含む化学療法中に、いわゆる初期悪化といわれるレントゲン状陰影が一過性に悪化することがある⁹⁾。この原因も不明で議論の多いところであるが、RFPにより一時に多量の結核菌が死滅し、それによって引き出される大量の抗原に対する生体のアレルギー反応とされている。しかしこの腫瘤状病変はRFPの使用される前から報告されており、またわれわれの報告では一次結核からの症例が多く、肺野に大きな病巣がなく大量の結核菌が存在するとは考えられない。

アレルギー反応とすると胸膜に対するアレルギーが考えられ、胸膜穿刺、胸膜腔へのドレーンの挿入などの外部からの胸膜の刺激に対する胸膜を抗原とした生体の反応として限局性の胸膜炎が1-3カ月後に発病することは考えられるが、腫瘤を形成しない群でも82例41%にドレーンが挿入されており、腫瘤群14例53.8%と差はない。また、心筋梗塞後症候群や心膜切開後症候群と同じような自己免疫反応機構が関与して胸膜炎を発生する可能性がある。アレルギーの関与する可能性があれば、ステロイドの胸腔内注入も有効と考えられるが、ステロイド使用の報告はなくその有効性など、不詳のことが多い。

この限局性胸膜炎の発生に、RFPが関与するかどうか問題である。志摩¹⁰⁾らによると、RFPは程度は軽い化学療法初期に免疫を抑制する作用があると言われているが、この作用は現在ほとんど問題ないとされており、この病巣がアレルギー反応によるという説には矛盾しない。しかし、われわれの26例のうちにRFPが副作用のため短期間しか投与されていない例が1例あり、この症例では限局性胸膜炎は治療後6カ月後という後期に発生しており、また例外的な高齢者であった。アレルギー反応とすると、高齢でアレルギー反応が低下しており、RFPが短期間しか投与されず、そのため限局性胸膜炎の発症が遅かったことが推測される。

われわれの検討では、腫瘤群では若年者が多く、肺野に病巣を認めない一次結核が多い点が特徴的であり、非腫瘤群と比べるとやや女性に多い傾向がある。さらに他の報告では、腫瘤部に膿瘍、死菌を証明している。これらを考えると、この限局性胸膜炎は一次結核の胸膜直下の病変がRFP等の強力な加療により急速に菌が死滅し、それにひきつづく、生体の過剰な反応により、腫瘤形成

が起ると推測される。しかし詳細は不明であり、成因に関してはさらに検討が必要である。

鑑別診断としては限局性胸膜中皮腫であるが、この病変は化療後2-3カ月後に起こり、その後1-2カ月で腫瘍は最大となり、化療の継続で数カ月後には縮小する特徴があり、直ちに胸膜中皮腫を疑い手術することはない。また、結核と肺癌の合併は高率に認められ、Docter's Delayにより診断が遅くなることが報告されているが、1-2カ月は経過を観察し、安易に早急に手術にふみきるべきではない。

結 語

結核性胸膜炎加療中に起こるこの腫瘍性病変は症例報告で発表されることが多く、その疫学的研究はなく、頻度に関する報告はなく、頻度は不明であった。

今回、われわれの研究で次のような所見を得た。1) その頻度が10%以上であり、決してまれな疾患ではなく、2) 腫瘍形成群と非腫瘍形成群とを比較すると、腫瘍形成群では若い人に多く発生し(平均年齢31.1)、3) 一次結核に発生しやすく、すなわち rpl または lpl が10例(38.4%)で排菌(-)例が多く18例(69.2%)、空洞を有しない例が多かった。4) また胸膜結核腫は多発することもまれではなく8例(30%)にみられ、5) それらの発生は化療後2-4カ月後であり、胸痛を伴うが、6) その経過は85%に良好で新たな薬剤の追加を必要とせず化療の継続で軽快し、その腫瘍はほぼ1年以内で消失し、12%で不変であり手術の必要はなく良性

のものである。

しかし、その発生機序に関しては不明であり、さらに研究を要する。

文 献

- 1) 宮本 忍: 肺切除, 南江堂, 東京, 1953, 51.
- 2) Niwa Y, Kishimoto H, Shimokawa K : Carcinomatous and Tuberculous Pleural Effusion. Chest. 1985 ; 87 : 351-355.
- 3) 中村栄一, 芳賀敏彦: 国立療養所における結核性胸膜炎の現況, 結核. 1990 ; 65 : 205-221.
- 4) 古賀良平, 森岡 亨: 胸膜外被包乾酪巣について, 日結. 1957 ; 16 : 261-267.
- 5) 牧野 義, 永井純義, 片野素臣: X線上円形陰影を示す胸壁リンパ腺の被包乾酪病巣について, 胸部外科. 1958 ; 11 : 581-588.
- 6) 佐藤陸平, 戸田千之, 富士原正保: 限局性肋膜結核, 胸部外科. 1960 ; 13 : 570-577.
- 7) 阿部貞義, 大畑正昭, 森 弘一: 胸膜結核腫の2治験例, 日胸. 1966 ; 25 : 700-705.
- 8) 青柳安誠: 肺結核. 「診断と治療」臨時増刊, 1950, 285-293.
- 9) 山本正彦: 強力化学療法による初期悪化, 結核. 1981 ; 56 : 196.
- 10) 志摩 清: 肺結核に対する rifampicin の免疫抑制作用の影響, 日胸. 1977 ; 36 : 13.