

原 著

## 結核性胸膜炎における胸膜肥厚発生に関連する因子

長山直弘・田村厚久・倉島篤行

国立療養所東京病院内科

林 孝 二

同 外科

PARAMETERS RELATING TO THE DEVELOPMENT OF RESIDUAL  
PLEURAL THICKENING IN TUBERCULOUS PLEURISYNaohiro NAGAYAMA\*, Atsuhisa TAMURA,  
Atsuyuki KURASHIMA and Kouji HAYASHI

To identify predictive parameters for the development of residual pleural thickening in tuberculous pleurisy, we investigated 58 tuberculous pleurisy patients retrospectively who could be followed up until their chest roentgenogram no longer changed. The patients were divided into the following three groups according to the final configuration of pleural space: group I costphrenic angle (C-P angle) of the affected side was completely or almost completely recovered (20 cases), group II C-P angle became dull (20 cases), group III pleural thickening of >2mm remained in the lateral chest wall above the diaphragmatic dome level (18 cases). Differences of the clinical, chest roentgenographic and laboratory data were compared between these three groups. There were no differences between groups I and II in all of the parameters compared, while there were some differences between groups I and/or II and group III. The mean age of group III (51.1±18.1 y.o.) was significantly higher than that of group I (40.7±18.6 y.o.) and group II (34.7±14.7 y.o.) ( $p<0.05$  and  $p<0.005$  respectively). Glucose level in pleural fluid of group III (32±31mg/dl) was lower than that of group I (96±13mg/dl) and group II (86±21mg/dl) ( $p<0.001$ , respectively), while the levels of LDH, TP and ADA in pleural fluid were not different significantly among three groups. BSR (blood sedimentation rate) and CRP (C-reactive protein) were higher in group III (77±30mm/hr and 8.5±4.3mg/dl) than those in group I (45±23mm/hr and 4.1±5.4 mg/dl) ( $p<0.01$  and  $p<0.05$ , respectively). The level of albumin in serum was lower and that of globulin was higher, and consequently that of A/G ratio in group III (0.78±0.17) was lower than that of group I (1.15±0.16) and group II (1.10±0.22) ( $p<0.001$ , respectively). It should be emphasized that the level of  $\gamma$ -globulin was higher in group III irrespective of the presence or absence of accompanying pulmonary tuberculosis. Most patients more than 40 years old with serum A/G ratio less

別刷り請求先:

長山 直弘

国立療養所東京病院内科

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

\* From the Department of Internal Medicine, Tokyo  
National Chest Hospital, Takeoka 3-1-1, Kiyose City,  
Tokyo 204-8585 Japan.

(Received 1 Jun. 1998/ Accepted 21 Sep. 1998)

than 0.95 belonged to group III (13/15 (87%)) while most of those with serum A/G ratio more than 0.95 belonged to group I or II (10/11 (91%)). Thus hyper ( $\gamma$ -) globulinemia and the intensity of inflammatory reaction in the whole body and in the pleural space are the predictive factors for the development of residual pleural thickening in tuberculous pleurisy.

**Key words** : Tuberculosis, Pleurisy, Pleural thickening, Hyper-globulinemia

**キーワードズ** : 結核, 胸膜炎, 胸膜肥厚, 高グロブリン血症

## 緒言

結核性胸膜炎においては、化学療法によって胸膜炎は治癒してもしばしば胸膜肥厚を残す<sup>1)~3)</sup>。胸膜肥厚を生じる因子の有無については今までに検討されてきたが、ないという報告<sup>2)</sup>も、あるという報告<sup>3)</sup>もある。胸膜肥厚が生じると呼吸機能、ひいては日常生活に影響するので、結核性胸膜炎診断時に胸膜肥厚発生を予測することは大切なことである。それ故、わわれもこの問題について検討した。

## 対象と方法

### (1) 対象

1986~96年に当院にて結核性胸膜炎と診断された症例のうち、治療開始から胸部正面レントゲン上胸腔所見が安定する(変化しなくなる)まで経過を追うことの出来た58名(男40名, 女18名; 平均年齢 $41.8 \pm 17.2$ 歳(18~87歳))を対象とした(Retrospective Study)。胸腔所見の安定は1カ月以上間隔を置いて撮影した胸部レントゲン上変化が認められないことより判定した。結核性胸膜炎の診断は以下のいずれかの項目を満たすこととした。括弧内に症例数を示す。

1. 胸水中結核菌培養陽性(11名)
2. 胸膜生検にて類上皮細胞肉芽腫の存在が確認される(3名)
3. 喀痰(または胃液)結核菌培養陽性で、胸水貯留をきたすような心肝腎疾患がない(26名)
4. 肺、胸膜以外の組織に結核性病変が証明される(1名)
5. 結核菌は検出されないが胸水中アデノシンデアミンナーゼ(ADA)が45IU/ml以上あり、抗結核薬に反応して胸水(および肺野)陰影が改善する(15名)
6. 家族内感染発病例(1名)

治療内容はHRE 48名, HRES 7名, HREZ 2名, HRS 1名であった。

### (2) 方法

胸部正面レントゲン写真上の胸腔治癒状態によって以下の3群に分けた。

- I群: 胸水が完全に消失し、肋骨横隔膜角(costphrenic angle (C-P角))が明瞭となった群(20名)
- II群: C-P角が消失ないし鈍となったが横隔膜より上のレベルには胸膜肥厚(厚さ2mm以上)がない群(20名)
- III群: 横隔膜より上のレベルに胸膜肥厚を残した群(18名)

また胸部レントゲン写真上肺野陰影のない結核性胸膜炎(胸膜炎のみ群)と、肺野陰影を伴う随伴性結核性胸膜炎群に分けた。胸水の量は3段階に分けて表した。立位正面レントゲン写真において第2肋骨上縁を通る水平線より多い場合をL(Large)、第4肋骨上縁を通る水平線より多いが、第2肋骨上縁を通る水平線よりは少ない場合をM(Moderate)、第4肋骨上縁を通る水平線より少ない場合をS(Small)とした。I, II, III群の間で症状出現から入院までの期間、入院時胸水貯留量、治療に対する反応(治療開始から胸腔所見安定ないし静止までの期間)、胸水性状、血液検査所見に差がないかどうかを検討することが主な目的であるが、肺結核症の有無も考慮する必要があると思われる項目については、この点についても検討した。

### (3) 統計

平均値の差の検定にはt検定、比率の差の検定には $\chi^2$ 検定を使用した。p<0.05を有意差ありとした。

## 結果

対象群の男女比と平均年齢はTable 1のとおりである。

発熱・咳嗽・喀痰・胸痛・呼吸苦などの症状出現から入院までの期間は、I, II, III群間においても、胸膜炎のみ群および随伴性結核性胸膜炎群間においても差はなかった(データ省略)。

入院時胸水量は、I, II, III群に差はなかった(L:

Table 1 Patients' mean age and M/F ratio

(A)

|            | group I   | group II  | group III | p                                  |
|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------------------|
| N          | 20        | 20        | 18        |                                    |
| M/F        | 14/6      | 11/9      | 15/3      | NS                                 |
| Age (y.o.) | 40.7±18.6 | 34.7±14.7 | 51.1±18.1 | I : III p<0.05<br>II : III p<0.005 |

(B)

|            | pleurisy alone | pleurisy with pulm.. TB | p  |
|------------|----------------|-------------------------|----|
| N          | 25             | 33                      |    |
| M/F        | 16/9           | 24/9                    | NS |
| Age (y.o.) | 39.2±21.3      | 43.4±15.8               | NS |

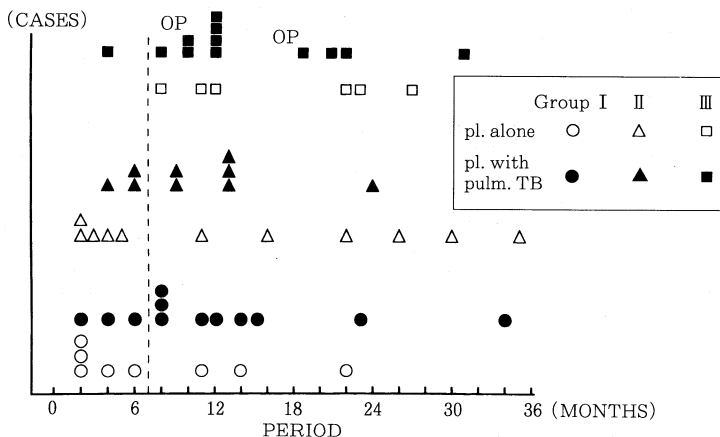


Fig. 1 Interval between the beginning of chemotherapy and the cessation of pleural fluid absorption.

M : Sはそれぞれ3 : 6 : 11, 4 : 8 : 8, 2 : 5 : 11)が、胸膜炎のみ群が随伴性結核性胸膜炎群に比べて多かった(それぞれ6 : 12 : 7および3 : 7 : 23, Sの頻度に有意差あり(p<0.005))。

胸水中結核菌陽性率は、I, II, III群間に有意差はなかった(3/13 : 4/20 : 4/13)。喀痰培養陽性率も3群間に有意差はなかった(10/19 : 11/20 : 11/18)。ステロイド使用例は6例(すべて全身投与)で、I, II, III群にそれぞれ2, 0, 4例ずつであった。胸腔ドレナージ施行例は28例で、I, II, III群にそれぞれ8, 12, 8例ずつで有意差はなかった。III群中2名に(それぞれ入院後10カ月, 19カ月後に)外科手術(Air plombage法)が施行されていた。ツ反陽性率は、I, II, III群において

それぞれ10/10, 15/15, 8/9で差がなかった。化療開始から胸腔所見が安定化するまでの期間を調べると(Fig.1), III群には6カ月以内に安定化する例はほとんどなかった(6カ月以内の頻度I群8/20(40%), II群8/20(40%), III群1/18(5.6%)でありI, II群とIII群間に有意差(p<0.05)あり)。しかし7カ月以上の例については安定化するまでの期間の分布はどの群も似ていた(図中OPは手術施行例)。胸水性状(Table 2)では糖濃度がI, II群に比べてIII群で低かった(p<0.001)が、I, II群間に差はなかった。

血沈, CRPはI群に比べIII群で高かった(Table 3)。白血球数, 総蛋白は差がなかった。I, II群に比べてIII群では血清アルブミンが低く, グロブリンが高く(特に

Table 2 Biochemical characteristics of pleural fluid

|                         | group I           | group II          | group III         | p                                   |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| LDH (IU/ml)<br>(N)      | 1078±464<br>(9)   | 1017±594<br>(9)   | 2420±3158<br>(4)  | NS                                  |
| TP (g/dl)<br>(N)        | 5.3±0.5<br>(11)   | 5.2±1.3<br>(18)   | 5.2±1.2<br>(11)   | NS                                  |
| ADA (IU/ml)<br>(N)      | 81.2±32.0<br>(16) | 73.0±30.0<br>(17) | 73.8±40.1<br>(13) | NS                                  |
| Glucose*<br>(mg/dl) (N) | 96±13<br>(10)     | 86±21<br>(18)     | 32±31<br>(8)      | I : III p<0.001<br>II : III p<0.001 |

\* Two cases (each one in group I and group III) with diabetes melitus were excluded.

Table 3 Blood data of the patients with tuberculous pleurisy

|                    | group I           | group II          | group III         | p                                   |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| BSR (mm/hr)<br>(N) | 45±23<br>(16)     | 61±34<br>(14)     | 77±30<br>(12)     | I : III p<0.01                      |
| CRP (mg/dl)<br>(N) | 4.1±5.4<br>(16)   | 6.5±4.1<br>(17)   | 8.5±4.3<br>(12)   | I : III p<0.05                      |
| WBC (10/mm)<br>(N) | 7.0±1.7<br>(20)   | 6.5±1.3<br>(18)   | 7.3±1.7<br>(17)   | NS                                  |
| TP (g/dl)<br>(N)   | 7.3±0.7<br>(19)   | 7.4±0.6<br>(20)   | 7.3±1.1<br>(18)   | NS                                  |
| Alb (g/dl)<br>(N)  | 3.9±0.5<br>(19)   | 3.8±0.2<br>(20)   | 3.2±0.6<br>(18)   | I : III p<0.001<br>II : III p<0.001 |
| Glob (g/dl)<br>(N) | 3.4±0.4<br>(19)   | 3.6±0.6<br>(20)   | 4.1±0.8<br>(18)   | I : III p<0.001<br>II : III p<0.05  |
| A/G                | 1.15±0.16<br>(19) | 1.10±0.22<br>(20) | 0.78±0.17<br>(18) | I : III p<0.001<br>II : III p<0.001 |
| Electrophoresis    |                   |                   |                   |                                     |
| TP (g/dl)<br>(N)   | 7.26±0.72<br>(14) | 7.29±0.68<br>(15) | 7.12±0.70<br>(13) | NS                                  |
| Alb (g/dl)         | 3.90±0.55         | 3.81±0.27         | 3.28±0.70         | I : III p<0.05<br>II : III p<0.05   |
| $\alpha_1$ (g/dl)  | 0.31±0.08         | 0.34±0.08         | 0.35±0.10         | NS                                  |
| $\alpha_2$ (g/dl)  | 0.84±0.19         | 0.95±0.20         | 0.89±0.28         | NS                                  |
| $\beta$ (g/dl)     | 0.79±0.11         | 0.81±0.12         | 0.82±0.18         | NS                                  |
| $\gamma$ (g/dl)    | 1.41±0.28         | 1.39±0.37         | 1.76±0.44         | I : III p<0.05<br>II : III p<0.05   |

$\gamma$ -グロブリン), したがって A/G 比は低かった。胸膜炎のみ群および随伴性結核性胸膜炎群それぞれについてこのことは言えた(データ省略)。

血清 A/G 比と年齢の関係 (Fig. 2) をみると, 40歳

以上では A/G 比 0.95 以下だと 13例/15例で (87%) で III 群であった。一方, A/G 比 0.95 以上では 10例/11例 (91%) で I ないし II 群であった。胸水アルブミンおよびグロブリン濃度は測定しなかったが胸水総蛋白濃度と

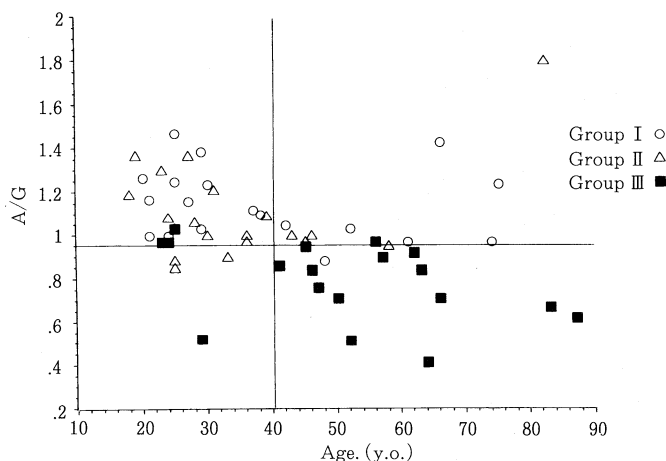


Fig. 2 Relationship between patients' age and serum A/G ratio

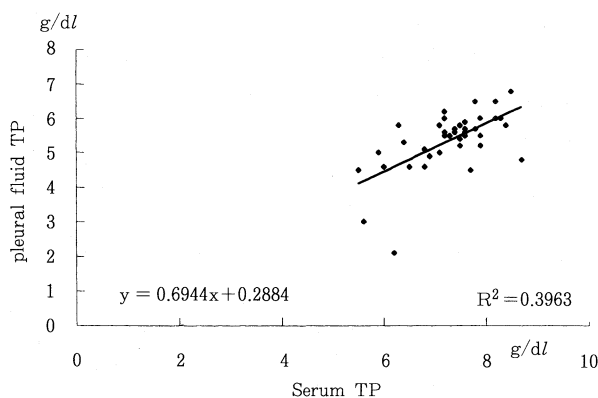


Fig. 3 Relationship between patients' serum and pleural fluid total protein.

血清総蛋白濃度の間には正の相関をみとめた (Fig. 3)。

### 考 察

結核性胸膜炎は、胸膜直下の乾酪性病巣が胸腔へ穿破し、胸腔に侵入した結核菌に対してリンパ球を主体とした遅延型過敏反応が生じ、その過程で血漿が胸腔に侵入することによって起こると考えられる<sup>4)</sup>。病理的には、化学療法の開始によって類上皮細胞の増殖が減少し始め、その後線維組織が現れてくる<sup>5)</sup>といわれている。

結核性胸膜炎においては、化学療法を施行してもしばしば胸膜肥厚を生じる。胸部正面レントゲン写真上側胸部の胸膜厚 2 mm 以上で胸膜肥厚を定義 (本論文の III 群) すれば、Wyser ら<sup>6)</sup> は (化療開始後 24 週にて) 35/70 (50%)、Barbas ら<sup>2)</sup> は (化療 (6~12 カ月) 終了

時) 23/44 (52%)、Alicia de Pablo ら<sup>3)</sup> は (化療終了時) 24/56 (43%) に胸膜肥厚が生じると報告している。われわれの症例では、18/58 (31%) と上記の報告に比べて低い値となったが、これは本論文の場合、胸水減少が落ち着くまで経過をみた (Fig. 1) からであると考えられる。Fig. 1 から分かるように、胸腔所見が落ち着くまで 18 カ月以上かかる例が 15/56 (27%) も存しており、化療を終了しても胸腔内ではまだ治癒過程が続いている例が多いことを示している。

胸膜炎の治癒形態によって、完全またはほぼ完全に治癒した群 (I 群)、C-P 角が鈍化ないし消失した群 (II 群)、および横隔膜以上のレベルで 2 mm 以上の胸膜肥厚を残した群 (III 群) に分けて臨床所見、検査所見を比較検討したが、I、II 群においては、検討したすべての

項目において、すなわち年齢、症状出現から入院までの期間、入院時胸水貯留量、治療開始から胸腔形状が安定化するまでの期間、肺結核症合併の有無、胸水生化学、結核菌培養陽性率（胸水および喀痰）、血液検査所見において何ら差を認めなかった。これに対しⅢ群は、Ⅰ、Ⅱ群に比べて平均年齢が高く胸水中糖濃度低く、赤沈やCRPが高く、血清アルブミン低下、グロブリン上昇（特に $\gamma$ -グロブリン上昇）、A/G比低下が認められた。

胸膜癒着を生じる因子としては、胸腔内に穿破する結核菌の菌量、胸腔内でのアレルギー反応の強さ、胸腔局所および全身の炎症反応の強さ、線維化過程の強さ、などが考えられる。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群間の胸水培養陽性率に差はなく、また随伴性結核性胸膜炎ないし喀痰結核菌培養陽性率にも差がなかったため、結核菌の胸水中菌量は関係ないと思われる<sup>2)3)</sup>。

胸膜炎のみ群には、初感染に引き続く胸膜炎（特発性胸膜炎）が多く含まれているはずであり、一方随伴性結核性胸膜炎はほとんど2次結核症 reactivation tuberculosis に伴う胸膜炎である。前者は後者より免疫反応が強く表れる<sup>7)</sup>。その故に前者において入院時胸水量は多くなるのであろうが、しかしⅠ、Ⅱ、Ⅲ群間には差がなかった。したがって3群間において免疫反応（アレルギー反応）の強さには差がなかったと推測される。ツベルクリン反応陽性率も差がなかった。

胸水生化学（Table 2）ではTP、ADAは群間に差がなく、Barbasら<sup>2)</sup>やAlicia de Pabloら<sup>3)</sup>と同様であった。糖についてⅢ群で低値を認めた。Pabloらは胸膜肥厚10mm以上の群で低値を認めたが、2mm以上の群では有意差を認めなかった。LDHについては症例数が少ないために結論が出なかった。胸水中糖濃度の低下は胸腔内の炎症反応の強さを表していると考えられるので、胸腔内の炎症が強いと胸膜癒着が起りやすいことを示唆していると思われる。Pabloらは胸膜肥厚例で胸水中TNF- $\alpha$ とlysozymeレベルが高かったことより、肥厚を生じる例では胸腔での炎症反応がより強いのではないかと述べている<sup>3)</sup>。

血液所見（Table 3）ではⅠ群に比べⅢ群にてBSR、CRPともに高く、またⅠ、Ⅱ群に比べてⅢ群にて血清アルブミン低値、血清グロブリン（特に $\gamma$ -グロブリン）高値、したがってA/G比低値が認められた（Table 3）。このことは、結核性胸膜炎のみ群および随伴性結核性胸膜炎群のそれぞれについていえた。したがって全身の炎症反応の強さや高グロブリン血症は胸膜肥厚発生を予測する指標になりうる。特に40歳以上で顕著である（Fig. 2）。胸水中のアルブミン、グロブリン量は調べなかったが、血清中総蛋白と胸水中総蛋白の間には相関関係が認められた（Fig. 3）ので、アルブミン、グロブリン

それぞれについても胸水中と血清中で相関関係が認められると推測される。高グロブリン血症が、胸水中の高グロブリン濃度を介して胸膜癒着の直接的な原因になるのか、あるいは高グロブリン血症を引き起こす炎症と引き起こさない炎症の、炎症過程の差異が胸膜癒着発生の有無と関係するのか、は不明である。

胸膜肥厚の発生には胸膜におけるリンパ球などの細胞増殖過程から線維組織への移り変わりの過程を調べる必要があるが、まだ検討されていない。Wyserら<sup>6)</sup>は治療前の胸腔鏡所見にて肉眼的に発赤や灰白色結節を主体とする病変とフィブリンや胸膜肥厚を主体とする病変に分けて、胸膜肥厚発生との関係を調べたが、有意差を見い出せなかった。今後組織所見も含めて検討していく必要があるだろう。

胸膜肥厚の発生を押さえるためにコルチコステロイドの使用<sup>8)9)</sup>や早期胸水ドレナージ<sup>10)</sup>が検討されてきたが、両者とも発熱、胸痛、呼吸困難などの病状を改善させることは出来るが、長期的に胸膜肥厚を少なくすることは出来ない<sup>1)2)6)10)</sup>という。われわれの論文においても、群間にステロイドや胸水ドレナージ施行頻度に差はなかった。このように胸膜肥厚が予想される症例に対して、ステロイドの使用や胸水ドレナージが有効であるという根拠はない。したがって胸膜肥厚の発生が予測されても、そのような症例に対して例えばステロイドが有効であるかどうかは分からない。一方、いつまでも大量胸水がひかないような症例に対しAirplombage法などの手術を考慮することがある。その手術適応を判断するのは難しい場合がある<sup>11)</sup>が、血清中A/G比は判断の1つの目安になると思われる。

## 文 献

- 1) Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al.: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1988; 94: 1256-1259.
- 2) Barbas CSV, Cukier A, Varvalho CRP, et al.: The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 1264-1267.
- 3) Pablo A de, Villena V, Echave-Sustaeta J, et al.: Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest*. 1997; 112: 1293-1297.
- 4) Kamholz SL: Pleural tuberculosis. In:

- Tuberculosis, Rom WN and Garay S, ed. Little, Brown and Company, Boston, 1996, 484.
- 5) Sohn E, Hwang B, Yun TK: The effect of chemotherapy on tuberculous pleurisy. A serial study of 191 needle biopsy specimens in 41 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 86: 197-210.
  - 6) Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al.: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest.* 1996; 110: 333-338.
  - 7) Antoniskis D, Amin K, Barnes P: Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med.* 1990; 89: 447-450.
  - 8) Kenon NK: Steroid therapy in tuberculous pleural effusion. *Tubercle.* 1964; 45: 17-20.
  - 9) Mathur KS, Mathur JS, Sapru RP: Treatment of tuberculous pleural effusion with local instillation of hydrocortisone. *Dis Chest.* 1965; 47: 83-87.
  - 10) Large SE, Levick RK: Aspiration in the treatment of primary tuberculous pleural effusion. *Brit Med J.* 1958; No.5086: 1512-1514.
  - 11) Chan CHS, Arnold M, Chan CY, et al.: Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration.* 1991; 58: 171-175.