

## 結核性胸膜炎の治療中に対側の胸水をきたし、慢性呼吸不全となった1症例

<sup>1</sup>伊藤 康夫   <sup>1</sup>石口 正   <sup>1</sup>東本 有司   <sup>1</sup>藤本 尚  
<sup>1</sup>大畑 雅洋   <sup>1</sup>伊藤 秀一   <sup>2</sup>西山 明秀   <sup>2</sup>岡村 城志  
<sup>2</sup>小野 英也   <sup>2</sup>川辺 和美   <sup>2</sup>上田 晃子   <sup>2</sup>駿田 直俊

**要旨：**症例は74歳男性。微熱を伴う右胸水貯留にて発症。喀痰や胸水の培養では結核菌陰性であったが、胸膜生検の培養にて結核菌を認めた。治療は、イソニアジド (INH) 300 mg/日、リファンピシン (RFP) 600 mg/日、ピラジナミド (PZA) 1200 mg/日にて施行。一時的には発熱は軽快したが、1週間後より、38.0℃以上の発熱をきたし、化学療法より第17日目の胸部レントゲンにて左胸水貯留を認め、左胸水検査にてリンパ球浸潤を認めたが、胸水培養では結核菌は陰性であった。抗結核療法に対する奇異性反応と考え、3日間の休薬後に、さらにプレドニゾン投与を追加して初期治療を再開したが、両側胸水貯留と低酸素血症は持続した。

**キーワード：**結核性胸膜炎、胸水、奇異性反応、抗結核化学療法、慢性呼吸不全

### はじめに

結核病変の治療中の初期悪化は、時に認められる病態であるが、今回われわれは、結核性胸膜炎の治療中に、奇異性胸膜反応のためと考えられる対側への胸水貯留をきたし、その慢性化のために慢性呼吸不全となった症例を経験した。奇異性反応による胸水貯留の症例は文献的にも散見されたが<sup>1)3)5)7)9)</sup>、慢性呼吸不全に至った症例は、調べた文献中には認めなかったもので、ここに報告する。

### 症 例

症 例：74歳、男性。職業：農業。

主 訴：労作時呼吸困難。

既往歴：大腸癌（平成11年1月手術）。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成11年7月上旬より、労作時呼吸困難と微熱が出現し、近医受診。7月16日当科に紹介され、胸部X線にて右胸水貯留所見を認めたため入院となった。

入院時身体所見：意識清明、体温36.6℃（家では37℃台の発熱）、血圧154/67 mmHg、呼吸数14回/分、脈拍60

回/分、整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。口腔内に異常なく、表在リンパ節を触知せず、甲状腺腫大なし。頸部静脈怒張なし。肺音に異常雑音ないが、右下肺の呼吸音減弱あり。心音純。腹部は下腹部に手術創あるも他に異常を認めず。下腿浮腫なし。神経学的に異常認めず。チアノーゼなし。ばち指なし。

入院時検査成績 (Table (1))：CRP 10.1 mg/dl, ESR 140 mm と炎症所見を認め、右胸水穿刺にて蛋白 5.0 g/dl, 糖 38 mg/dl, 細胞数 900, リンパ球 95%, LDH 1070 IU/l, ADA 100.6 IU/l と結核性の胸膜炎が疑われ、右胸膜生検施行し、培養にて結核菌を認めた。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1・上段左)：右胸水貯留を認めた。

入院時胸部CT (Fig. 1・中段)：右胸水貯留と胸膜直下に索状影を認めた。

臨床経過 (Fig. 2)：結核性胸膜炎と診断し、HRZ (INH 300 mg/day, RFP 600 mg/day, PZA 1200 mg/day)にて抗結核化学療法を7月27日より開始した（この日を第1病日とする）。発熱は一時軽快していたのが、1週間後より再燃 (38℃台)、呼吸困難も出現。化学療法よ

<sup>1</sup>和歌山県立医大紀北分院内科, <sup>2</sup>国立療養所和歌山病院呼吸器科

連絡先：伊藤康夫, 和歌山県立医大紀北分院内科, 〒649-7113 和歌山県伊都郡かつらぎ町妙寺 219 (E-mail: fuki-s@smile.ocn.ne.jp)

(Received 30 Jan. 2002/Accepted 30 Apr. 2002)

Table Examination findings

## (1) On admission

CBC		AMY 93 IU/l	Urinalysis	PPD	7 mm × 5 mm
WBC	6100	ChE 279 IU/l	Protein	(-)	Thoracentesis (right effusion)
Baso	0.00 %	TCH 158 mg/dl	Sugar	(-)	gravity
Eosi	1.60 %	TG 76 mg/dl	OB	(-)	pH
Band	0.00 %	TP 7.5 g/dl	Stool		Protein
Seg	79.80 %	$\alpha$ 1 5.70 %	OB	(-)	Glucose
Lym	11.60 %	$\alpha$ 2 15.40 %	Sputum		Cells
Mono	7.00 %	$\beta$ 10.30 %	Bacteria	normal	Lym
RBC	$444 \times 10^4$	$\gamma$ 20.20 %	TB (smear)	(-)	LDH
HB	12.2	ALB 48.40 %	TB (culture)	(-)	CEA
Ht	40.20 %	Na 136 mEq/l	Cytology	Class I	ADA
PLT	$42.3 \times 10^4$	K 4.6 mEq/l	ABG (RA)		Bacteria
FBS	104 mg/dl	Cl 101 mEq/l	pH	7.422	Cytology
TBI	0.4 mg/dl	Ca 8.5 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	34	TB (smear)
$\gamma$ GTP	199 IU/l	iP 3.5 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	79	TB (culture)
ALP	275 IU/l	CRE 1.5 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.7	TB (MTD)
LDH	290 IU/l	BUN 24.2 mg/dl	CEA	5.1 ng/ml	Pleural Biopsy (right)
AST	25 IU/l	UA 3.7 mg/dl	SLX	26 U/ml	Histology
ALT	20 IU/l	CRP 10.1 mg/dl	CYFRA	3.4 ng/ml	No granuloma
CPK	38 IU/l	ESR 140 mm	ProGRP	15.0 pg/ml	No AFB
					TB (culture)
					(+)

## (2) After first therapy

Thoracentesis (left effusion)		Serology	C3	108 mg/dl
Gravity	1.034	ANA	×40	C4
pH	80	Anti-DNA	<2.0 IU/ml	DLST (PB)
Protein	4.5 g/dl	Anti-ssDNA IgG	<5 U/ml	INH
Glucose	98 mg/dl	Anti-ssDNA IgM	3 U/ml	RFP
Cells	1100	Anti-dsDNA IgG	<5 IU/ml	PZA
Lym	90 %	Anti-dsDNA IgM	<2 U/ml	Lt-Pleural Effusion
LDH	666 IU/l	LE test	(-)	TB (smear)
ADA	67.0 IU/l	Anti-Sm	(-)	TB (culture)
		CH 50	74.7 U/ml	TB (MTB)
				(-)

り第17日病日の胸部X線にて左側にも胸水貯留が認められた (Fig. 1・上段右)。湿疹の出現もあったため、抗結核剤の副作用の可能性を疑い、第19病日から3日間薬剤 (抗結核薬) を一時中止するも病状変化を認めなかった。左胸水穿刺では蛋白 4.5 g/dl、糖 98 mg/dl、細胞数 1100、LDH 666 IU/l、ADA 67 IU/l と滲出性胸水を認めるも、結核菌培養陰性、血液検査では膠原病反応なく、INH、RFP、PZA の DLST も陰性であった (Table・(2))。ABG も pH 7.384、PaCO<sub>2</sub> 48.0 torr、PaO<sub>2</sub> 58.7 torr のため、第19病日より酸素療法を経鼻酸素 1 L/min で開始し、以後、経鼻酸素 1~2 L/min で経過。第22病日より抗結核化学療法を同じ用法・用量にて再開した。また、ステロイド投与をプレドニゾン 30 mg/日にて第31病日より開始し、3日ごとに漸減しながら18日間投与した。第31病日より解熱し、症状は改善するも右側胸水は変化なく、しばらく低酸素血症と両側胸水は持続したため、在宅酸素療法経鼻 1.5 L/min を施行して、第63病日 (9月27日) 退院した。その後、呼吸苦に対する胸水排液のた

め、11月8日再度入院し、11月9日~14日まで右胸部に持続胸腔ドレナージを施行するも、肺野の拡張なし。11月15日の ABG も pH 7.384、PaCO<sub>2</sub> 48.0 torr、PaO<sub>2</sub> 68.7 torr (経鼻酸素 1.5 L/min) と、慢性呼吸不全状態であった。退院後の平成12年4月28日 (抗結核化学療法より9カ月後) の胸部 CT (Fig. 1・下段) でも両側胸水と間質影の増強を認めている。

## 考 察

本症例は、右胸水貯留で発症し、その原因である結核性胸膜炎の治療中に対側 (左側) の胸水貯留をきたし、慢性呼吸不全の状態となった。左胸水穿刺を施行し、滲出性胸水を認めるも、培養にて結核菌を認めなかった。INH、RFP、PZA の DLST も陰性。また、抗核抗体陰性などにより、膠原病の関連は低いと考え、薬剤の副作用も抗結核剤に対する DLST 陰性より否定的と考えた。これらにより、抗結核化学療法に対する奇異性胸膜反応と考えられた。胸水の物理的排除も考慮したが、抗結核化



**Fig. 1** Chest X-P/CT

Upper left : On admission/July 16, 1999, Upper right: August 12, 1999

Middle right & left: July 16, 1999

Lower right & left: April 28, 2000

学療法等が優先であると考え、再開施行し、経過をみることにした。結果的には、奇異性胸膜反応に通常有効とされるステロイドの投与は、本症例には無効であり、両側胸水貯留と慢性呼吸不全状態は相当期間持続した。そのため、奇異性胸膜反応の鑑別診断として、左側にも微弱な結核性胸膜炎が存在し増悪もあがってくる。しかし、抗結核化学療法施行中に増悪したこと、その後再び抗結核療法を継続することにより徐々に軽減したことより、奇異性胸膜反応が最も可能性が高いと考える。

奇異性反応とは、初期悪化ともいわれ、抗結核化学療法中に頭蓋内結核腫やリンパ節腫脹、肺結核の形で出現し<sup>1)~13)</sup>、治療による細胞性免疫の回復による「immunological rebound」が原因と考えられている<sup>1)~9)</sup>。また、肺病変をきたす症例も、文献上では初期悪化として報告されている<sup>3)</sup>。immunological reboundの証明として、治療中に末梢血中のリンパ球の増加、皮膚反応やツベルクリン反応の増強、赤沈の延長があげられる<sup>2)</sup>。強力な治療を控えることや、ステロイド治療による奇異性反応の軽

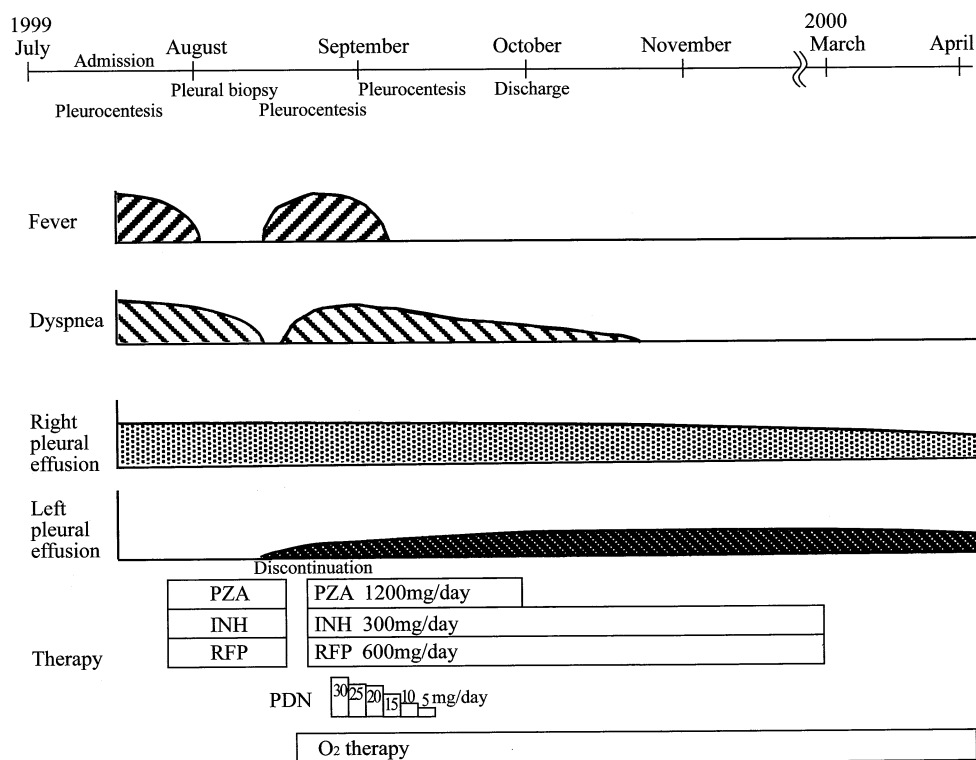


Fig. 2 Clinical process

減効果が期待されるが、奇異性反応を妨げる明らかなデータの蓄積はない<sup>1)</sup>。ただし、初期の治療継続により、大部分は軽快するとされている<sup>1)~13)</sup>。また、この奇異性反応は、特に後天性免疫不全症候群 (AIDS) 発症者で結核性疾患を合併した症例において、抗 HIV 薬と抗結核薬を併せて投与した場合に出現率が高い<sup>8)</sup>。文献上では、出現率は36%にもものぼるとのデータもあり、その対照としての抗結核療法のみの方の7%と比べ、有意に高いと考えられる<sup>8)9)</sup>。そのため、AIDS 発症者の結核治療は注意を要するが、この場合も、抗結核化学療法の継続にて軽快するとされている<sup>8)9)</sup>。

本症例は、HIV 感染患者ではないが、抗結核化学療法により抗結核菌の免疫作用が賦活化し、奇異性胸膜炎にて対側に胸水貯留をきたしたと考えられた。また、臨床経過より、慢性呼吸不全の原因として、間質性変化の影響も大きいと考えるが、両側の胸膜炎による拘束性障害から慢性呼吸不全をきたしたと考えられた。

## 結 語

症例は74歳、男性。結核性胸膜炎の治療中に、奇異性反応と思われる対側胸水貯留をきたし、両側の胸膜炎による拘束性障害から慢性呼吸不全となった1症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) Al-Majed SA: Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respiratory Medicine*. 1996; 90: 211-214.
- 2) Onwubalili JK, Scott GM, Smith H: Acute respiratory distress related to chemotherapy of advanced pulmonary tuberculosis: A study of two cases and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine*. June 1986; New Series 59, No.230: 599-610.
- 3) Bobrowitz ID: Reversible roentgenographic progression in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 121: 735-742.
- 4) Vilaseca J, Lopez-Vivancos J, Arnau J, et al.: Contralateral pleural effusion during chemotherapy for tuberculous pleurisy. *Tubercle*. 1984; 65: 209-210.
- 5) Matthay RA, Neff TA, Iseman MD: Tuberculous pleural effusion developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 109: 469-472.
- 6) Chensue SW, Warmington K, Ruth JH, et al.: Effect of slow release IL-12 and IL-10 on inflammation, local macrophage function and the regional lymphoid response during mycobacterial (Th1) and schistosomal (Th2) antigen-elicited pulmonary granuloma formation. *Inflamm Res*. 1997; 46: 86-92.
- 7) Hiraoka K, Nagata N, Kawajiri T, et al.: Paradoxical pleural response to antituberculous chemotherapy and isoniazid-

- induced lupus. *Respiration*. 1998 ; 65 : 152-155.
- 8) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. : Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 158 : 157-161.
  - 9) Fishman JE, Lavi ES, Narita M, et al. : Transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *AJR*. 2000 ; 174 : 43-49.
  - 10) Minamoto GY: Paradoxical presentation of intracranial tuberculomas after chemotherapy in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994 ; 19 : 793-794.
  - 11) Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy. *Clin Infect Dis*. 1994 ; 19 : 1092-1099.
  - 12) Hejazi N, Hassler W: Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy. *Infection*. 1997 ; 25 : 233-238.
  - 13) 新実彰男, 山本孝吉, 倉澤卓也, 他 : 抗結核化学療法開始後の頭蓋内結核腫の悪化について. *日胸疾会誌*. 1989 ; 27.

---

Case Report

---

A CASE OF TUBERCULOSIS PLEURITIS DEVELOPING CONTRALATERAL PLEURAL EFFUSION DURING ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY, FALLING INTO CHRONIC RESPIRATORY FAILURE

<sup>1</sup>Yasuo ITOH, <sup>1</sup>Tadashi ISHIGUCHI, <sup>1</sup>Yuji HIGASHIMOTO, <sup>1</sup>Hisashi FUJIMOTO,  
<sup>1</sup>Masahiro OHATA, <sup>1</sup>Hidekazu ITOH, <sup>2</sup>Akihide NISHIYAMA, <sup>2</sup>Kuniyuki OKAMURA,  
<sup>2</sup>Hideya ONO, <sup>2</sup>Kazumi KAWABE, <sup>2</sup>Akiko UEDA, and <sup>2</sup>Tadatoshi SURUDA

**Abstract** The patient was a 74 year-old male presenting right pleural effusion with mild fever. His temperature was 37.0 °C. Culture of a pleural biopsy specimen revealed *Mycobacterium tuberculosis*, although culture of sputum and pleural effusion were negative. Therapy was begun with 300 mg of isoniazid (INH) per day, 600 mg of rifampicin (RFP) per day, and 1200 mg of pyrazinamide (PZA) per day. His temperature improved temporarily. One week after beginning of the therapy he had a fever over 38.0 °C. On the 17 th day after starting chemotherapy, a chest radiological examination showed left pleural effusion in which numerous lymphocytes were found but *Mycobacterium tuberculosis* was negative. We assumed that the left pleural effusion was due to a paradoxical reaction to the anti-tuberculosis chemotherapy. After 3 days' discontinuation, the same regimen was resumed with an addition of prednisolone, but bilateral pleural effusion

remained and the case finally fell into chronic respiratory failure.

**Key words:** Tuberculous pleuritis, Pleural effusion, Paradoxical reaction, Anti-tuberculosis chemotherapy, Chronic respiratory failure

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University Kihoku Hospital, <sup>2</sup>Department of Pulmonary medicine, National Wakayama Hospital

Correspondence to: Yasuo Itoh, Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University Kihoku Hospital, 219 Myoji, Katsuragi-cho, Ito-gun, Wakayama 649-7113 Japan. (E-mail: fuki-s@smile.ocn.ne.jp)