

発現時期の異なる paradoxical worsening を呈した 3名の結核小児

^{1,2}近藤 信哉 ²宮川 知士

要旨：結核治療開始後の異なる時期に肺とリンパ節、リンパ節、脳内結核病巣に paradoxical worseningを生じた7カ月～11歳の結核小児3名を報告する。報告例3名の結核病巣拡大は治療開始約14日後、約6カ月後、そして治療終了約3カ月後に生じた。1名において抗結核薬を変更せず、1名において抗結核薬継続に加えてプレドニゾロンを投与し、1名においてプレドニゾロンのみを投与し、全員において1～5カ月後に病巣の改善をみた。この症例報告は paradoxical worseningが肺、リンパ節、脳実質結核病巣において菌量、成分などの結核菌因子と結核菌成分に対する遅延型過敏性などの患者因子との相互作用に基づいて結核治療開始後様々な時期に生じてくる可能性を示唆する。

キーワード：小児結核、パラドキシカル・ワースニング、遅延型過敏性反応、肺結核、リンパ節結核、頭蓋内結核

はじめに

的確な抗結核薬治療下に病巣拡大が生じる paradoxical worseningが結核小児に認められることがあり¹⁾、結核菌成分に対する遅延型過敏性 (delayed-type hypersensitivity, DTH) の関与が示唆される²⁾。paradoxical worseningは結核菌の周囲組織への散布による真の悪化と絶えず鑑別を要し、特に菌分裂速度から考えられない速さで病巣拡大を生じる迅速例³⁾⁴⁾において重要である。ここでは治療開始後の異なる時期に paradoxical worseningを生じた結核小児3名を報告し、paradoxical worseningが様々な治療段階に生じてくる可能性を検討する。

症例提示

〔症例1〕11歳、女児。

主 訴：稽留熱、全身倦怠。

家族歴：兄の入院3年前、父親が喀痰塗抹陽性肺結核と診断された。

現病歴：父親の結核診断時に予防内服を指示されたが、1カ月前後内服して自己中断した。入院約2カ月前より咳、1週間前より稽留熱を認めた。

入院時現症：両側呼吸音の減弱を認め、両側頸部リンパ節を複数触知した。

入院時胸部画像：両側上肺野と右側中肺野を中心に全肺野の浸潤影と両側縦隔リンパ節腫脹 (Fig. 1a)、両側頸部リンパ節腫脹を認めた (Fig. 1c)。

入院時検査所見：末梢血白血球10,840/ μ l、Hb 11.3 g/dl、血清CRP 2.3 mg/dl。ツベルクリン反応 (ツ反) は硬結 (mm) 34×20、発赤 (mm) 62×35であった (BCG接種済)。喀痰、胃液結核菌は塗抹陽性 (+++)、培養陽性であり、投与された抗結核薬に対して感受性であった。

入院後経過：イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、硫酸ストレプトマイシン (SM)、ピラジナミド (PZA) で治療を開始した (SM、PZAは最初の2カ月間)。治療開始7日後に解熱し、全身倦怠も消失した。治療開始約14日後より何ら発熱、咳の増悪、喀痰、呼吸困難、心拡大を伴うことなく胸部単純X線写真で両側肺野の浸潤影の増強 (Fig. 1b) と、両側頸部リンパ節の増大を認めた。肺野病巣拡大時の喀痰結核菌は塗抹陽性 (+) であり、治療を変更せずに継続した。約3カ月治療後のCT画像では肺野浸潤影は改善をみせたが、両側、特に左側深頸部リンパ節は内部に乾酪壊死を伴って著明に腫

¹東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科、²都立清瀬小児病院呼吸器科

連絡先：近藤信哉、東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科、〒189-8511 東京都東村山市青葉町1-7-1 (E-mail: shinya_kondo@tamahoku-hp.jp) (Received 1 Nov. 2005/Accepted 12 Dec. 2005)

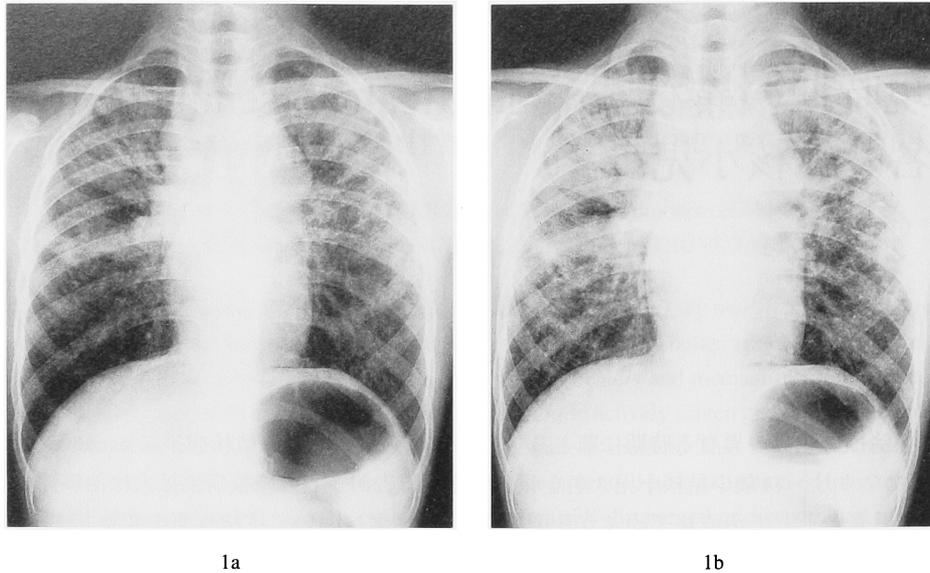


Fig. 1a, 1b Pulmonary and intra-thoracic lymphonodes tuberculosis in 11-year-old girl. 1a: Chest X-P at the reference showing bilateral pulmonary infiltration and enlargement of bilateral mediastinal and hilar lymphonodes. 1b: Chest X-P showing further increase in bilateral pulmonary infiltration and further enlargement of bilateral mediastinal and hilar lymphonodes despite of two-week treatment with anti-tuberculosis medicines.

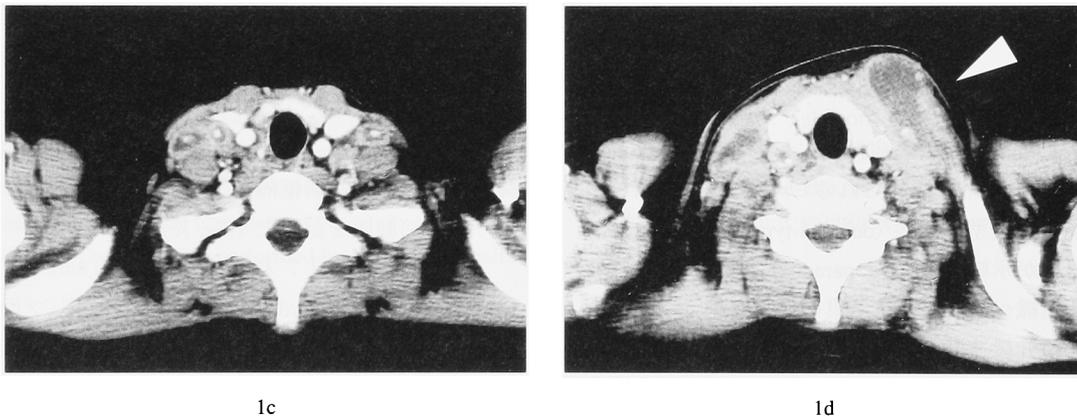


Fig. 1c, 1d Cervical lymphonodes tuberculosis in the same patient. 1c: CT at the reference showing bilateral enlargement of deep cervical lymphonodes. 1d: CT after 3-month treatment with anti-tuberculosis medicines showing marked enlargement of left cervical lymphonodes with central caseous necrosis (white arrowhead).

大していた (Fig. 1d)。左側頸部リンパ節は治療開始約4カ月後切開し、右側はやや遅れて自壊した。繰り返し壊死物質を機械的に除去し、創は切開約2カ月後に閉鎖した。頸部リンパ節切開時の壊死物質の結核菌検査は塗抹陰性、培養陰性であった。治療は予防内服脱落、重症度、リンパ節病巣改善の遅延などを考慮して18カ月間行い、3年間再燃を認めない。

〔症例2〕月齢7、女児。

主 訴：健診時のツ反自然陽転、胸部異常陰影。
家族歴：患児診断後に別居の叔父が結核と判明。

現病歴：ツ反陽転直後の胸部X線写真に異常がないと判読され、近医でINHによる予防内服を開始した。しかしながら、服薬開始約1カ月後に胸部X線写真で左上肺野に異常を認めたため紹介されて入院した。

入院時現症：特記すべき異常なし。

入院時胸部画像：傍気管リンパ節腫大による左主気管支閉塞と左上葉肺虚脱を呈した (Fig. 2a)。

入院時検査所見：末梢血白血球 $19,040/\mu\text{l}$ 、Hb 13.4 g/dl 、血清CRP 0.5 mg/dl 。ツ反硬結 (mm) 24×21 、発赤 (mm) 44×43 であった。胃液結核菌は塗抹陽性、培養陽性であり、投与された抗結核薬に対して感受性であった。

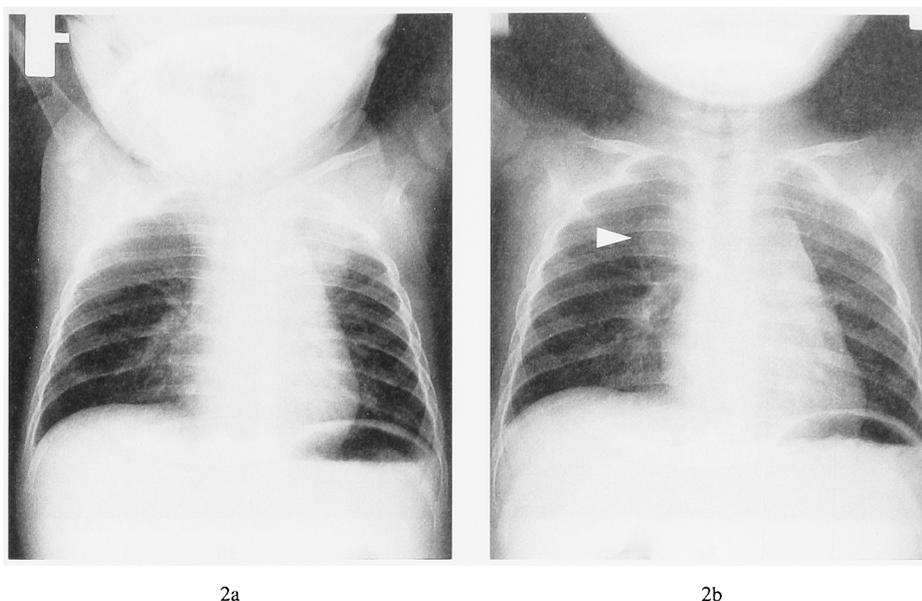


Fig. 2 Enlargement of tuberculosis mediastinal lymphonodes in 7-month-old girl. 2a: Chest X-P at the reference showing enlargement of left paratracheal lymphonodes and atelectasis of left upper lobe. 2b: Chest X-P following 6-month treatment with anti-tuberculosis medicines showing enlargement of right paratracheal lymphonodes (white arrowhead) despite of reduction of left paratracheal lymphonodes.

入院後経過：INH, RFP, SMで治療を開始した（SMは2カ月間）。治療開始後1カ月で胃液結核菌は陰性となった。治療開始4カ月後のCT画像は左上肺野陰影の改善傾向を示したが、内部に乾酪壊死を伴う傍気管リンパ節腫大の残存を示した。治療開始約6カ月後に何ら発熱、咳、喀痰を伴うことなく、乾酪壊死を伴う右傍気管リンパ節、肺門リンパ節腫脹が著明となった（Fig. 2b）。この時行われた胃液結核菌検査は陰性であった。INH, RFPに加えてプレドニゾロンを漸減期間も含め、4週間併用投与した。治療開始9カ月後に右傍気管リンパ節、肺門リンパ節腫脹の明らかな縮小を認めた。結核治療は12カ月間行われ、終了後6カ月間は再燃を認めなかった。

〔症例3〕1歳、男児。

主訴：発熱、咳、嘔吐。

家族歴：父親が患児入院の10日前に喀痰塗抹陽性肺結核の診断を受けた。

現病歴：入院前日より発熱、嘔吐を始め、胸部X線写真で異常陰影が認められたため入院した。

入院時現症：易刺激性であるが、意識清明。項部硬直なく、Kernigサイン陰性。肝脾腫を認めなかった。

入院時画像：胸部では縦隔・肺門リンパ節腫脹、両側肺野の粟粒陰影と右上肺野に浸潤影を認めた。頭部CTでは脳室軽度拡大とシルビウス裂、中脳周囲の造影促進

効果を認めた。

入院時検査所見：末梢血白血球 $19,500/\mu\text{l}$ 、Hb 11.7 g/dl 、血清CRP 0.9 mg/dl 。ツ反硬結（mm） 13×13 、癆赤（mm） 18×13 （BCG未接種）であった。髄液の細胞増多（822/3）、蛋白上昇（ 242 mg/dl ）、糖低下（ 11 mg/dl ）、結核菌塗抹陰性、培養陽性を認めた。胃液結核菌検査は塗抹陰性、培養陽性で投与された抗結核薬に対して感受性であった。

入院後経過：粟粒結核、結核性髄膜炎の診断でINH, RFP, SM, プレドニゾロンで治療を開始し、治療によって髄膜炎症、縦隔・肺門リンパ節腫脹、肺浸潤像は徐々に軽快した。治療開始約1カ月後より脳底槽を中心として腫瘤形成が始まった（Fig. 3a）。合計18カ月間抗結核薬投与した。髄膜炎は右半身不全麻痺を残して軽快した。治療終了約3カ月後、何ら全身症状を伴うことなく右眼瞼下垂が生じた。CT検査は肉芽腫が右側に増大して脚間槽から中脳に埋没し、周囲に生じた浮腫と一緒に右動眼神経を圧迫していることを示唆した（Fig. 3b）。プレドニゾロンのみを投与し、右眼瞼下垂は約2カ月で改善した。その8カ月後の頭部CTでは右側に増大した肉芽腫の縮小が認められた。右眼瞼下垂消失後、結核の再燃を約3年間認めない。

考 案

paradoxical worseningが生じる機序、なぜ一部の結核

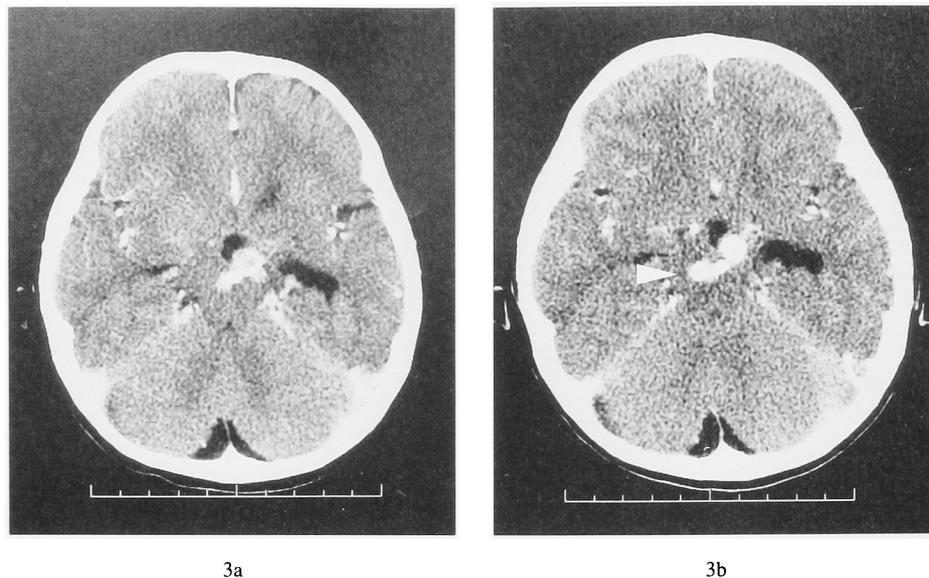


Fig. 3 Intracranial tuberculoma in one-year-old boy. 3a: CT following five-month treatment with anti-tuberculosis medicines showing irregular calcified granuloma in the interpeduncular cistern. 3b: CT after three-month cessation of anti-tuberculosis medicines showing expansion of the calcified granuloma to the right midbrain tegmentum, accompanies low density areas indicating edema (white arrowhead). The right oculomotor nucleus may be involved in this lesion.

小児だけに生じる理由は不明である。paradoxical worseningと判定するには、病巣拡大が結核菌の周囲組織への散布による悪化でないことを提示しなければならない。3名から検出された結核菌は投与された抗結核薬に対して感受性であった。治療開始約14日後の症例1における喀痰検査は排菌数が著減しており、切開時の左頸部リンパ節検査で結核菌を検出しなかった。症例1は既に3年前にDTHが確立され、多量の結核菌の存在が予測される肺、リンパ節病巣における急速な殺菌はparadoxical worseningを生じる条件を備えていると考えられた。結核菌薬剤感受性が不明な治療開始から間もない時期であったが、解熱、倦怠感消失などの症状改善に反する肺野浸潤影増強と乾酪壊死を伴うリンパ節病巣増大を確証はないもののparadoxical worseningの可能性が高いと判断して経過を観察した。治療開始約6カ月後に縦隔・肺門リンパ節が増大した症例2において、既に菌の薬剤感受性が判明しており、病巣拡大時の胃液検査も結核菌陰性であった。治療開始4カ月以降にparadoxical worseningが生じた理由として、菌数が少ないこと、DTHの中心をなすTNF- α ⁵⁾産生能が未熟な乳児⁶⁾であったことも考えられる。また、脳内結核腫は石灰化を伴っていても数カ月～2年かかって融解していくことが知られ¹⁾、融解過程にあつて結核腫の外に漏出した結核菌成分に対してDTHに基づく肉芽腫を新たに形成することが考えられる。脳内結核腫拡大を認めた症例3において、ステロイド剤を併用した18カ月間の投薬が結核性髄膜炎治

療に十分であり⁷⁾、プレドニゾロン単独投与は結核腫縮小と症状改善をもたらした。今回報告した3症例はparadoxical worseningが肺、リンパ節、脳実質病巣において菌量、成分などの結核菌因子と結核菌成分に対する遅延型過敏性などの患者因子との相互作用に基づいて結核治療開始後様々な時期に生じてくる可能性を示唆する。

これまで発現時期の異なるparadoxical worseningについて報告がなされてきた。治療開始1～3カ月後に生じる肺結核病巣の拡大(いわゆる初期悪化)は結核菌経気管支散布例を含んでいるが、大半はparadoxical worseningによると考えられる⁸⁾。肺病巣拡大は治療終了後も生じ、反復する例も報告されている⁹⁾。また、リンパ節結核においても、肺結核患者の左頸部リンパ節が治療開始約1カ月後に急速に乾酪壊死を伴って腫大した後に数カ月して消褪して、治療終了22カ月後に右頸部リンパ節が腫大した報告もある¹⁰⁾。さらに、脳内結核腫におけるparadoxical worseningの生じる時期は幅広く、治療開始1～27カ月後に生じてくる¹¹⁾。これらの報告は、今回の真の悪化、再燃と鑑別が難しい治療開始後幅広い時期に3名の結核小児に生じたparadoxical worseningの妥当性を支持すると考えられる。

文 献

- 1) Jamieson DH, Cremin BJ: Imaging of central nervous system tuberculosis. In: Childhood tuberculosis, Modern

- imaging and clinical concepts. Cremin BJ, Jamieson DH, ed., Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996, 51-67.
- 2) Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 1092-1099.
 - 3) 沖本二郎: Rush Caseとその対策. *結核.* 1992; 67: 676-679.
 - 4) 近藤信哉, 伊藤真樹: 乳幼児における結核家族検診, 特に初感染に対する予防内服の有用性. *結核.* 2003; 78: 677-682.
 - 5) Grange JM, Stanford JL, Rook GAW: Tuberculosis and cancer: parallels in host responses and therapeutic approaches? *Lancet.* 1995; 345: 1350-1352.
 - 6) Wilson CB, Levis DB: Basis and implication of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 (supple): S410-S420.
 - 7) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR.* 2003; 52 (RR-11): 1-77.
 - 8) 濱田 薫, 玉置伸二, 徳山 武, 他: 肺結核化学療法早期にみられる陰影増大, いわゆる初期悪化の組織学的検討. *呼吸.* 1997; 16: 949-953.
 - 9) 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.
 - 10) Carter EJ, Mates S: Sudden enlargement of a deep cervical lymph node during and after treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1994; 106: 1896-1898.
 - 11) 新美彰男, 山本孝吉, 倉沢卓也, 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—自験例および本邦報告例の検討と考察— *日胸疾会誌.* 1989; 27: 1300-1307.

Case Report

THREE CASES OF TUBERCULOSIS CHILDREN WHO DEMONSTRATED
PARADOXICAL WORSENING DURING DIFFERENT STAGE OF TREATMENT

^{1,2}Shinya KONDO and ²Tomoo MIYAGAWA

Abstract We report three tuberculosis children aged seven-month-old to 11-year-old who had paradoxical worsening of tuberculosis of lung and lymph nodes, lymph nodes, and intracranial tuberculoma at different treatment stages. In these children, paradoxical worsening occurred at about 14 days after start of anti-tuberculosis treatment, about six months after the start, and about three months after the completion of treatment. No alteration was done in the method of anti-tuberculosis treatment against expanding lesions, and prednisolone was prescribed in two subjects. Expanded lesions then improved one- to five-months later. The mechanisms of paradoxical worsening is unclear. However, these cases suggest that paradoxical worsening may occur at any time after starting anti-tuberculosis treatment based on interaction between the microbial factors and host immunological factors in lung, lymph nodes, intracranial tuberculosis lesions.

Key words: Childhood tuberculosis, Paradoxical worsening, Delayed-type hypersensitivity, Pulmonary tuberculosis, Lymphonode tuberculosis, Intracranial tuberculosis

¹Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Cooperation Tama-Hokubu Medical Center, ²Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Correspondence to: Shinya Kondo, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Cooperation Tama-Hokubu Medical Center, 1-7-1, Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-8511 Japan.
(E-mail: shinya_kondo@tamahoku-hp.jp)