

治療中に陰影の悪化と著明な頸部・縦隔リンパ節腫脹をきたした粟粒結核の1例

¹岩原 義人 ²元木 徳治 ²大串 文隆

要旨：症例は37歳女性。咳嗽，呼吸困難感で発症。他院でステロイドを投与されるも軽快せず，中止された。約2カ月半後に当院にて粟粒結核と診断。抗結核療法を開始し，咳嗽の軽減を認めていたが，治療開始後約2カ月より発熱がつづき，その後陰影の明らかな悪化および縦隔・頸部リンパ節の著明な腫脹が出現した。初期悪化（奇異性反応）と考え，結核治療を継続したところ，治療開始後約4カ月以降，臨床所見は徐々に軽快した。著明な奇異性反応を呈した原因として，粟粒結核自体およびステロイドによる免疫抑制とその後のステロイド中止および強力な抗結核療法による急速な免疫能回復の関与を推察した。

キーワード：粟粒結核，初期悪化，奇異性反応，抗結核療法，ステロイド

はじめに

結核治療中に認められる一過性の症状や病変の悪化するうち初期悪化（奇異性反応）は，原因として治療による急速な免疫能回復の関与が推測されている。今回われわれは，ステロイド投与後に粟粒結核であることが判明したため抗結核療法を行い，陰影の悪化とリンパ節腫大による著明な奇異性反応像を呈した症例を経験したので，その成因について若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：37歳，女性。職業：看護師。

主 訴：咳嗽，呼吸困難感。

既往歴：卵巣癌に罹患（平成9年5月手術）。抗癌剤，免疫抑制剤やステロイドの使用歴なし。

現病歴：平成13年8月末より乾性咳嗽，呼吸困難が出現し，近医を受診し，9月初旬より約1カ月間プレドニゾロン20mgを経口投与されたが症状改善しないため，12日かけて漸減中止され経過観察されていた。同年10月の職場健診にて胸部異常影を指摘され，11月中旬当院呼吸器科に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長160cm，体重59kg，意識清明，

体温36.6℃，血圧126/72，脈拍84/分，整。SpO₂ 98%。結膜に貧血，黄染なし。口腔内異常なく，表在リンパ節を触知せず，甲状腺腫触れず。心音は雑音なく，呼吸音に異常なし。腹部は肝脾腫等異常を認めず。下肢に浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査所見：RBC $438 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 11.6 g/dl，Ht 37%，Plt $39.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，WBC $4500/\mu\text{l}$ （St 9%，Seg 63%，lym 15%，Eo 4%，Ba 3%，Mono 6%），ESR 24 mm/hr，CRP 0.6 mg/dl，TP 7.2 g/dl，Alb 4.1 g/dl，A/G 1.3，GOT 19 IU/l，GPT 8 IU/l，ALP 194 IU/l， γ -GTP 12 IU/l，LDH 187 IU/l，FBS 80 mg/dl，T-Bil 0.3 mg/dl，Cre 0.8 mg/dl，ツベルクリン反応強陽性（発赤15mm×13mm，硬結15mm×13mm，二重発赤40mm×34mm）。喀痰検査では塗抹陽性で，PCR法で結核菌DNAが陽性であった。培養結核菌は，主要抗結核薬〔streptomycin，isoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），kanamycin，enviomycin，ethionamide，cycloserine，para-aminosalicylic acid）に耐性を認めなかった。胸部単純X線写真では，両肺野にほとんどが径2mm以下のびまん性小粒状影を認め（Fig. 1a），胸部CTでは小葉構造に無関係な粒状影を多数認め（Fig. 1b），粟粒結核に合致する所見であった。

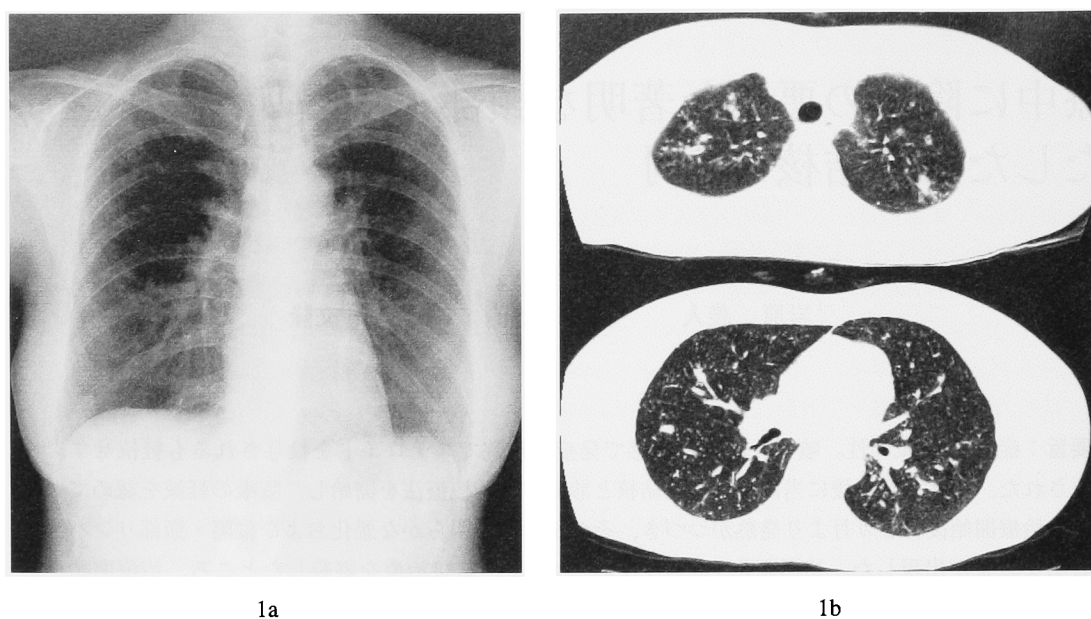


Fig. 1 Chest radiograph (a) and CT (b) on admission (November, 2001) reveal diffuse micronodular shadows in both lungs and no mediastinal enlargement.

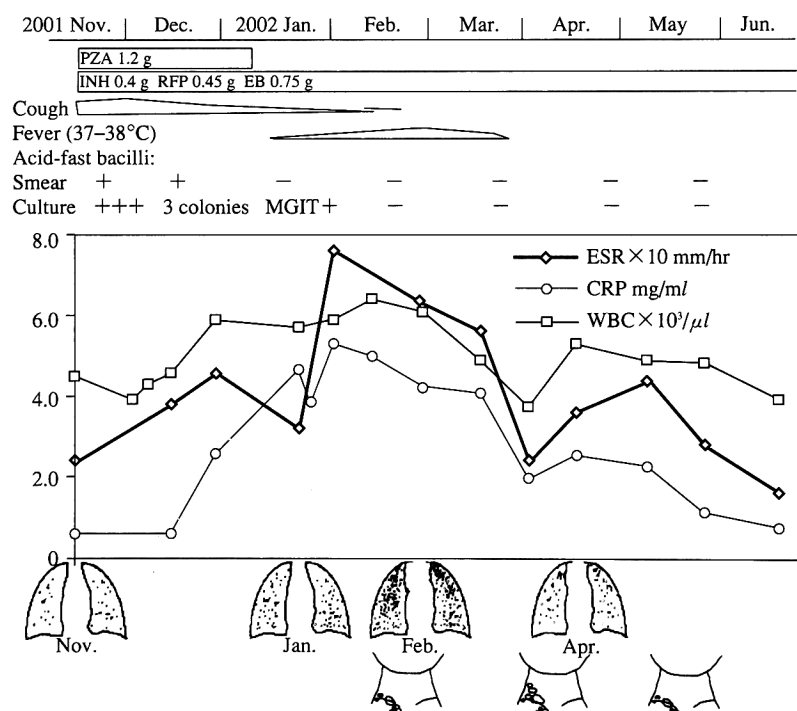
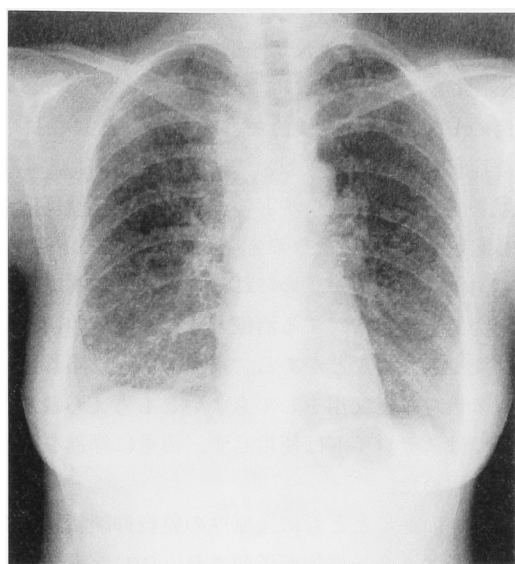


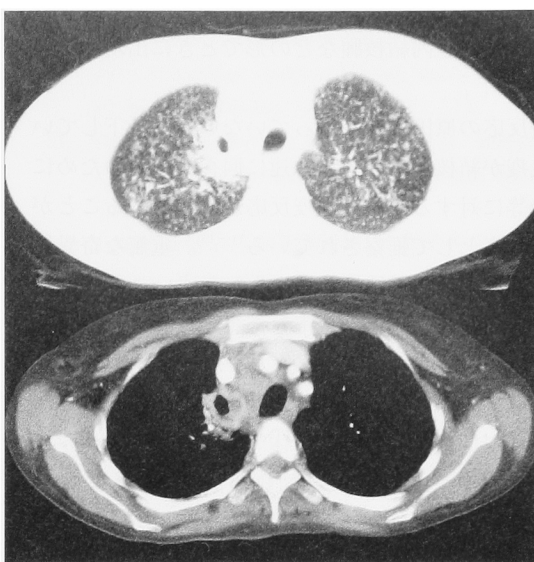
Fig. 2 Clinical course

臨床経過 (Fig. 2)：以上より粟粒結核と診断。11月中旬より pyrazinamide (PZA) 1.2 g, INH 0.4 g, RFP 0.45 g, EB 0.75 g にて治療を開始した。咳は徐々に減少したが、1月後半より発熱が出現、持続した。検査上排菌量は減少したが、血液検査上血沈およびCRPの悪化や白血球

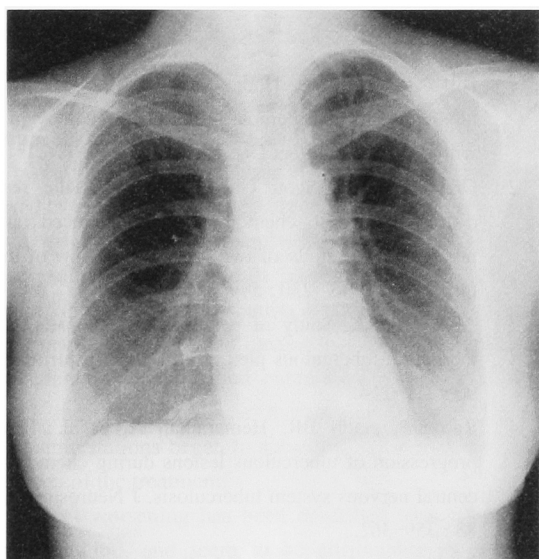
数の上昇を認めた。画像的には、治療開始約1カ月後の胸部単純X線で陰影の若干の改善を認めたが、2月初旬の胸部X線では明らかな陰影の増悪を認め、上縦隔の拡大も認めた (Fig. 3a)。同時期の胸部CTでも粟粒影の増大と浸潤影の出現、著明な縦隔リンパ節の腫大、およ



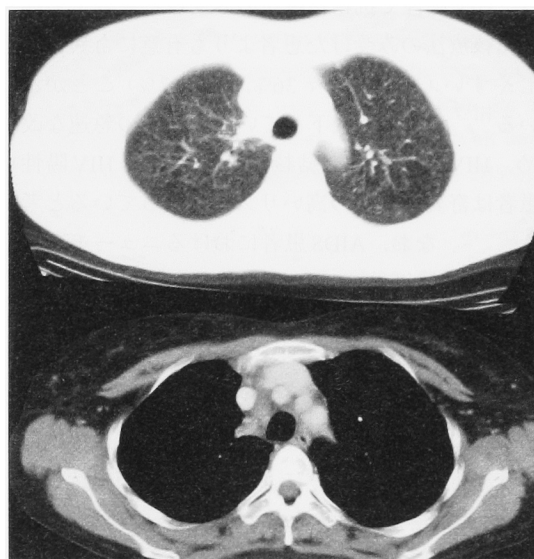
3a



3b



3c



3d

Fig. 3 a, b: Chest radiograph (a) 3 months after the initiation of antituberculous therapy shows increase and augmentation of the nodular shadows with infiltration, and enlargement of upper mediastinum. CT scan (b) in addition reveals cavitation in the right upper lobe and mediastinal lymphadenopathy. c, d: Chest radiograph (c) and CT scan (d) 11 months after the initiation of therapy reveal improved findings described above.

び右上葉における空洞形成を認めた (Fig. 3b)。また同時期より明らかに頸部リンパ節を触知するようになった。4月初旬の頸部超音波では最大径4 cmのリンパ節腫脹を両側頸部に多数認めた。しかし結核菌検査では、順調に排菌が減少していたため、これらの現象を奇異性反応と考え結核治療を継続した。所見によりずれはあるが、3月半ばから4月以降上記所見は軽快していった (Fig. 2)。

平成14年5月末に退院となり、その後陰影は順調に

改善、治療開始後11カ月後の胸部CTでは、縦隔リンパ節腫大は明らかに縮小し、肺野の陰影も著減していた (Fig. 3c, 3d)。計1年間で治療を終了し、再発を認めていない。なお当院ではステロイドは使用していない。

考 察

本症例は、治療経過より、結核の初期悪化または奇異性反応 (paradoxical worsening または reaction, response) であったと考えられる。奇異性反応とは、抗結核療法開

始後1～3カ月後に一過性の陰影の増悪、縦隔や頸部リンパ節腫脹、頭蓋内結核腫などの形でときに出現する病態である^{1)～8)}。

奇異性反応の原因はよく解っていないが、低下していた結核免疫が結核治療により急速に回復し、そのために菌体成分等に対する過剰な免疫反応が惹起されることがその発症機序として推察されている^{1)～13)}。重篤な奇異性反応は、菌量の多い播種性結核に生じやすいこと^{2)5)～8)}、アルコール依存など免疫の低下した患者に起こりやすいことが示唆されており²⁾、また強力な殺菌の治療が関与しているとも考えられている²⁾⁷⁾。実験的には、活動性結核の患者では菌体由来の多糖体等により結核免疫が抑制され⁸⁾⁹⁾、結核治療を行うと結核菌抗原に対する宿主の免疫反応は改善されることが示されている¹⁰⁾。

HIV陽性または陰性の結核患者における検討によると、HIV陽性で抗結核療法と抗HIV療法を併用された患者では、HIV陰性で抗結核療法のみ受けた患者やHIV陽性で抗結核療法のみ受けた患者よりも有意に奇異性反応が生じやすい(発生率各々36%, 2%, 7%)ことが示されている¹¹⁾。すなわち低下していた免疫能の急速な改善のため、HIV感染治療と結核治療を受けたHIV陽性の結核患者は奇異性反応の高いリスクを負っていると考えられる^{11)～13)}。なお、AIDS患者におけるニューモシスチス肺炎など結核以外の日和見感染症でも、強力な抗HIV療法により臨床的な悪化や顕在化を認めることがあり、免疫再構築症候群としてよく知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。

本邦における初期悪化の成因についての理解は、「強力な化学療法により、急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所のアレルギーによるとの考えが支持されている」¹⁶⁾との理解が一般的と思われる。一方欧米の諸家の仮説によると、まず活動性結核では結核菌産物に対する遅延型過敏反応の抑制(アレルギー)を生じやすく、免疫抑制を起こす既存疾患等も相まって感染結核菌は大量となる。しかしひとたび強力な治療により結核が制御されるようになると、免疫抑制状態は解消し、結核免疫が回復・亢進するため免疫担当細胞は大量の菌体との強い免疫反応をきたし、その結果奇異性反応(初期悪化)を惹起する、と概ねまとめられる。宿主の結核免疫の抑制と急速な回復という過程が重要であることを、基礎的実験や臨床的観察を基に、より理論的に説明していると考え、今回われわれはこの症例において奇異性反応という語を使用した。

本症例における成因を考察すると、活動性、播種性のため結核菌量が多く免疫抑制状態にあり、ステロイド内服によりさらに免疫抑制状態が増強され、結核菌(抗原)量は増加したと推察される。その後ステロイドが中止されたことと引き続いての殺菌的な抗結核薬を含む強力な

治療により、細胞性免疫が速やかにかつ大きな振幅で回復したため、奇異性反応を引き起こしたのかもしれない。Naritaらは奇異性反応に関する上述の研究において、55例のHIV陰性の結核治療群のうち、奇異性反応を呈した症例は1例のみ(2%)で、その症例は皮膚筋炎に罹患しており、ステロイドの減量中に奇異性反応が生じたと記載している¹¹⁾。その発症機序について示唆的であり、本例との類似性が認められる点、非常に興味深い。

奇異性反応に対する治療として、経験的にステロイドが使用されることがある。重篤な状態に陥れば、短期間のステロイド使用をしてもよいとも考えられる¹³⁾が、本例ではステロイドは使用せず、慎重に経過を観察し、回復を認めた。

医療の進歩とともに医原性の免疫抑制状態を有する結核患者は、今後増加が予想され、HIV感染者以外でもこのような症例の蓄積と解析が必要と思われる。

文 献

- 1) Hill AR, Mateo F, Hudak A: Transient exacerbation of tuberculous lymphadenitis during chemotherapy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 774-776.
- 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. *QJM.* 1986; 230: 599-610.
- 3) Al-Majed SA: Study of paradoxical responses to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med.* 1996; 90: 211-214.
- 4) Rao GP, Nadh BR, Hemaratnan A, et al.: Paradoxical progression of tuberculous lesions during chemotherapy of central nervous system tuberculosis. *J Neurosurgery.* 1995; 83: 359-362.
- 5) Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 1092-1099.
- 6) Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Inf.* 1987; 15: 1-3.
- 7) Skurnik Y, Zhornicky T, Schattner A: Survival in miliary tuberculosis complicated by respiratory distress. *Presse Med.* 1994; 23: 979-981.
- 8) Mofredj A, Guerin JM, Leibinger F, et al.: Paradoxical worsening in tuberculosis during therapy in an HIV-infected patient. *Infection.* 1996; 24: 390-391.
- 9) Ellner JJ, Wallis RS: Immunologic aspects of mycobacterial infections. *Rev Infect Dis.* 1989; 11 Suppl 2: S455-S459.
- 10) Dannenberg AM Jr.: Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis.* 1989; 11 Suppl 2: S369-378.
- 11) 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.
- 12) Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, et al.: Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 ; 174 : 43–49.
 - 13) CDC: Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR.* 1998 ; 47 (RR20) : 1–51.
 - 14) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine.* 2002 ; 81 : 213–227.
 - 15) Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al.: Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 38 : 1159–1166.
 - 16) 日本結核病学会用語委員会:「新結核用語事典」, 結核予防会, 東京, 2001.

Case Report

TRANSIENT WORSENING OF CHEST RADIOGRAPH AND DEVELOPMENT OF LYMPHADENOPATHY DURING CHEMOTHERAPY FOR MILIARY TUBERCULOSIS

¹Yoshihito IWAHARA, ²Tokuji MOTOKI, and ²Fumitaka OGUSHI

Abstract A 37-year old woman was referred to our hospital because of bilateral pulmonary micronodular shadows on chest X-ray. Prednisolone was reported to be administered for her coughs and dyspnea more than a month, but was discontinued recently. Under the diagnosis as miliary tuberculosis, we started to treat her with the combined use of pyrazinamide, isoniazid, rifampicin, and ethambutol. Then her symptoms subsided gradually. Two months later, however, high fever developed, followed by exacerbation of the radiographic shadows, and marked cervical and mediastinal lymphadenopathy. We considered them so-called paradoxical worsening, and continued the antituberculosis therapy unchanged. Those clinical manifestations began to subside about 4 months after the initiation of the treatment.

Paradoxical worsening has been described as a relatively rare manifestation, and seem to be attributable to prompt recovery of the immunity to mycobacterial antigens after the use of antituberculous therapy. We considered that, in this case, disseminated tuberculosis and firstly administered

steroid that might suppress immune function, and discontinuation of steroid therapy followed by the bactericidal antituberculous chemotherapy were associated with the development of the paradoxical reactions, by analogy with immune reconstitution syndrome frequently reported in HIV-related tuberculosis patients.

Key words : Miliary tuberculosis, Paradoxical worsening, Antituberculous chemotherapy, Corticosteroid

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Kochi National Hospital

Correspondence to : Yoshihito Iwahara, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kochi National Hospital, 1–2–25, Asakuranishimachi, Kochi-shi, Kochi 780–8077 Japan.

(E-mail : iwaharay@kochi2.hosp.go.jp)