

乳幼児エピツベルクローシスの病因についての再評価

^{1,2}近藤 信哉¹ 宮川 知士¹ 伊藤 真樹

要旨:〔目的〕胸部CT, 気管支ファイバースコピーなどの現在の診断技術を用いて, エピツベルクローシスの病因について再検討した。〔対象と方法〕エピツベルクローシスを生じた結核乳児14例, 幼児5例, 計19例について胃液結核菌検査, 胸部単純X線検査にCT検査と気管支ファイバースコピー検査を加えて評価を行った。〔結果〕エピツベルクローシス発見時の年齢は, 19例中12例(63%)が0歳児であった。結核治療開始前とは別の肺葉に治療開始後に生じた1例を含め, 19例中13例においてエピツベルクローシスは治療開始後に生じた。19例全例に気管支起始部周辺を圧迫する縦隔・肺門リンパ節腫大が認められ, 16例(84%)において該当する肺葉に浸潤影を伴っていた。16例に行われた気管支ファイバースコピー検査において, 13例(81%)の該当気管支壁に腫瘤を認めた。〔結論〕従来の報告と異なり, 絶対径の狭い, 脆弱な気道を有する0歳児がエピツベルクローシスを最も生じやすいことが明らかになった。また, エピツベルクローシスは縦隔・肺門リンパ節病巣と初期悪化による病巣拡大がもたらす気管支壁圧迫, そしてリンパ節穿孔が形成した気管支壁腫瘤による気管支閉塞に伴う無気肺影であると考えられた。

キーワード: エピツベルクローシス, 初期変化群肺結核, 縦隔・肺門リンパ節, 気管支壁腫瘤, 初期悪化

はじめに

乳幼児の初期変化群肺結核発病初期の主たる病巣は縦隔・肺門リンパ節に形成され, 初感染肺原発巣はしばしば胸部単純X線検査で見落とされるほど小さい¹⁾。他方, そのような原発巣とは異なり, 上葉を中心に明らかな浸潤影—無気様陰影を認める症例が少なからず存在し, 上葉に多いことから「上」を意味する「エピ」を冠してエピツベルクローシスと呼ばれている。エピツベルクローシスは初感染に続く縦隔・肺門リンパ節腫大による気管支起始部周辺が圧迫閉塞され, 該当する肺葉, 区域肺が無気肺をきたした結果と考えられてきた。しかし, 乳幼児エピツベルクローシスに関する報告は野口, 村上の報告以来少ない^{2)~5)}。最近胸部精検に多用されるようになったCT検査は縦隔陰影に隠れがちな縦隔・肺門リンパ節腫脹の評価, 気道異物による肺葉虚脱の鑑別に有用であり, また気管支ファイバースコピー検査は気道壁病

変, 気道異物の評価に有用であるが, これらCTや気管支ファイバースコピーを併せ用いて乳幼児エピツベルクローシスを評価した報告は見当たらない。著者らは1996~2005年の間にエピツベルクローシスを生じた結核乳児19例を経験し, 発現機序を知るために胃液結核菌検査, 胸部単純X線検査に加えてCT検査, 気管支ファイバースコピー検査を行って知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は1996年~2005年の間に都立清瀬小児病院に初期変化群肺結核, 肺門リンパ節結核の診断で入院した乳幼児123例のうち, エピツベルクローシスを生じた患児19例(15.4%)である。エピツベルクローシスを認めた時の年齢は0歳が12例(63%), 1歳が2例(10.5%), 2歳が3例(16%), 4歳が2例(10.5%)であった。男女比は9:10であった。観察期間は少なくとも入院治療開

¹東京都立清瀬小児病院呼吸器科, ²東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科

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. 2006/Accepted 19 Mar. 2007)

始後16カ月間、エピツベルクローシス発生後12カ月間であった。結核治療は全例が抗結核薬イソニアジド、リファンピシンの併用を行い、15例において治療開始直後の2~3カ月間ストレプトマイシンを投与した。エピツベルクローシスを認めた後も抗結核薬を変更することはなかった。全例に気管支拡張薬を投与したが、副腎皮質ステロイド薬はエピツベルクローシスの持続が10カ月を超えた0歳児1例のみに投与された。

結核菌検査は入院直後に3日間連続して早朝空腹時胃液を用いて行い、菌陰性化後は1カ月ごとに行った。月1, 2回の胸部単純X線検査と、入院時と3, 4カ月間治療後の退院前のCT画像を用いてエピツベルクローシスの発現、経過を観察した。CT検査は親権者の書面による承諾を得て、CT-HAS-SGS (GE-横河, 東京)を用いて5mm間隔で単純、造影撮影を行った。造影剤はイオヘキソール300 (2 ml/kg)を用いた。好発部位の検討において、エピツベルクローシスが一部区域肺のみに生じた例においても所属肺葉のエピツベルクローシスとした。発現時期の検討では、暫定的に3カ月ごとの区切りとした。消失時期の検討では、暫定的に3カ月以内、4~9カ月、10カ月以上に3区分した。有意差検定には t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。気管支ファイバースコープは親権者の書面による承諾を得て、排菌を認めなくなった退院前に行った。全身麻酔下で気管挿管チューブを通してN200ファイバースコープ (オリンパス, 東京)を気管、気管支内に挿入し、気道閉塞の程度と気道壁腫瘍の有無を観察した。気道壁腫瘍の生検は行われなかった。また、エピツベルクローシスが10カ月

以上持続した例において、最初の検査から10~12カ月後に再検査を行った。

結 果

入院直後の結核菌検査は19例全例が塗抹陰性であったが、15例 (79%)において培養陽性であった (Fig. 1)。0~1歳の乳児に限ると14例中13例 (93%)が培養陽性であった。退院前気管支ファイバースコープ検査で気道壁腫瘍を認めた13例中11例 (85%)が培養陽性であった。結核治療開始約1カ月後には、培養陽性であった全例において菌陰性となった。治療開始後にエピツベルクローシスを生じた13例において、エピツベルクローシスを生じた後の胃液結核菌検査はすべて陰性であった。多剤耐性菌は認められなかった。

(a) 発生部位 (Fig. 2)

エピツベルクローシスが1葉に発生したのは16例 (右上葉5例, 右中葉6例, 左上葉5例)であった。2葉に生じたのは3例 (右上葉と右中葉1例, 右中葉と右下葉1例, 左上葉と左下葉1例)であった。肺葉数で数えると右上葉 (Fig. 3) 6例, 右中葉 (Fig. 4) 8例, 右下葉1例, 左上葉6例, 左下葉1例の22葉で、右中葉が最

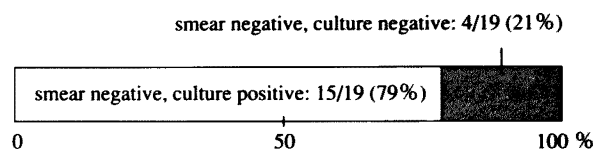


Fig. 1 The results of gastric *Mycobacterium tuberculosis* examination in 19 infants and children with epituberculosis.

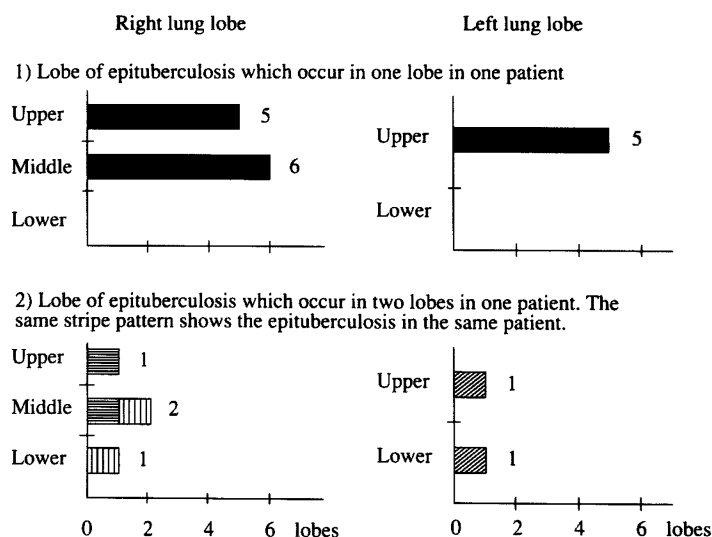


Fig. 2 Predominant location of epituberculosis in 19 tuberculosis infants and children. Epituberculosis occurred in two lobes in three cases (right upper and middle lobes, right middle and lower lobes, and left upper and lower lobes), therefore total numbers of epituberculosis are 22 lobes in 19 patients.

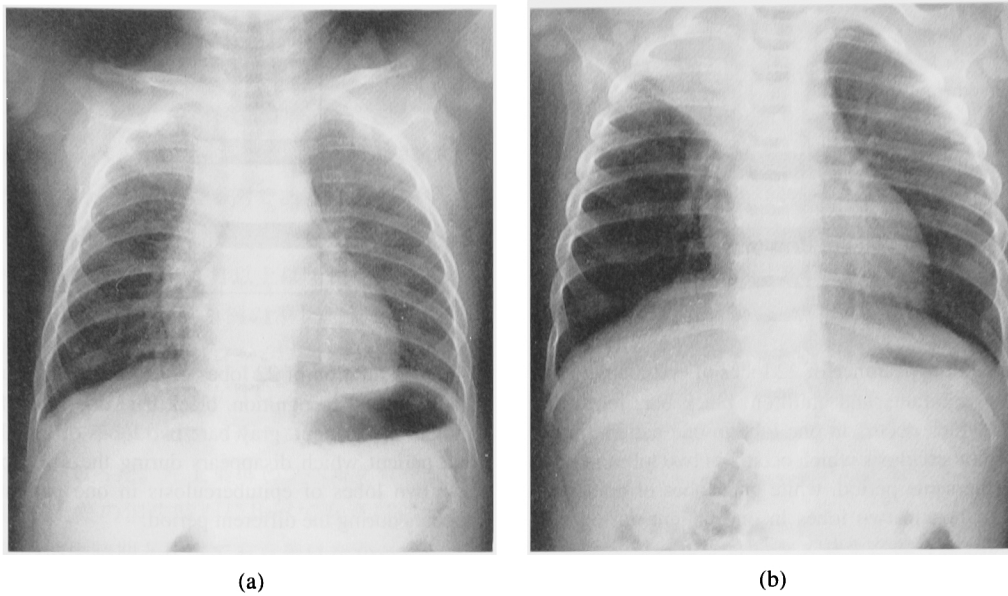


Fig. 3 (a) CXR before occurring epituberculosis in one year-old girl. (b) epituberculosis occurs in right upper lobe.

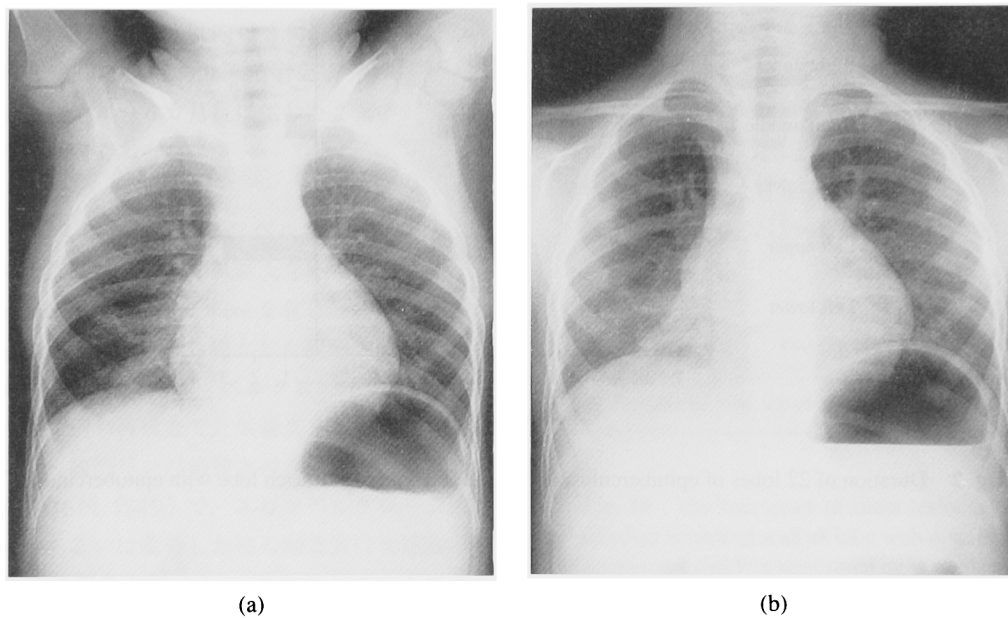


Fig. 4 (a) CXR before occurring epituberculosis in two year-old boy. (b) epituberculosis occurs in right middle lobe.

も多かった。

(b) 発生時期 (Fig. 5)

入院時にエピツベルクローシスを認めたのは19例中7例であった。左上葉, 左下葉の2葉に生じた1例を含め, 内訳は右上葉2例, 右中葉1例, 左上葉4例, 左下葉1例, 計8葉 (36%)であった。このうち右上葉エピツベルクローシスを有した1例は, 抗結核薬開始3カ月後に右中葉にも重複して生じた (以下, 重複例)。

抗結核薬開始後にエピツベルクローシスを生じたのは12例で, 前述重複例1例を加えると13例であった。肺

葉数で数えると, 1例は抗結核薬開始後2葉に生じたので14葉 (64%)であった。エピツベルクローシスは抗結核薬開始3カ月以内に右上葉3例, 右中葉6例 (重複例1例を含む), 右下葉1例, 左上葉2例, 計12葉 (55%)に生じ, 治療開始4~6カ月後に1例ずつが右上葉と右中葉, 計2葉 (9%)に生じた。

(c) 消失時期 (Fig. 6, 7, 8)

入院時にエピツベルクローシスが認められた例において, エピツベルクローシスは入院時発生したとした。エピツベルクローシスの消失時期が3カ月以内は13葉

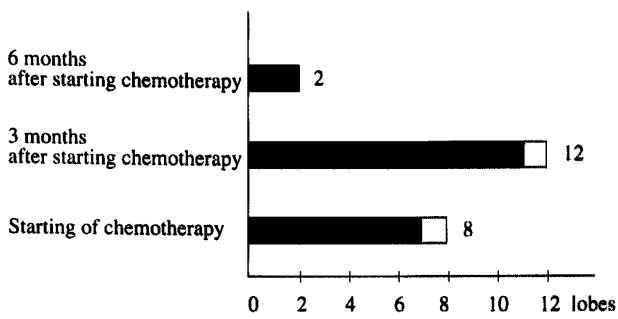


Fig. 5 The time of appearance of 22 lobes of epituberculosis in 19 tuberculosis infants and children. black bar: lobes of epituberculosis which occurs in one lobe in one patient. gray bar: lobes of epituberculosis which occurs in two lobes in one patient during the same period. white bar: lobes of epituberculosis which occurs in two lobes in one patient during the different period.

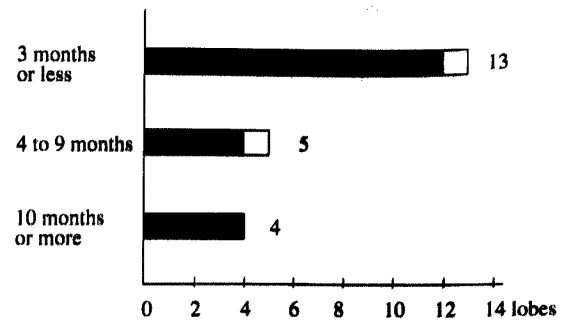


Fig. 6 Duration of 22 lobes of epituberculosis in 19 patients from the first recognition. black bar: one lobe of epituberculosis in one patient. gray bar: two lobes of epituberculosis in one patient which disappears during the same period. white bar: two lobes of epituberculosis in one patient which disappears during the different period.

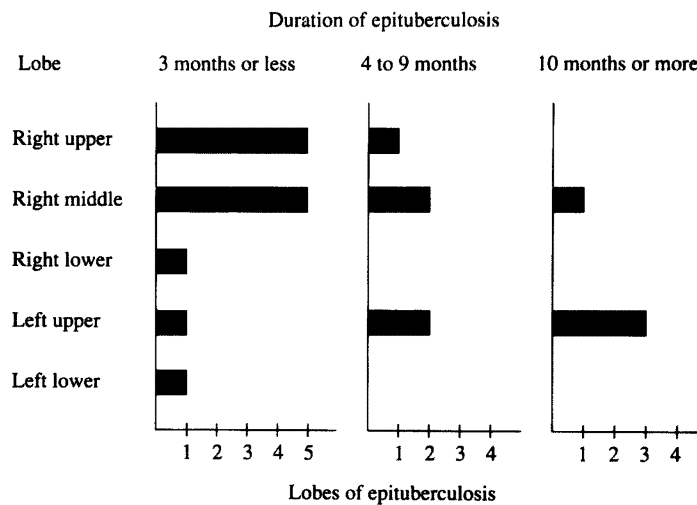


Fig. 7 Duration of 22 lobes of epituberculosis in 19 patients in terms of each lobe with epituberculosis.

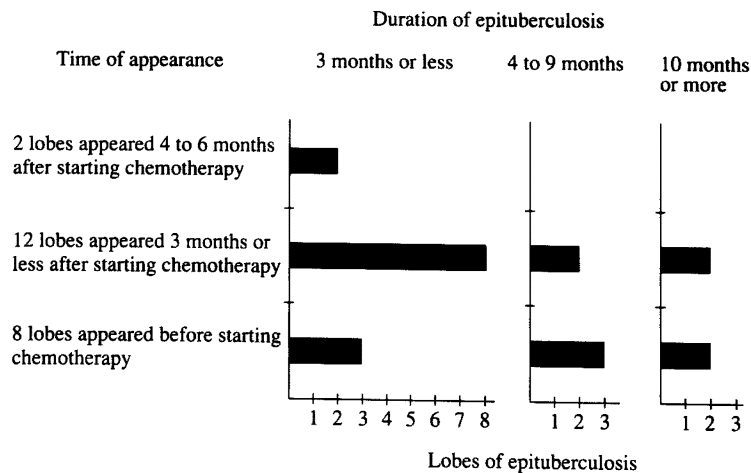


Fig. 8 Duration of 22 lobes of epituberculosis in 19 patients in terms of the time of appearance.

(59%), 4～9カ月は5葉 (23%), 10カ月以上は4葉 (18%), 計22葉 (症例数19例)であった。

エピツベルクローシスの消失時期を肺葉ごとにみると、右上葉エピツベルクローシス6例の消失時期が3カ月以内は5例、4～9カ月は1例であった。右中葉エピツベルクローシス8例では消失時期が3カ月以内は5例、4～9カ月は2例、10カ月以上は1例であった。右下葉エピツベルクローシス1例の消失時期は2カ月であった。左上葉エピツベルクローシス6例では消失時期が3カ月以内は1例、4～9カ月は2例、10カ月以上は3例であった。左下葉エピツベルクローシス1例の消失時期は3カ月であった。左上葉エピツベルクローシスの消失時期は右上葉の消失時期に比べて有意に遅かったが、右中葉の消失時期と比べて有意差はなかった。

エピツベルクローシスの消失時期を発生時期別にみると、入院時にエピツベルクローシスを認めた8葉の消失時期が3カ月以内は3例、4～9カ月は3例、10カ月以上は2例であった。抗結核薬開始3カ月以内に生じた12葉の消失時期が3カ月以内は8例、4～9カ月は2例、10カ月以上は2例であり、前者と有意差を認めなかった。治療開始4～6カ月後に生じた2葉の消失時期は共に3カ月以内であった。

(d) CT検査

CT所見としては全例でエピツベルクローシスを生じた肺葉の気管支起始部周辺に気管支を圧迫、あるいは狭小化する rim contrast-enhancement を有し、乾酪壊死を示唆する hypodense area を含む腫大した縦隔・肺門リンパ節を認めた (Fig. 9)。エピツベルクローシスが10カ月以上持続した4例の再検査で、気管支を圧迫し、石灰化を伴う旁気管・肺門リンパ節腫大の存続が全例に認められた。19例中16例 (84%) で、エピツベルクローシスを生じた以前、あるいは改善した後の肺実質に初感肺原発巣を示唆する浸潤像を認めた。CT画像上で、不規則な

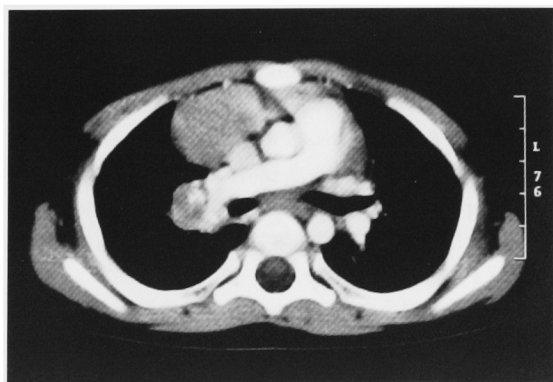


Fig. 9 CT demonstrates a large rim enhancing right hilar lymph node, probably compressing the right upper bronchus in one year-old girl (the same patient of Fig. 3).

辺縁を有する気道壁腫瘍は2例に認められたが、接するリンパ節病変との関連性は明らかでなかった。

(e) 気管支ファイバースコープ検査

19例中16例に行われた気管支ファイバースコープ所見は16例中13例 (81%) で、エピツベルクローシスを生じた肺葉の該当気管支入口部、あるいはやや遠位の壁に突出する腫瘍が認められた (Fig. 10)。生検が行われなかったため、腫瘍の性状は不明であった。10カ月以上エピツベルクローシスが持続する4例の再検査において気管支壁腫瘍の存続が認められ、1例において右中葉気管支入口部を閉塞している可能性が考えられた (Fig. 11)。しかし、全例において乾酪壊死物質の気道内流出を認めなかった。

エピツベルクローシス発生に伴う症状として高音声の乾性咳嗽が19例中3例 (16%) に突発的にみられた。しかし、呼吸困難は19例全例に認めなかった。

考 案

今回の検討においてエピツベルクローシスは結核乳幼児123例中19例 (15.4%) と発生頻度は従来の報告に近似しているにもかかわらず、2点において従来の報告と相違した。まず、野口の報告ではエピツベルクローシスを生じた0歳児は対象小児27名中0名 (0%) であったが²⁾、今回の検討では19例中12例 (63%) と過半数を占

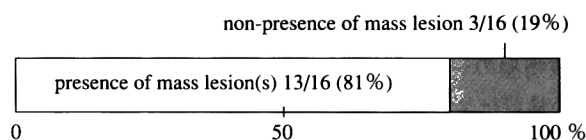


Fig. 10 The frequency of mass lesion(s) exists on the relevant bronchial wall of lobe with epituberculosis in 16 infants and children confirmed by bronchofiberscopy.

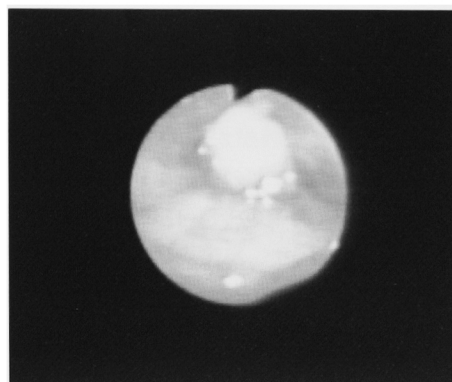


Fig. 11 The tumor on the airway wall that obstructed the orifice of the right middle lobe bronchus (the same patient of Fig. 4).

めた。本来は気管支壁がより脆弱で、狭小な0歳児ほどエピツベルクローシスを生じやすいはずである。その一方、0歳児でマクロファージの貪食・殺菌能、IL-12産生能⁶⁾、リンパ球のIFN- γ などのサイトカイン産生能⁶⁾は未熟なために、結核菌感染をおこすと発病する頻度が高く、病変は幼児より早く拡大することが考えられる。以前の報告^{2)~5)}は胸部X線撮影回数が制約されていた時代でもあり、肺結核発病初期の主病巣である肺門・縦隔リンパ節病巣は成人に比べて幅広い縦隔陰影に重なって見落とされがちであるため、0歳児の多くが肺野に明らかな異常陰影を呈する肺実質病巣が進展した時期に至って診断されたのではないかと考えられる。この時期に縦隔・肺門リンパ節腫大が気管支起始部周辺を圧迫したとしても、拡大した乾酪変性を伴う集合結核結節が肺容量の減少を妨げて無気肺の形をとりえなかったことが考えられる。他方、今日の診断技術の向上と月1、2回の胸部X線検査は肺実質病変が軽度なうちに発見することを可能としている。このため、0歳児で腫大した縦隔・肺門リンパ節による気管支起始部周辺の圧迫は肺容量の減少が妨げられずに無気肺の形をとりえたことが考えられる。第2の相違は、CT画像は単純X線画像と比較して肺実質の小規模な浸潤影を描出することに優れ、今回の検討で19例中16例(84%)に縦隔・肺門リンパ節腫大に加えて初感染原発巣と考えられる浸潤影を描出した。このことから、エピツベルクローシスの多くは初期変化群肺結核の経過中に生じた無気肺であると考えられる。野口、村上の報告がエピツベルクローシスを結核病型の一つとして位置づけているのに対し⁴⁾⁵⁾、今回の検討はエピツベルクローシスが特別な結核病型ではないことを示唆するものと考えられる。

エピツベルクローシスの接頭語エピは「上」を意味し、野口の報告では28例中24例(86%)が上葉にエピツベルクローシスを生じた²⁾。本検討においてもその呼称に従うように上葉にも好発したが、個々の肺葉で比較すると右中葉が最も頻度が高く、エピツベルクローシスの呼称は適当でないと考えられる。また、治療開始3、4カ月後に気管支ファイバースコープを行った16例中13例(81%)に該当気管支壁腫瘍が認められ、気道内壊死物質の流出、潰瘍、癭痕などの確証は得られなかったものの野口の報告⁴⁾に68例中29例(42.6%)で認められたと報告されているようにリンパ節病巣の穿孔による可能性が考えられた⁹⁾¹⁰⁾。このことは乳児に限ると胃液検査では14例中13例(93%)と高率に結核菌が検出され、初期変化群肺結核を生じた0歳児45例中33例(73%)¹¹⁾を

上回ったことに関連していると思われる。さらに、エピツベルクローシス発生時期は結核診断時より、過半数の例で抗結核薬開始後に生じていた。これらの結果から、初期変化群肺結核主病巣の縦隔・肺門リンパ節腫大と治療開始後の初期悪化によるリンパ節病巣拡大、そしてリンパ節病巣の穿孔と気管支壁腫瘍がエピツベルクローシスの発生の主因であると考えられる。

結語として、診断技術の向上した現在において、乳幼児エピツベルクローシスの病因についての再評価を試みた。従来の報告と異なり、0歳児のエピツベルクローシスを生じた乳幼児に占める割合が従来の報告に比して大幅に増加していた。また、エピツベルクローシスは縦隔・肺門リンパ節病巣と初期悪化による病巣拡大がもたらす気管支壁圧迫、そしてリンパ節穿孔が形成した気道壁腫瘍による気管支腔閉塞が主因となる初期変化群肺結核の経過中に生じた無気肺影であると考えられた。

文 献

- 1) 近藤信哉, 伊藤真樹: 活動性結核患者接触乳児における胸部結核病変—初期病巣検出におけるCT検査の有有用性—。結核. 1997; 72: 320.
- 2) 野口純男: Epituberkuloseに関する研究 第1編 Epituberkuloseの臨床統計的観察。児会誌. 1957; 61: 1129-1134.
- 3) 野口純男: Epituberkuloseに関する研究 第2編 Epituberkuloseの胸部レ線所見に就いて。児会誌. 1957; 61: 1135-1138.
- 4) 野口純男: Epituberkuloseに関する研究 第3編 Epituberkuloseの気管支の変化に就いて。児会誌. 1957; 61: 1327-1334.
- 5) 村上勝美: エピツベルクローゼの臨床と病理。日本医科大学雑誌. 1955; 22: 107-114.
- 6) Maródi L, Káposzta R, Campbell DE, et al.: Candidacidal mechanisms in the human neonate: impaired IFN- γ activation in new born infants. J Immunol. 1994; 153: 5643-5649.
- 7) Grigg J, Riedler J, Robertson CF, et al.: Alveolar macrophage immaturity in infants and young children. Eur Respir J. 1999; 14: 1198-1205.
- 8) Wilson CB, Levis DB: Basis and implications of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection. Rev Infect Dis. 1990; 12 Suppl 4: S410-S420.
- 9) 中園智昭, 尾形秀雄, 水谷清二, 他: 成人女性に発症した epituberculosis の1例。結核. 1994; 69: 565-569.
- 10) 岩崎龍郎: 気管支の結核性病変。「改訂 結核の病理」, 結核予防会, 東京, 1997, 76-82.
- 11) 近藤信哉, 伊藤真樹, 影山さち子: 結核のハイリスク・グループとしての0歳児—1, 2歳児との臨床検査所見の比較—。結核. 2001; 76: 407-411.

Original Article

REEVALUATION ON PATHOGENESIS OF EPITUBERCULOSIS IN INFANTS AND CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

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

Abstract [Object] We try to reevaluate the pathogenesis of epituberculosis in infants and children with tuberculosis, because most studies on epituberculosis were done more than 50 years ago.

[Subject and methods] Nineteen children (less than 1 y/o: 12, 1 y/o: 2, 2 y/o: 3, and 4 y/o: 2) were studied by CT imaging and bronchofiberscopy in addition to gastric *Mycobacterium tuberculosis* examination and regular chest XP.

[Results] In 13 of total 19 patients (68%), lobar or segmental epituberculosis occurred after starting antituberculous chemotherapy, including a case in which epituberculosis of right upper lobe was recognized at the time of diagnosis of tuberculosis and after starting chemotherapy, epituberculosis of right middle lobe was observed. CT imaging revealed that all 19 patients had enlargement of mediastinal and/or hilar lymphonodes compressing neighboring bronchi, and 16 of total 19 patients (84%) demonstrated relevant parenchymal infiltration. Gastric *Mycobacterium tuberculosis* was positive in 15 out of 19 patients (79%). Bronchofiberscopy was done in 16 patients, and it demonstrated mass lesion of various size on the bronchial wall in 13 patients (81%).

[Conclusion] The present study demonstrated that epituberculosis predominantly occurred in tuberculosis infants less than one year old, which was different from the previous reports.

The CT imaging also makes clear that epituberculosis may be the atelectasis of lobe or segment which occurs mostly due to compression of bronchi by the enlargement of mediastinal and/or hilar lymphonodes and their early exacerbation after starting chemotherapy. Bronchofiberscopy also elucidated that bronchial wall mass lesion resulted from perforation of lymphonodes may partially contribute to the formation of epituberculosis.

Key words: Epituberculosis, Primary complex of pulmonary tuberculosis, Mediastinal and hilar lymphonode, Bronchial wall tumor, Early exacerbation

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

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