

## 抗酸菌検査の精度保証 (5)

—抗酸菌検査施設を対象とした結核菌薬剤感受性試験の外部精度評価—

平成19年6月

日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会では、2002年から継続して結核菌薬剤感受性試験の外部精度評価を実施しており、2005年度も検査センターおよび病院検査室を対象として、感受性試験精度評価を実施した。

結核菌10組20株を、小川培地上に発育した状態で参加施設に送付した。菌株はWHO Supranational Reference Laboratory Network (SRLN) で毎年実施している薬剤感受性試験精度管理に使用された菌株のうち、基本的に高い施設間一致が得られているものを選定して使用した。これらの株については、既にSRLNにて評価が定まっており、その最終的な評価を基準とした。今回の試験パネルにおけるそれぞれの薬剤に対する耐性菌の割合は、isoniazid (INH) に関して70%、rifampicin (RFP)、streptomycin (SM) について60%、ethambutol (EB) について50%となっている。結果については「感度」「特異度」「耐性的中率」「感受性的中率」「一致率」「再現性」および「 $\kappa$ 指数」にて評価した。最終的に、検査センター28施設、病院検査室38施設、保健所検査室1施設が研究に参加した。1施設が途中で棄権したことから参加施設数は66となり、結果回収率は100%であった。

薬剤別の結果を表1に示す。INHでは感度平均が99.9% (92.9~100) であり、95%以下の施設が1施設あった。特異度平均は99.7% (83.3~100) であり、95%以下の施設が1施設認められた。RFPでは感度平均が96.8% (66.7~100) であり、95%以下の施設が14施設あった。特異度平均は99.4% (87.5~100) であり、95%以下の施設

が3施設認められた。SMでは一致率平均が94.7% (75.0~100) であり、一致率が90%を下回る施設は10施設認められた。EBでは一致率平均が98.7% (90.0~100) であり、一致率が90%を下回る施設はなかった。施設分類別にみても、病院検査室と検査センターの間でパネルテストの結果に有意な差は認められなかった (表2)。SRLNでは基本的にINHおよびRFPに対して感度、特異度、再現性を95%以上に保つことを基本とし、主要4剤について一致率90%以上を目標としている。今回の参加全施設の平均では、この基準を満たしていた。

SMにおける感度が平均92.6% (66.7~100)、一致率は94.7% (75.0~100) とやや低かったが、これは被験菌群のうち、2つの株の判定一致率が比較的低かったことによる。1つの株についてはSRLNでの判定一致率が95%と高いことが示されているが、もう1つの株については、今回故意にSRLNでも一致率の比較的低い株 (65%) を選定した。これは2003年度および2004年度に認められたSMの感受性結果に関する「過小評価 (耐性株を感受性に判定する)」傾向の原因について検討することが目的であったが、この株に関する今回の研究参加施設間の一致率は81.3%とSRLNよりも高く、一概に過小評価の傾向があるとは言えない結果であった。これまでは感受性に判定される傾向が培地に含まれる薬剤濃度に起因する可能性を考察していたが、検査手順 (技術) に問題があることも考慮すべき結果となった。

施設分類別に結果を比較したところ、病院検査室の精

表1 薬剤感受性試験の薬剤別外部精度評価成績

	INH			RFP			SM			EB		
	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値
感度	0.999	0.929	1.000	0.968	0.667	1.000	0.926	0.667	1.000	0.991	0.800	1.000
特異度	0.997	0.833	1.000	0.994	0.875	1.000	0.979	0.750	1.000	0.983	0.800	1.000
耐性的中率	0.999	0.933	1.000	0.996	0.917	1.000	0.987	0.857	1.000	0.986	0.833	1.000
感受性的中率	0.998	0.857	1.000	0.962	0.667	1.000	0.917	0.649	1.000	0.992	0.833	1.000
一致率	0.998	0.950	1.000	0.979	0.800	1.000	0.947	0.750	1.000	0.987	0.900	1.000
再現性	0.998	0.900	1.000	0.988	0.800	1.000	0.977	0.800	1.000	0.988	0.800	1.000
$\kappa$ 指数	0.996			0.956			0.892			0.974		

isoniazid (INH) rifampicin (RFP) streptomycin (SM) ethambutol (EB)

表2 施設分類別にみたパネルテスト成績

	感度			特異度			一致率			再現性			κ 指数
	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値	
病院検査室 (n=39)													
INH	0.998	0.929	1.000	0.996	0.833	1.000	0.997	0.950	1.000	0.996	0.900	1.000	0.994
RFP	0.974	0.667	1.000	0.994	0.875	1.000	0.982	0.800	1.000	0.984	0.800	1.000	0.963
SM	0.920	0.667	1.000	0.984	0.750	1.000	0.946	0.750	1.000	0.972	0.800	1.000	0.889
EB	0.990	0.800	1.000	0.977	0.800	1.000	0.983	0.900	1.000	0.984	0.800	1.000	0.966
検査センター (n=27)													
INH	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
RFP	0.960	0.833	1.000	0.995	0.875	1.000	0.974	0.900	1.000	0.993	0.900	1.000	0.946
SM	0.935	0.667	1.000	0.972	0.750	1.000	0.950	0.800	1.000	0.981	0.800	1.000	0.897
EB	0.993	0.900	1.000	0.993	0.800	1.000	0.993	0.900	1.000	0.993	0.900	1.000	0.985

度のばらつきが検査センターに比較して大きいように思われたが、この差異は2004年度に病院検査室と検査センターを比較した時に比べて縮小していた。また、各施設群で、それぞれの評価因子が0.9を下回る施設の割合も減少しており、精度の向上が認められる結果であった。しかしながら、2年連続でRFPの感度が95%を下回った施設が3施設認められており、このような施設には立入り調査が必要と考えられた。パネルの構成による評価の問題点を効率よく除去して精度の低い施設を検出するには、このように連続して低い精度を示すことを基

準として用いるのが適当と考えられた。

結果として示されていないが、今回の研究では、参加施設を募る段階でパネルテストの検体数の多さを理由に辞退された施設が多かった。実際にいくつかの施設では、パネルテストを実施するにあたり、業務時間内で20株一度に薬剤感受性試験を行うことはできず、1回に5株ずつ4回に分割して実施していた。またパネルテストにかかる費用も大きな問題であり、今後は1回あたりの検体数を減らし、年複数回実施することを検討する必要があると思われた。

#### 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

委員長	高嶋 哲也			
副委員長	御手洗 聡			
委員	阿部千代治	大野 秀明	桶谷 典弘	鎌田 有珠
	竹山 博泰	中島 一光	樋口 武史	小栗 豊子
	斎藤 肇	長沢 光章	塩谷 隆信	

# 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008 暫定

平成20年10月

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会  
日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

〔はじめに〕

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会（以下、本委員会）は既に1998年に肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解を発表した<sup>1)</sup>。その中で肺 *M. avium* complex (MAC) 感染症には、ストレプトマイシン (SM) またはカナマイシン (KM) などのいずれかのアミノグリコシド、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の3薬剤による多剤併用療法が基本であるが、クラリスロマイシン (CAM) 600 mg/日以上を主薬とした多剤併用療法がより効果的であり、これらの化学療法を菌陰性化後1年以上継続するという骨子の勧告を行った。

この内容は前年発表されたアメリカ胸部学会 (ATS) の公式ガイドライン<sup>2)</sup>とほぼ同様であり、CAMを主軸とする多剤併用療法は既に当時から国際的な標準治療であり、今日も同様である<sup>3)</sup>。

これらの知見は直接に肺非結核性抗酸菌症治験から得られたものではなく、多剤併用抗 HIV 療法 (HAART) 導入以前の HIV 感染症末期に高頻度に合併する全身散布性 MAC 症を対象に行われた多くの無作為対象比較試験の結果によるものである<sup>4)~6)</sup>。

国内外とも、肺非結核性抗酸菌症に関しての CAM を中心とした無作為対象比較試験は今日に至るも十分な集積がなく、エビデンスに基づいた確実な治療指針を提起する状況には未だ至っていない。

しかしわが国の非結核性抗酸菌症罹患率は、推定値ではあるがこの10年間で約2倍の上昇を示し<sup>7)</sup>、多くの市中病院で本症の増加が目立ってきている。

また今年秋、関係者が待ち望んでいた薬剤のうち、リファブチン (RBT)、CAMの2つについて、肺非結核性抗酸菌症が適応症として承認されるに至った。

本委員会は今年4月、日本呼吸器学会と合同で「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008」を作成発表したが<sup>8)</sup>、上記の新たな状況の中で改めて肺非結核性抗酸菌症内科治療、特に肺 MAC 症化学療法についての暫定的見解の提示が緊急に必要と考え、再び日本呼吸器学会と合同で以下を発表する。

1. 肺 MAC 症化学療法の原則は RFP, EB, CAM の3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらに SM または KM の併用を行う。

肺 MAC 症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特に CAM 単剤投与は数カ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されている<sup>9)</sup>。

本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。

RFP 300 mg～600 mg/日、分1

EB 500 mg～750 mg/日、分1

結核症より投与期間が長期に及ぶので15 mg/kgでも視力障害の発生に注意を要する。

CAM 600 mg～800 mg/日、分1または分2処方

SMまたはKMの各々15 mg/日以下を週2回または週3回の筋注

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で2000/mm<sup>3</sup>、血小板で10万/mm<sup>3</sup>以上で経過するが、それ以下になる場合はRFPの中止を考慮する必要がある。

時に広範囲な皮疹が生ずるが、EBまたはRFPに起因する場合が多く、減感作療法によりかなり対処可能である。

2. RBTは、MACに対する抗菌力はRFPよりやや強力とされるが<sup>9)</sup>、RFPが投与できない時またはRFPの効果が不十分な時に投与を行う。概ねRBT 300 mgはRFP 600 mg相当と考えられている<sup>10)</sup>。

RBT特有の副作用としてぶどう膜炎があげられる。

ぶどう膜炎の症状は、充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力の低下、物がゆがんで見える、視野の中心部が見づらいなどであり、EBによる視神経炎の症状（視力障害、視野狭窄、視野欠損、色覚異常）とはほぼ区別可能とされている。多くの文献報告（以下の文献参照）ではRBT投与開始後2ないし5カ月で発症が見られている。

RBTぶどう膜炎の発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ、発症頻度は体重あたりの投与量に依存する<sup>11)</sup>。

発症した場合は薬剤の中止、ステロイド点眼薬などの投与にて軽快する。軽症例のほとんどはRBT再投与が可能であるが、兆候または症状が再発した場合は投与中止が必要とされている。

3. RBTはCAMと併用した場合、血中濃度が1.5倍以上に上昇することが知られており<sup>12)</sup>、これによるぶどう膜炎発症頻度も高くなる<sup>13)</sup>。2000年の米国からの報告では、RBT 450 mg単独投与の場合のぶどう膜炎発生が391例中1.8%に対し、RBT 450 mgとCAM 1000 mg併用の場合は389例中8.5%だったとしている<sup>14)</sup>。

従ってCAM併用時のRBT初期投与量は150 mg/日とし、6カ月以上の経過で副作用がない場合は300 mg/日まで増量を可とする。

またこの2薬剤にさらにEBを併用する場合は視力障害に関していっそうの注意が必要とされる。

また好中球減少など他の副作用もCAM併用時は頻度が高いので注意を要する。

4. 薬剤投与期間について日米のガイドラインに記載されている「菌陰性化後約1年」はエビデンスではなく<sup>1)~3)</sup>、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない。英国胸部学会のガイドラインは薬剤投与期間を2年間としており<sup>15)</sup>、わが国の長期観察報告ではATSガイドライン指示期間以降も継続投与のほうが予後は良いとしており<sup>16)</sup>、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである。

5. 治療開始時期は従来暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診断基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し<sup>8)3)</sup>、治療開始時期は別個に決めるべき要件になった。

一般論としては早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠が未だなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医への相談が望ましい。

本見解は肺非結核性抗酸菌症治療に関する総合的、包括的なものではなくMAC以外の菌種による肺非結核性抗酸菌症治療については本委員会1998年の見解<sup>1)</sup>を変更するものではない。

最後に本委員会として、既に国内外で肺MAC症化学

療法の標準治療薬剤として必須であり、かつ十分な実績を有してきたRFP, EB, SM, KMにおいても適応症としての承諾を強く要望するものである。

#### 〔文 献〕

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年。結核。1998；73：599-605。
- 2) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25。
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007；175：367-416。
- 4) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al.: Activity of Clarithromycin against *Mycobacterium avium* Infection in Patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991；144：564-569。
- 5) Chaisson RE, Benson CA, Dubé MP, et al.: Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med. 1994；121：905-911。
- 6) Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al.: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997；176：1225-1232。
- 7) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療。呼吸。2005；24：106-109。
- 8) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年。結核。2008；83：525-526。
- 9) Heifets LB, Iseman MD: Determination of *in vitro* susceptibility of Mycobacteria to Ansamycin. Am Rev Respir Dis. 1985；132：710-711。
- 10) McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al.: Efficacy and Safety of Rifabutin in the Treatment of Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996；154：1462-1467。
- 11) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al.: Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a multivariate analysis. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. J Infect Dis. 1998；177：252-255。
- 12) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and Pharmacokinetic Interactions of Rifabutin and Clarithromycin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998；42：631-639。



- 13) Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, et al.: Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium intracellulare* infection in AIDS patients. *Genitourin Med.* 1996; 72: 419-421.
- 14) Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al.: Clarithromycin or rifabutin alone or combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1289-1297.
- 15) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210-218.
- 16) Kobashi Y, Matsushima T: The microbiological and clinical effects of combined therapy according to guidelines on the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease in Japan — including a follow-up study. *Respiration.* 2007; 74: 394-400.

## 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長	倉島 篤行			
副委員長	鈴木 克洋			
委員	網島 優	大内 基史	小川 賢二	加治木 章
	桑原 克弘	白石 裕治	多田 敦彦	徳島 武
	中島 由槻	長谷川直樹	藤田 明	本間 光信
	渡辺 真純			

## 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

部会長	河野 茂
副部会長	渡辺 彰
委員	岸 不盡彌

## 第83回総会ミニシンポジウム

## IV. 肺外結核の診断と治療

—表在性リンパ節炎と胸膜結核の診療ガイドライン提案に向けて—

座長 伊藤 邦彦

キーワード：結核性リンパ節炎，結核性胸膜炎，肺外結核，ガイドライン

発表者：

1. 表在性リンパ節結核診断ガイドラインの提案  
永井崇之（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科）
2. 頸部リンパ節結核治療ガイドラインの提案  
葛城直哉，白石裕治，喜多秀文（結核予防会複十字病院呼吸器外科）
3. 胸膜結核診断ガイドラインの提案  
三木 誠（仙台赤十字病院呼吸器科）
4. 胸膜結核治療ガイドラインの提案  
益田公彦（国立病院機構東京病院呼吸器科）

肺結核と比して肺外結核では診断治療両面での臨床データは比較的限られており，それゆえ各施設各医師でそれぞれ診断治療の方針はかなりの差異があるものと推測される。広く認められた一般的指針が存在しないため，あまり経験のない施設で診療方針に迷う場合や，保健所等における診査会などで判断に迷うケースも多いものと推測される。よってある程度の診療指針があれば，肺外結核の診療にとっても保健所にとっても有益なものと思われる。

本ミニシンポジウムは，肺外結核の中で頻度の高い表在性リンパ節炎と胸膜結核に的を絞り，今後の診療ガイドライン提案に向けた議論の第一歩とすることを目的とした。本シンポジウムでは，表在性リンパ節結核および胸膜結核（結核性胸膜炎）のそれぞれについて，診断と

治療に分けて4人の先生方に経験や文献をもとにガイドラインないしその一部の提案を行ってもらった。その実際の内容に関しては，ここで短く要約することは困難でありまた蛇足でもあろうゆえ，以下に続く各発表者の先生方の記事を読んでいただきたい。表在性リンパ節結核や結核性胸膜炎などの代表的な肺外結核であっても，その診療方針には様々な未解決の問題があることを改めて認識していただけるものと思う。

シンポジウム当日は学会最終日の最後のセッションであるにもかかわらず，多数の先生方にご参加いただいた。質問も多くなされ，短い時間ではあったが活発なシンポジウムとなった。

むしろ，本ミニシンポジウムは決して日本結核病学会治療委員会等の活動と連動するものではなく，また短い時間でこうしたガイドラインの提案を行うことは不適切との見方も一部にあるかもしれない。しかし本ミニシンポジウムが目指すのはガイドラインの提案そのものにあるのではなく，あくまでもガイドライン提案に向けた議論のたたき台を提供することにある。シンポジウム当日の活況からして，やはり代表的な肺外結核に関しては一定の診療ガイドラインが求められているものと想像される。本ミニシンポジウムがきっかけとなることで，将来の結核病学会総会においてより本格的なシンポジウムとしてより詳細な議論が行われるとともに，日本結核病学会治療委員会等による正式な診療ガイドラインの提案に結びつくことを希望したい。

## 1. 表在性リンパ節結核診断ガイドラインの提案

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科 永井 崇之

### はじめに

リンパ節結核は肺外結核のなかでは胸膜炎、膿胸について多い疾患である。その90%は頸部に出現し、悪性腫瘍の転移やリンパ腫との鑑別が困難な場合も少なくない。リンパ節生検は診断率が高いが、一方で患者への侵襲が大きい検査である。頸部リンパ節腫脹の数パーセントを占める結核性リンパ節炎を迅速、正確、かつ低侵襲に診断する手順（アルゴリズム）を、当院で2006年1月から2007年12月までの2年間に経験した37症例の自験例を踏まえて検討したので報告する。

### 1. 疫学

2005年度の全結核の罹患率は人口10万対22.2、肺外結核4.4であった。肺門リンパ節結核を除くその他のリンパ節結核は全国で1151例の登録があり、肺外結核の14.3%を占めていた。肺結核の男女比はおよそ2:1であるが、リンパ節結核では1:2と女性の比率が高い。また年齢分布については、肺結核は年齢が高くなるに従い登録者数が増える傾向があり、高齢者の占める割合が非常に高くなってきている。一方リンパ節結核は70歳代の報告数やや多いものの、年代層が幅広い点が特徴である。当院における37症例の性別は男性13例、女性24例であった。年齢分布は20歳代から80歳代まで、それぞれ3人、13人、5人、3人、9人、2人、2人と半数以上が50歳以下であり、平均年齢49.3±17.5歳であった。全国集計と同様の性別、年齢分布を示していた。

### 2. 鑑別診断

リンパ節結核の90%は頸部に出現し、悪性腫瘍の転移やリンパ腫との鑑別が困難な場合が少なくない。リンパ節腫脹を主訴とする患者が来院した場合、多くの医師は腫瘍性疾患を念頭に置くが結核は忘れがちである。まずは特殊な疾患はさておき、①不特定ウイルス、EBウイルス感染、化膿性リンパ節炎、リンパ節結核、猫ひっかき病などによる感染性リンパ節炎、②亜急性壊死性リンパ節炎、サルコイドーシス、SLEなどによる反応性の腫脹、③悪性リンパ腫、白血病、癌および肉腫の転移などによる腫瘍性の腫脹などを鑑別疾患にあげる必要がある。これらを鑑別していくうえで問診、触診が重要であることは言うまでもない。いつから、どこのリンパ節腫脹から始まり、どのように進展したか、発熱の有無およ

び熱型、上気道炎などの随伴症状、既往歴、薬歴、生活歴などが重要である。リンパ節の性状は、大きさ、形状、硬度、圧痛、発赤の有無、熱感、表面の性状、移動性などに着目する。リンパ節結核は、多くの症例で慢性の経過をたどり、局所の疼痛、熱感、発熱などは稀である。リンパ節腫脹は片側性のことも両側性のこともあり、内頸静脈リンパ節鎖に加え後頸三角で認められることが多い。腺塊形成をきたすことが特徴といわれていたが、散在性の場合も多く、悪性リンパ腫などの悪性疾患との鑑別がもっとも問題となる。当院の37症例では単発14例(38%)、皮膚発赤のあるものが9例(24%)、圧痛ありが8例(22%)であった。

病期分類として、①初期腫脹型、②浸潤型、③膿瘍型、④潰瘍瘻孔型、⑤硬化型、に分けられる。①初期腫脹型：弾性硬の腫瘍で癒着はなく無痛性のことが多い。②浸潤型：リンパ節周囲炎のため可動性を失い、リンパ節相互あるいは周囲組織と癒着、腺塊形成する。内部では乾酪壊死が起こる。③膿瘍型：乾酪変性から軟化がみられ、皮膚の発赤、波動を示す。④潰瘍瘻孔型：自潰して皮膚と瘻孔、皮下膿瘍も形成される。⑤硬化型：慢性期になると線維化や石灰化が起こる。

### 3. 画像診断

病期によるCT所見は、①初期腫脹型：均一な濃度および造影剤の増強効果を示すことが多い。悪性リンパ腫、リンパ節転移、炎症性疾患などが鑑別疾患にあげられる。②浸潤型、③膿瘍型、④潰瘍瘻孔型：周囲にリング状の造影効果を伴い、中心部壊死・膿瘍を反映した中心部の低吸収を示す。これらの所見は最もよくみられる画像所見であり結核を強く示唆するが、類似した所見はリンパ節転移、炎症性疾患などでもみられる。他の感染症と比較すると、結核性リンパ節炎ではリンパ節周囲の脂肪層での炎症性変化は中心部壊死・膿瘍の大きさや、厚く不整な辺縁の増強効果のわりには軽度なことが多い。⑤硬化型：線維化石灰化したリンパ節は結核治療を受けた患者によくみられる。肉芽腫性疾患、甲状腺癌の転移なども同様の所見を示すことがある。

超音波検査による鑑別が有用であるとの報告も散見される。炎症性リンパ節炎では、長径/短径比が2以上、辺縁が整、癒合傾向がない、点・線状エコーがない、内部エコーが均一、リンパ節門が左右対称などの特徴がある。一方結核性リンパ節炎では病期によるものの、長径

/短径比は2以下が多く、辺縁が不整、癒合傾向がなく、点・線状エコーを認め、内部エコーが不均一、リンパ節門は消失している。以上のように炎症性リンパ節炎との鑑別には有用であるが、結核性リンパ節炎に認めるこれらの特徴は悪性リンパ節および転移性でもほぼ同様の所見である。

#### 4. 抗酸菌，組織学的検査

診断の決め手になるのは結核菌の証明であり、感受性検査のためにも抗酸菌の検出は重要であるが、実際の臨床においては容易に菌が検出されるわけではない。リンパ節穿刺吸引による抗酸菌塗抹，培養，TB-PCR，細胞診の陽性率について，諸家による報告をTableに示す。報告者によりばらつきがあるものの陽性率は塗抹：0～62%，培養：19～81%，TB-PCR：47～96%，細胞診：53～96%と報告されている。当院の症例では塗抹33%，培養53%，TB-PCR 73%，細胞診50%が陽性であった。

穿刺吸引による菌検査の陽性率が低い場合、頸部リンパ節結核においては、確定診断はリンパ節の病理組織学的診断でなされる場合が多い。病理組織学的には乾酪壊死巣を伴う類上皮肉芽腫とラングハンス巨細胞が認められることが特徴である。組織におけるZiehl-Neelsen染色による抗酸菌の確認も有用な診断法であるが感度は低い。非結核性抗酸菌によるリンパ節炎においても病理所見は同様の所見を示し、病理学的な鑑別はできない。しかしながら本邦において非結核性抗酸菌によるリンパ節炎は小児では報告されているが、成人では肺病変を伴わない例はきわめて稀である。現時点では成人で上記病理所見を認めれば結核性リンパ節炎と考えて差し支えないと考える。リンパ節の一塊摘出術と穿刺術のいずれがよいのかに関しては、穿刺のみでは十分な検体量が得られないうえに瘻孔形成の可能性があるため摘出を勧める立場と、穿刺の診断率が向上していることを根拠に低侵襲である穿刺を勧める立場とがあり、いまだ意見が分かれ

ているのが現状である。しかしながら瘻孔形成を恐れるがため生検を行うことを躊躇すべきではないとの考えが一般的である。当院では病理組織的診断が約半数の21例で行われ、うちリンパ節切除が17例、針生検が4例に行われた。全例で類上皮肉芽腫、1例を除き壊死が観察され、約半数の11例でラングハンス巨細胞が認められた。Ziehl-Neelsen染色により抗酸菌を認めたのは2例(9.5%)のみであった。生検は結核診断の根拠が得られやすく、かつ腫瘍性疾患の除外も行えることから有益である。Nataraj<sup>8)</sup>らは細胞診において壊死を認める場合は認めないものと比較して、抗酸菌塗抹(50% vs. 31.8%)，培養(73.9% vs. 51.3%)の陽性率が高いことを報告している。よって当院の症例でCT検査が行われていた14例を対象に、中心部低吸収を認めるもの12例と認めないもの2例に分け検討した。症例数が少ないものの、中心部低吸収を認めるものが抗酸菌塗抹(33% vs. 50%)，培養(80% vs. 50%)，TB-PCR(83% vs. 50%)と中心部低吸収を認めないものに比べ検査陽性率が高い傾向がみられた。

結核性リンパ節炎が疑われる場合、まずは侵襲の少ない穿刺吸引検体による塗抹，培養，TB-PCR，細胞診の検査を行い、診断が困難である場合は確定診断のためのリンパ節生検あるいはリンパ節摘出術を考慮すべきと考える。頸部郭清術は副損傷，術後瘢痕の可能性があり、診断や治療に難渋する場合にのみ考慮するべきと考える。

#### 5. 結核感染特異的免疫診断キット (QuantiFERON-TB-2G)

近年結核感染診断においてツベルクリン反応に代わり広く用いられている QuantiFERON-TB-2G (QFT) は、肺結核発病診断においても利用価値が高いことが多く報告されている。Nishimura<sup>10)</sup>らはリンパ節結核患者11例中10例が陽性で、陽性率は91%であったと報告している。当院では24例に検査が行われ、陽性22例、陰性1例、

Table Positive rate of various examinations by aspiration of lymph node

Study	No. of patients	Smear	Culture	TB-PCR	Cytology
Kim <sup>1)</sup>	31	10%	19%	61%	ND
Ersoz <sup>2)</sup>	63	0	ND	83	ND
Goel <sup>3)</sup>	78	62	43	95	72%
Lau <sup>4)</sup>	90	21	ND	ND	77
Baek <sup>5)</sup>	17	18	ND	76	53
Osores <sup>6)</sup>	55	31	51	47	ND
Aljafri <sup>7)</sup>	25	24	32	96	68
Nataraj <sup>8)</sup>	161	53	81	ND	96
Polesky <sup>9)</sup>	79	21	62	ND	89
Nagai	37	33	53	73	50

ND = not done

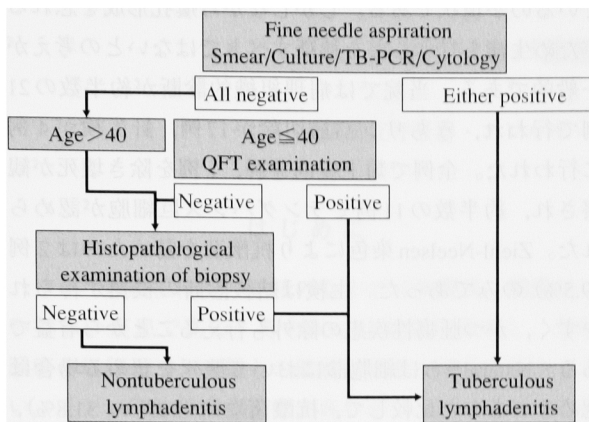


Fig. Algorithm for peripheral tuberculous lymphadenitis diagnosis

判定不能1例であった。判定不能1例を除く陽性率は95.7%とNishimuraら同様に高値であった。本検査はあくまでも補助診断ではあるものの、肺結核と同様に診断に用いることは有用であると考えられる。

## 6. ガイドラインの提案

これまで述べてきたようにリンパ節炎の診断は、病歴、触診所見、画像所見、リンパ節からの穿刺吸引による抗酸菌塗抹・培養・TB-PCR・細胞診検査、病理組織学的検査などを総合的に判断することが必要である。補助診断であるQFTを用いることは議論が分かれるところではあろう。しかし本邦における40歳以下の一般人のQFT陽性率は5%以下であること、50歳以上になると悪性疾患の罹患率が高くなることなどを鑑み、Fig.に表在性リンパ節診断のアルゴリズムを示す。結核性リンパ節炎が疑われる場合、穿刺吸引を行い抗酸菌塗抹・培養・TB-PCR・細胞診検査を行うことが重要である。結果すべてが陰性の場合、40歳以下の比較的若年者であればQFT検査を行う。40歳以下の患者でQFT陽性であれば結核性を疑い診断的治療で経過をみるのもひとつと考える。しかしながらQFT陰性、あるいは40歳以上の患者の場合は躊躇せず積極的に生検を考慮すべきであ

ろう。

## 文 献

- 1) Kim SS, Chung SM, Kim JN, et al.: Application of PCR from fine needle aspirates for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *J Korean Med Sci.* 1996; 11: 127-132.
- 2) Ersoz C, Polat A, Serin MS, et al.: Fine needle aspiration (FNA) cytology in tuberculous lymphadenitis. *Cytopathology.* 1998; 9: 201-207.
- 3) Goel MM, Ranjan V, Dhole TN, et al.: Polymerase chain reaction vs. conventional diagnosis in fine needle aspirates of tuberculous lymph nodes. *Acta Cytol.* 2001; 45: 333-340.
- 4) Lau SK, Wei WI, Hsu C, et al.: Efficacy of fine needle aspiration cytology in diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol.* 1990; 104: 24-27.
- 5) Baek CH, Kim SI, Ko YH, et al.: Polymerase Chain Reaction Detection of *Mycobacterium tuberculosis* From Fine-Needle Aspirate for the Diagnosis of Cervical Tuberculous Lymphadenitis. *Laryngoscope.* 2000; 110: 30-34.
- 6) Osorio F, Nolasco O, Verdonck K, et al.: Clinical Evaluation of 16S Ribosomal RNA Polymerase Chain Reaction Test for the Diagnosis of Lymph Node Tuberculous CID. 2006; 43: 855-859.
- 7) Aljafari AS, Khalil EAG, Elsiddig KE, et al.: Diagnosis of tuberculous lymphadenitis by FNAC, microbiological methods and PCR: a comparative study. *Cytopathology.* 2004; 15: 44-48.
- 8) Nataraji G, Kurup S, Mehta P: Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology, Smear and Culture in Tuberculous Lymphadenitis: A Prospective Study. *J Postgrad Med.* 2002; 48: 113-116.
- 9) Polesky A, Grove W, Bhatia G: Peripheral Tuberculous Lymphadenitis Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Medicine.* 2005; 84: 350-362.
- 10) Nishimura T, Hasegawa N, Mori M, et al.: Accuracy of interferon- $\gamma$  release assay to detect active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 269-274.

## 2. 頸部リンパ節結核治療ガイドラインの提案

結核予防会複十字病院呼吸器外科 葛城 直哉, 白石 裕治, 喜多 秀文

### はじめに

近年日本の結核病患者数は減り、2006年の活動性結核の新登録患者数は26,384人であった。肺外結核患者

5,528人のうちリンパ節結核患者は1,270人で新登録患者数全体の約4.8%と少ない。リンパ節結核の多くが表在性の頸部リンパ節に発症するが、症例数が少ないため臨床現場では診断や治療に苦慮することがある。

今回、頸部リンパ節結核に対して化学療法に外科治療を加えた症例の臨床像と治療成績を検討し、表在性リンパ節結核診療ガイドラインとして頸部リンパ節結核治療ガイドラインを提案する。

### 対象と方法

1997年1月から2007年9月までに頸部リンパ節結核と診断され、当科で外科治療を行った27症例を検討の対象とした。このなかには診断目的でリンパ節生検を行った症例は含めなかった。

頸部リンパ節結核の発症時期を抗結核薬の使用状況により3期に分けた。初回とは今までに抗結核薬の治療歴がない症例。治療中とは抗結核薬治療中に頸部リンパ節が増大して発症した症例。治療後とは抗結核薬治療が終了してから発症した症例と定義した。

### 結 果

症例の内訳は男性11例、女性16例で女性に多くみられた。手術時の年齢は22～67歳で平均38歳と比較的若年層に多かった。自覚症状は頸部腫瘍を全例に認め、大部分が片側で左右とも12例ずつ、正中2例、両側1例であった。発熱を3例(11%)に認めた。頸部リンパ節結核の既往は10例(37%)。頸部とは別の部位に結核病変を合併していたのは18例(67%)で、肺17例、縦隔リンパ節3例、肺門リンパ節2例、気管支1例、胸膜1例、脳1例(重複あり)と大部分が肺結核であった。基礎疾患を3例(11%)に認め、高血圧、糖尿病、アルコール性肝障害がそれぞれ1例ずつあった。発症時期は初回が9例(33%)、治療中7例(26%)、治療後11例(41%)であった。リンパ節内容物を抗酸菌検査したのは22例で、塗抹培養結果を発症時期で分類した(表1)。塗抹陽性率は32%(7/22)で、培養陽性率は27%(6/22)であった。抗結核薬を使用している治療中と治療後では塗抹陰性かつ培養陰性の割合が高かった。リンパ節内容物をTB-PCR検査したのは15例で、発症時期で分類した(表2)。TB-PCR陽性率は73%(11/15)で、塗抹培養検査と比べ高い陽性率を示した。初回は全例TB-PCR陽性で、抗結核薬を使用している治療中や治療後でも約半数が陽性であった。痰またはリンパ節内容物で薬剤感受性試験が判明したのは12例あった。10例(83%)は全薬剤感受性で、isoniazidとstreptomycin耐性がそれぞれ1例ずつあったが多剤耐性例はなかった。大部分の症例で手術前後に肺結核に準じた6～9カ月の化学療法を行った。術前、頸部の局所所見は自壊排膿して皮膚瘻形成が15例(56%)、発赤腫大して自壊寸前9例(33%)、リンパ節腫大のみで皮膚表面の変化なし3例(11%)であった。手術は27例に合計32回行った。麻酔は全身麻酔が22例、

表1 頸部リンパ節抗酸菌検査

抗酸菌検査	初回	治療中	治療後	計
塗抹(+)培養(+)	2	0	0	2
塗抹(-)培養(+)	2	1	1	4
塗抹(+)培養(-)	3	1	1	5
塗抹(-)培養(-)	2	3	6	11
計	9	5	8	22

表2 頸部リンパ節TB-PCR検査

TB-PCR検査	初回	治療中	治療後	計
(+)	6	1	4	11
(-)	0	1	3	4
計	6	2	7	15

静脈麻酔2例、局所麻酔8例であった。切開排膿搔爬を静脈麻酔や局所麻酔で行った症例があったが、最近はすべて全身麻酔で行った。術式は切開排膿搔爬が22例(69%)で創を開放した。リンパ節摘出郭清が10例(31%)で皮膚瘻の原因となるリンパ節や膿瘍化したリンパ節を1から複数個とり一期的に創を閉鎖した。複数回手術は4例あり搔爬後郭清が2例、搔爬2回後郭清1例、郭清後搔爬1例であった。術後経過観察期間の中央値は41カ月(2～106カ月)。切開排膿搔爬した症例の開放創は術後1～3カ月で自然に閉鎖した。再発した症例はリンパ節郭清3年後に同一部位が急速に増大して切開排膿搔爬を追加した1例のみで、その他は全例治癒した。治癒率は96%(26/27)と良好な成績であった。

### 症 例

今回検討した症例の代表例を呈示する。

症例は31歳の男性。2007年8月中旬頃から右頸部腫瘍を自覚して近医を受診した。胸部X線写真で右肺尖部付近に散布影を認めツ反強陽性のため肺結核とリンパ節結核と診断され8月31日に当院へ紹介された。頸部造影CT検査で右内頸静脈の後方に内部壊死を伴う数珠状に腫大したリンパ節を認めた(図)。初診時の痰は塗抹陰性、培養MGIT15日陽性で、血中Quantiferon TB-2G陽性、リンパ節穿刺検体の塗抹、培養、TB-PCR検査はいずれも陽性で全薬剤感受性結核であった。初診日からisoniazid+rifampicin+ethambutol+pyrazinamideの4剤による化学療法を開始して、全薬剤感受性と判明したため10月31日からisoniazid+rifampicinに変更した。初診時は皮膚が発赤し腫大したリンパ節に触れるだけであったが、化学療法を始めた2カ月後の10月下旬頃から瘻孔ができ膿汁の流出が続くため12月4日に全身麻酔下に手術を行った。右頸部に数個の瘻孔を認め皮膚から約3cmの深さまで続いていた。瘻孔の開口部と病的な皮



図 頸部造影 CT

右内頸静脈の後方に内部壊死を伴う数珠状に腫大したリンパ節を認める。

膚を含む紡錘形の皮膚切開をおき、瘻孔をくりぬき責任リンパ節を摘出した。奥深くに別のリンパ節が炎症性に癒着していたが、それ以上は無理にとらなかつた。搔爬した後、開放創にして手術を終了した。摘出リンパ節の塗抹、培養、TB-PCR検査はいずれも陰性であった。病理組織検査で乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫を認めた。術後毎日消毒すると創は1カ月で完全に閉鎖して治癒した。化学療法は予定どおり6カ月で終了した。

### 考 察

リンパ節結核の病型は初期腫脹型、浸潤型、硬化型、膿瘍型、潰瘍瘻孔型の5つに分類したものがよく用いられる。感染初期で弾力性があり可動性のあるリンパ節が触れる初期腫脹型、炎症が強まり周囲との癒着のためリンパ節の可動性がなくなる浸潤型、発病後時間が経過して安定した硬化型は化学療法単独で大部分の症例が治癒すると思われる。しかし、リンパ節内部が軟化融解して波動を触れる膿瘍型や、膿瘍が自壊したり穿刺のため瘻孔をつくる潰瘍瘻孔型になると、化学療法のみではなかなか治癒しないことがあり、外科治療の併用が必要となる。

強力な抗結核薬である rifampicin 登場以前1960年代のリンパ節結核の治療法には、化学療法(全身療法として isoniazid や PAS の内服、局所注入療法として isoniazid や streptomycin のリンパ節注入)、外科治療(リンパ節摘出、

切開排膿、搔爬)、X線照射(1~2Gy/週を6カ月)があった。当時、局所注入療法は5~7割の有効率で、X線照射は8~9割とさらに有用であった。しかし、現在ではX線照射は完全に姿を消し、局所注入療法も行われなくなり、全身化学療法と外科治療がリンパ節結核に対する治療の要となっている。

リンパ節結核の治療法に関して、欧米では1998年に発表されたイギリスの BTS guideline<sup>1)</sup>と2003年に発表されたアメリカの ATS/CDC/IDSA statement<sup>2)</sup>がある。いずれも薬剤感受性リンパ節結核の初回治療は肺結核と同様の6カ月化学療法を勧めている。リンパ節結核は適切な化学療法を受けていても治療中や治療終了後に細菌学的な再燃がないのに罹患リンパ節が大きくなったり、新たなリンパ節が出現する症例がしばしば経験される。corticosteroid は肺外結核のなかでも特に薬剤感受性の髄膜炎や心膜炎には有用で推奨されているが、リンパ節結核には勧められていない。

リンパ節結核の外科治療に関して、ATS/CDC/IDSA statement では治療目的でのリンパ節摘出は特別な場合を除き適応がないとしている。ただ、膿瘍化してしまっても自壊しそうな大きなリンパ節に対する穿刺や切開排膿は、体系的には検討されていないが有用としている。

一方、抗酸菌リンパ節炎のひとつである MAC リンパ節炎は、ほとんどが小児でみられ成人では稀である。2007年に発表された ATS/IDSA statement<sup>3)</sup>では、小児の MAC リンパ節炎は化学療法を行わなくてもリンパ節を摘出すれば95%が治癒するため、単独の外科治療が推奨されている。

### 結 論

頸部リンパ節結核治療ガイドラインとして以下の5項目を提案する。

①頸部リンパ節結核の治療の主体は全身化学療法である。薬剤感受性で初回治療であれば肺結核と同様の6カ月化学療法が勧められる。

②適切な化学療法を行っていても治療中または治療終了後に罹患リンパ節が腫大したり新たなリンパ節が腫大する症例があることは留意すべきである。

③急速に増大して膿瘍化するリンパ節の切開排膿搔爬や、難治性瘻孔を形成した責任リンパ節の摘出や切開排膿搔爬する外科治療は、症状を緩和したり治療期間を短縮するためにも有用である。

④外科治療は単独ではなく全身化学療法を併用すべきである。

⑤いわゆる初期腫脹型、浸潤型、硬化型リンパ節に対して治療目的でのリンパ節摘出は必ずしも有用でない。

文 献

- 1) BTS guidelines: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax. 1998; 53: 536-548.
- 2) American Thoracic Society Documents: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infec-

tious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.

- 3) American Thoracic Society Documents: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.

3. 胸膜結核診断ガイドラインの提案

仙台赤十字病院呼吸器科 三木 誠

はじめに

胸膜結核すなわち結核性胸膜炎は、2005年の統計では肺外結核新規登録患者のうち54.0% (4338人/8032人)を占めており、最も頻度が高い(表1)<sup>1)</sup>。しかし、世界的に見ても明確な診断基準や治療指針が示されていないため、各施設・各医師の間で診断や治療に差異が生じているのが現状である。胸膜炎が発症する時期は、結核菌に感染2カ月後までに5.1%の症例が、2~7カ月69.1%、7カ月から1年まで16.9%、1年以降に8.8%といわれており、初感染での発症が多い傾向にあるため結核が蔓延していた時代には若年者に多かったが、現在は50歳以上特に70歳以上に多く、また男性に多い傾向にある<sup>2)</sup>。

以下、結核性胸膜炎の検査法とその特徴の概略を説明

表1 肺ならびに肺外結核の新登録患者数 (2005年)

	実数	肺外中の%	人口10万対率
新登録総数*	28,319	—	22.17
肺結核	22,655	—	17.73
肺外結核総数	8,032	100.0	6.12
胸膜炎	4,338	54.0	3.39
他のリンパ節	1,151	14.3	0.90
粟粒結核	585	7.3	0.46
その他の臓器	536	6.7	0.42
腸結核	296	3.7	0.23
脊椎結核	233	2.9	0.18
他の骨・関節	201	2.5	0.16
結核性髄膜炎	180	2.2	0.14
尿路結核	130	1.6	0.10
結核性膿胸	115	1.4	0.09
皮膚結核	98	1.2	0.08
肺門リンパ節	88	1.1	0.07
性器結核	37	0.5	0.03
耳の結核	33	0.4	0.03
眼の結核	11	0.1	0.01

\*1人で2つ以上の結核を合併している例があり、各病類の新登録数は重複して数えられている(症例数7,822人)。

(文献<sup>1)</sup>より引用)

し、診断手順案(図)と診断基準案(表2)を示す。

病態分類と画像所見

胸膜炎の診断の第一歩は画像診断である。結核性胸膜炎で認められる胸水貯留は、片側性が多く、両側性は約5~10%程度である。また、胸水量はさまざまで、片肺の3分の1未満が34%、3分の1以上3分の2未満が47%、3分の2以上が18%との報告がある<sup>3)</sup>。ほぼ一側を占める大量胸水貯留を認めた場合には、結核性は4%程度であり、悪性疾患によるものである可能性が高い<sup>4)</sup>。

肺内病変の存在は、胸部X線では約20~50%の症例に認め、胸部CTでは約39~86%に認める<sup>3)5)6)</sup>。これは、胸膜炎の発症病態として以下の3種類が存在し<sup>7)</sup>、混在しているからと推測される。

- ①特発性胸膜炎: 結核菌感染に引き続き初期変化群の初感染原発巣から菌あるいは炎症がリンパ行性もしくは連続性に波及して発症する。
- ②随伴性胸膜炎: 結核菌が再活性化して発症する二次結核に合併する。
- ③血行性播種による胸膜炎: 結核菌が血行性に散布し

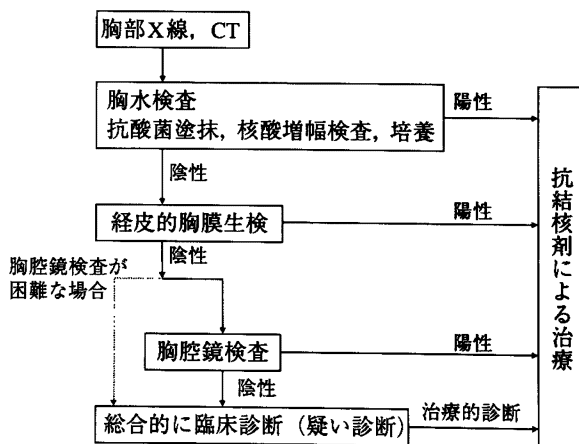


図 診断のアルゴリズム



て両側胸膜、心膜などをおかず多漿膜炎の一部として発症する。両側性に胸水をきたすことが少なくない。

①では肺内病変を認めることが少ないため、この群の割合が増えると画像所見で肺内異常陰影を認める頻度が低下する。米国では②が多いとの報告があるが単報であり、初感染に際して胸膜直下の感染巣には滲出性病変が形成され胸膜に波及しやすいため②よりも①の割合のほうが多いともいわれている。両者を厳密に区別して調べた研究はなく、また①では無治療で自然治癒することもありうる<sup>10)</sup>ため、きちんと診断されていない症例も存在する。

### 結核性胸膜炎の確定診断方法

亜急性に進行する肺結核と比較すると、結核性胸膜炎は急速に進行し<sup>11)</sup>、症状としては94%の症例に乾性咳嗽が、78%に胸痛が出現する<sup>12)</sup>。徐々に発症する症例では、呼吸困難、体重減少、全身倦怠感などを訴える。

結核性胸膜炎を確定 (definite) 診断するには、胸膜炎の存在と炎症が結核菌によって生じていることを証明することであり、結核菌を胸腔から採取した検体から直接証明しなければならない。つまり、検体としては胸水や(経皮的または胸腔鏡下に生検した)胸膜を用いて、抗酸菌塗抹検査、結核菌核酸増幅検査 (PCR法、LCR法、MTD法)、抗酸菌培養検査 (および同定検査) で証明すれば診断が確定する (表2)。しかし、これらの方法で診断が確

表2 結核性胸膜炎の診断基準 (案)

#### <確定 (definite) 診断>

1. 胸部写真 (単純, CT) にて胸水を認めること
2. 胸水や胸膜 (経皮的または胸腔鏡下生検) を用い、以下のいずれかの検査法にて結核菌を証明すること
  - ①抗酸菌塗抹検査\*
  - ②結核菌核酸増幅検査 (PCR法, LCR法, MTD法)
  - ③抗酸菌培養検査および同定検査

#### <疑い (probable) 診断>

1. 胸部写真 (単純, CT) にて胸水を認めること
2. 以下①~③のいずれかを満たすこと
  - ①喀痰または胃液を用いた、
    - ⑦抗酸菌塗抹検査\*
    - ①結核菌核酸増幅検査 (PCR法, LCR法, MTD法)
    - ②抗酸菌培養検査および同定検査
 のいずれかが陽性であり、胸膜炎 (胸水貯留) を惹起するその他の原因 (悪性疾患, 感染症, うっ血性心不全, 膠原病, 外傷など) が否定的であること
  - ②経皮胸膜生検検体で病理学的に肉芽腫を認め、その他の肉芽腫性疾患 (真菌症, 非結核性抗酸菌症, サルコイドーシスなど) が否定的であること
  - ③胸水が滲出性で、白血球分画が単核球優位で、ADAが50 IU/L以上で、その他の原因が否定的であること

\*ただし、抗酸菌塗抹検査のみ陽性の場合、非結核性抗酸菌症の可能性が否定できること

定する確率は高くない。これは、病態として、①胸腔内結核病巣による炎症 (rupture of a subpleural caseous focus into the pleural space)<sup>13)</sup>と、②結核菌菌体成分に対する遅延性過敏反応 delayed hypersensitivity の2者があるためであり、後者の場合には結核菌自体は胸腔内に存在していない。Allenらは、モルモットの足底に結核菌死菌を注射して免疫を行い、3~5週間後にツベルクリン (PPD) を胸腔内に注入すると、結核菌が存在していないにもかかわらず、胸膜炎が生じることを報告している<sup>14)</sup>。この場合には、過敏反応によって胸膜炎を惹起しているので結核菌を証明することは不可能であり、前述した検査法から診断を確定することは困難なので、後述するように複数の検査を総合的に判断し、その他の滲出性胸膜炎を除外して疑い (probable) 診断 (表2) を行うべきであろう。

検査法の中でも、胸水抗酸菌塗抹検査 (Ziehl-Neelsen法、蛍光抗体法) は迅速検査として最も有用である。しかし、陽性所見が得られるには結核菌が約5000~10000個/ml程度必要であり、喀痰や胃液の場合と異なり、ほとんどの症例 (9割以上) で陰性となる<sup>3)12)15)16)</sup>。ただし、HIV症例でCD4リンパ球が100未満の患者では約50%が陽性に出るとの報告もある<sup>17)</sup>。非結核性抗酸菌症に合併する胸膜炎は稀であり、塗抹検査が陽性であれば結核菌である可能性は非常に高いものの、当然の事ながら非結核性抗酸菌を否定しなければならない。実際、Christensenらは肺 *M. intracellulare* 症の5%に胸水を合併することを報告している<sup>18)</sup>。また、肺 *M. kansasii* 感染症の胸水合併例も散見される<sup>19)</sup>。必ず抗酸菌同定検査の結果を確認することが重要である。

抗酸菌培養検査は塗抹検査よりも検出能が高く、結核菌が最低10~100個程度存在すればよいが、陽性率は12

表3 胸水結核菌 PCR

著者	年	n	感度	特異度
De Wit <sup>22)</sup>	1992	84	81	78
De Lassance <sup>23)</sup>	1992	24	60	100
Querol <sup>24)</sup>	1995	107	81	98
Verma <sup>25)</sup>	1995	67	63	93
Kuwano <sup>26)</sup>	1995	19	30	100
Shah <sup>27)</sup>	1998	1090	67	100
Mitarai <sup>28)</sup>	2000	75	27	98
Villegas <sup>29)</sup>	2000	140	74	90
Martins <sup>30)</sup>	2000	73	70	88
Nagesh <sup>31)</sup>	2001	60	70	100
Hasaneen <sup>32)</sup>	2003	45	90	100
Lima <sup>33)</sup>	2003	45	31	96

(文献<sup>16)</sup>より引用、改変)

感度	27-90 (62.0±21.4)
特異度	78-100 (95.1±6.8)

～70%と決して高いわけではない<sup>3) 6) 12) 16) 20) 21)</sup>。また固形培地にしても液体培地にしても結果が出るまで日数を要するため、早期診断には適していない。

迅速診断である結核菌核酸増幅検査にはPCR法、LCR法、MTD法があるが、最も普及しているのはPCR法である。結核菌PCR検査の感度は約2～9割(特異度95.1±6.8)と報告されている(表3)<sup>16) 22)～33)</sup>。残念ながら、PCRの感度は胸水中 adenosine deaminase (ADA) や IFN- $\gamma$ よりも劣る。

胸水検査だけでは診断確定に至らない症例に対して経皮的胸膜生検を行う。胸膜抗酸菌培養の感度は約5割～8割程度であり<sup>3) 21) 34) 35)</sup>、Kirshらの報告<sup>35)</sup>によれば生検個数が増えるほど感度が上がり6カ所以上生検することが推奨されているが、診断能には限界がある。前記の胸水検査と組みあわせても診断が確定しない場合には、積極的に胸腔鏡検査を適応すべきである。

胸腔鏡による診断率は非常に高く、有用な検査である<sup>21) 36) 37)</sup>。特に、本法を行って初めて、胸膜中皮腫を含めた悪性疾患の鑑別が可能であることが少なくない。杉山らは、胸腔鏡で結核性の病期を、I期:発赤腫脹期(壁側胸膜は胸腔内の炎症に伴い広範囲にわたり発赤腫脹し、所々に粟粒大の白色小結節の散布を認め、所見は臓側より壁側に強い)、II期:結節播種期(壁側胸膜は広範囲にわたり発赤腫脹し、I期に認められた白色小結節はびまん性に拡がり癒合する)、III期:線維素析出期(白色のフィブリン沈着が胸膜上に索状、膜状に拡がり、進行に伴い壁側胸膜に徐々に白色肥厚性変化を認める)、

IV期:胸膜肥厚期(析出物が線維化し慢性期に入った状態で、胸腔内にフィブリン網を形成するため、一部胸水がフィブリン網に被包化され多房性に残存し、壁側胸膜は白色に肥厚し硬性で生検も困難な状態となる)に分類して、診断の参考としている<sup>36)</sup>。診断が未確定のリンパ球優位滲出性胸水に対して、専門病院では必ず施行すべき精密検査であろう。

以上から、図に示した診断のアルゴリズム(診断手順のフローチャート)を提唱する。

全身状態や基礎疾患により、あるいは本人の同意が得られず、胸腔鏡が適応できない患者に対して、特に遅延型過敏反応によって胸水が貯留している患者に対しては、さらにその他の診断方法が必要となってくる。

次項で、総合的な診断方法について言及する。

#### 結核性胸膜炎の臨床的総合診断(疑い診断)

結核性胸膜炎で生じる胸水の性状は、8割以上が淡黄色で、時に淡血性を示す。Lightの基準で滲出性であり、総蛋白はほとんどが4.0以上、50～75%の症例では5.0 g/dL以上である<sup>12) 15)</sup>。LDHは約75%以上の症例で500 IU/L以上である<sup>3) 6) 12) 15)</sup>。

胸水中の糖は60～100 mg/dLが多く(約8割)、50 mg/dL以下が約2割といわれている。60 mg/dLまたは血清中の2分の1以下ならば、本疾患以外には関節リウマチ、複雑性肺炎随伴性胸水または膿胸、悪性疾患に伴う胸水、ループス胸膜炎、食道破裂の可能性が高いので、これらを想定して除外診断を行うとよい。

表4 胸水中 adenosine deaminase (ADA)

著者	年	n	cut off 値	感度	特異度
Piras <sup>39)</sup>	1978	54	30	100	100
Ocana <sup>40)</sup>	1983	182	45	100	94
Segura <sup>41)</sup>	1989	600	71	100	97
Bañales <sup>42)</sup>	1991	218	70	98	96
Valdes <sup>43)</sup>	1993	405	47	100	95
De Oliveira <sup>44)</sup>	1994	276	40	91	88
Burger <sup>45)</sup>	1995	462	50	90	89
Valdes <sup>46)</sup>	1996	350	47	100	91
Villena <sup>47)</sup>	1996	228	33	90	85
Burgess <sup>48)</sup>	1996	303	50	91	88
Perez-Rodriguez <sup>49)</sup>	1999	103	40	89	92
Villegas <sup>50)</sup>	2000	140	45.5	88	86
Sharma <sup>51)</sup>	2001	75	35	83	67
Reechaipichitkul <sup>52)</sup>	2001	132	48	80	81
Lima <sup>33)</sup>	2003	45	40	68	72
Diacon <sup>21)</sup>	2003	51	50	95	89
Tahhan <sup>53)</sup>	2003	62	40	91	89

(文献<sup>16)</sup>より引用、改変)

感度	68-100 (91.4±8.6)
特異度	67-100 (88.2±8.5)

白血球細胞分画では約6割から9割の症例では単核球(リンパ球)が優位であり, 残りの症例では多核球(好中球)優位が認められる<sup>6) 12) 15)</sup>。症状が発現してから2週間以内では好中球優位であり<sup>11)</sup>, その後は単核球優位となる<sup>38)</sup>。リンパ球が85~95%を占める場合には, 結核性胸膜炎, リンパ腫, サルコイドーシス, 関節リウマチ, 乳糜胸である可能性が高い。癌性胸膜炎の場合には, もちろんリンパ球優位であるものの, リンパ球が占める割合が50~70%と若干低いことが報告されている。

リンパ球が優位となった後は, ADAも高値を示し(表4)<sup>16)</sup>, cut off値にもよるが胸水検査の中で最も高い検出率(感度91.4±8.6, 特異度88.2±8.5)を呈し, 総合的臨床診断の目安となる<sup>21) 33) 39) ~ 53)</sup>。

本邦では保険適応はないが, 胸水中IFN- $\gamma$ も有用な補助的検査である<sup>16)</sup>。Jiangらのmeta-analysisでは, 感度89%, 特異度97%と良好な成績を示している<sup>54)</sup>。また, Arigaらは, 胸水中の細胞をESAT-6またはCFP-10で刺激して分泌されたIFN- $\gamma$ を測定して, 非結核性胸水と比較して優位に高いことを報告している<sup>55)</sup>。

結核性胸膜炎患者における喀痰抗酸菌検査や胃液検査の意義だが, Condeらの研究では経皮的胸膜生検抗酸菌培養での診断率が78%, 胸水培養が12%であったのに対して, 喀痰培養が52%であったと報告している<sup>56)</sup>。胸部X線写真では胸水貯留のみで肺野病変を認めなかった症例で喀痰培養が陽性となったものが55% (35/64), 肺野病変も認めた症例群での陽性率が45% (9/20)であったことから, 病態などにかかわらず補助的診断法の一つとして有用であり, 積極的に行うべきと考える。

以上より, 胸水検査や経皮的胸膜生検で結核菌が証明できず, 胸腔鏡を適応できない症例に関しては, 表2に示したように, ①胸水が滲出性で, 白血球分画が単核球優位で, ADAが50 IU/L以上, ②喀痰または胃液を用いた抗酸菌塗抹・培養, 結核菌核酸増幅検査のいずれかが陽性, ③(経皮的)胸膜生検検体で病理学的に肉芽腫を認め, その他の肉芽腫性疾患(真菌症, 非結核性抗酸菌症, サルコイドーシスなど)が否定的, のいずれかが陽性であり, 胸膜炎を惹起するその他の原因(悪性疾患, 感染症, うっ血性心不全, 膠原病, 外傷など)を否定できる場合には結核性の可能性が高く, 疑い診断として治療を開始し, 治療的診断を試みるべきであろう。ただし, 悪性疾患による胸膜炎を否定することが最も重要であり, 1回だけでは感度が低いため胸水細胞診を繰り返す必要がある。結核の治療を開始しても胸膜炎が軽快しない場合には, 常に悪性中皮腫や癌性胸膜炎を疑い, 必ず胸腔鏡を行う必要がある。

## おわりに

各検査法の感度, 特異度の文献的考察を示し, ガイドライン案を提案した。

クオンティフェロンに関しては, 既感染率の少ない若年層において, 他のリンパ球優位滲出性胸水の原因となる疾患が否定的であれば, 疑い診断の根拠となる検査法となりうる可能性がある。しかし, 現段階ではエビデンスが不十分であり, 今後の検討課題と考える。

結核性胸膜炎の明確な診断基準や治療指針を決定することは, 病態や検査法の感度や特異度の限界, 胸腔鏡検査施行可能施設であるかどうかなどにより, 開業医から専門医まで共通して使える標準化した指針を打ち出すことは難しいが, 本案をたたき台として作成されることを望む。

なお, 本論文の要旨は, 第83回日本結核病学会総会(2008年4月, 東京)において発表した。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり, ご指導いただきました東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門 渡辺彰先生, 岩手県立中央病院呼吸器科 武内健一先生, 東北厚生年金病院呼吸器内科 阿部達也先生, 聖隷横浜病院名誉院長 井澤豊春先生, 山形県立中央病院呼吸器科 藤井俊司先生, 仙台赤十字病院呼吸器科 清水川稔先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 青木正和: 肺外結核. 複十字. 2007; 316: 10-11.
- 2) 長山直弘: 結核性胸膜炎, 膿胸. 「結核 Up to Date」, 第2版, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 2005, 156-159.
- 3) Valdés L, Alvarez D, San José E, et al.: Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med. 1998; 158: 2017-2021.
- 4) Maher GG, Berger HW: Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. Am Rev Respir Dis. 1972; 105: 458-460.
- 5) Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI: Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. Radiology. 1983; 149: 759-765.
- 6) Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, et al.: Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. Chest. 1991; 99: 883-886.
- 7) Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, et al.: Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2: 164-167.
- 8) Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, et al.: The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuber-

- culous pleuritis. *Chest*. 2006 ; 129 : 1253-1258.
- 9) 門 政男 : 結核性胸膜炎, 「結核」, 第3版, 泉 孝英, 網谷良一編, 医学書院, 東京, 1998, 200-205.
  - 10) Roper WH, Waring JJ: Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc*. 1955 ; 71 : 616-634.
  - 11) Levine H, Szanto PB, Cugell DW: Tuberculosis pleurisy: an acute illness. *Arch Intern Med*. 1968 ; 122 : 329-332.
  - 12) Berger HW, Mejra E: Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973 ; 63 : 88-92.
  - 13) Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK: Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc*. 1955 ; 71 : 473-502.
  - 14) Allen JC, Apicella MA: Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J Immunol*. 1968 ; 101 : 481-487.
  - 15) Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al.: Tuberculosis pleural effusions. *Chest*. 1987 ; 91 : 106-109.
  - 16) Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al.: Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007 ; 131 : 880-889.
  - 17) Heyderman RS, Makunike R, Muza T, et al.: Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health*. 1998 ; 3 : 14-20.
  - 18) Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al.: Pulmonary manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. *Am J Roentgenol*. 1979 ; 133 : 59-66.
  - 19) 猪狩英俊, 菊池典雄 : 急性胸膜炎で発症し, 胸水から *Mycobacterium kansasii* が検出された *M. kansasii* 症の1例. *結核*. 1993 ; 68 : 527-531.
  - 20) Levine H, Metzger W, Lacera D, et al.: Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med*. 1970 ; 126 : 269-271.
  - 21) Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al.: Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*. 2003 ; 22 : 589-591.
  - 22) De Wit D, Maartens G, Steyn L: A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedure for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuberc Lung Dis*. 1992 ; 73 : 262-267.
  - 23) De Lassance A, Lecossier D, Pierre C, et al.: Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid by means of PCR: comparison of two protocols. *Thorax*. 1992 ; 47 : 265-269.
  - 24) Querol JM, Minquez J, Garcia Sanchez E, et al.: Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by PCR. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 152 : 1977-1981.
  - 25) Verma A, Das Gupta N, Aggarwal AN, et al.: Utility of a *Mycobacterium tuberculosis* GC-rich repetitive sequence in the diagnosis of tuberculous pleural effusion by PCR. *Indian J Biochem Biophys*. 1995 ; 32 : 429-436.
  - 26) Kuwano K, Minamide W, Kusunoki S, et al.: Evaluation of nested polymerase chain reaction for detecting mycobacterial DNA in pleural fluid. *Kansenshogaku Zasshi*. 1995 ; 69 : 175-180.
  - 27) Shah S, Miller A, Mastellone A, et al.: Rapid diagnosis of tuberculosis in various biopsy and body fluid specimens by the AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction test. *Chest*. 1998 ; 113 : 1190-1194.
  - 28) Mitarai S, Shishido H, Kurashima A, et al.: Comparative study of amplicor *Mycobacterium* PCR and conventional methods for the diagnosis of pleuritis caused by mycobacterial infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 ; 4 : 871-876.
  - 29) Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG: Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon- $\gamma$  in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2000 ; 118 : 1355-1364.
  - 30) Martins LC, Paschoal IA, Von Nowakowski A, et al.: Nested-PCR using MPB64 fragment improves the diagnosis of pleural and meningeal tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 ; 33 : 253-257.
  - 31) Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, et al.: Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest*. 2001 ; 119 : 1737-1741.
  - 32) Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, et al.: Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method of the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 2003 ; 124 : 2105-2111.
  - 33) Lima DM, Colares JK, da Fonseca BA: Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2003 ; 124 : 909-914.
  - 34) Emad A, Rezaian GR: Diagnostic value of closed percutaneous pleural biopsy versus pleuroscopy in suspected malignant effusion or tuberculous pleurisy in a region with a high incidence of tuberculosis: A comparative, age-dependent study. *Respir Med*. 1998 ; 92 : 488-492.
  - 35) Kirsch CM, Kroe M, Azzi R, et al.: The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest*. 1997 ; 112 : 702-706.
  - 36) 杉山昌裕, 堀口高彦 : 局所麻酔下胸腔鏡診療—結核性胸膜炎—。 *気管支学*. 2004 ; 26 : 337-342.
  - 37) Loddenkemper R, Schönfeld N: Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 1998 ; 4 : 235-238.
  - 38) Antony VB, Repine JE, Harada RN, et al.: Inflammatory responses in experimental tuberculous pleurisy. *Acta Cytol*. 1983 ; 27 : 355-361.
  - 39) Piras MA, Gakis C, Badroni M, et al.: Adenosine deaminase activity in pleural effusion: an aid to differential diagnosis. *BMJ*. 1978 ; 4 : 1751-1752.
  - 40) Ocana I, Vazquez JM, Sequra RM, et al.: Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1983 ; 84 : 51-53.
  - 41) Segura RM, Pascaual C, Ocana I, et al.: Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis.

- Clin Biochem. 1989 ; 22 : 141-148.
- 42) Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, et al.: Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. Chest. 1991 ; 99 : 355-357.
  - 43) Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al.: Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon-gamma. Chest. 1993 ; 103 : 458-465.
  - 44) De Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC: Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. Cytopathology. 1994 ; 5 : 27-32.
  - 45) Burger LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al.: Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. Thorax. 1995 ; 50 : 672-674.
  - 46) Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al.: Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J. 1996 ; 9 : 747-751.
  - 47) Villena V, Navarro-Gonzalez JA, Garcia-Benayas C, et al.: Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. Clin Chem. 1996 ; 42 : 218-221.
  - 48) Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al.: Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest. 1996 ; 109 : 414-419.
  - 49) Perez-Rodriguez E, Perez Walton IJ, Sanchez Hernandez JJ, et al.: ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. Respir Med. 1999 ; 9 : 816-821.
  - 50) Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG: Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. Chest. 2000 ; 118 : 1355-1364.
  - 51) Sharma SK, Suresh V, Mohan A, et al.: A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2001 ; 43 : 149-155.
  - 52) Reechaipichitkul W, Kawamatawong T, Teerajetgul Y, et al.: Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001 ; 32 : 383-389.
  - 53) Tahhan M, Ugurman F, Gozu A, et al.: Tumour necrosis factor-alpha in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. Respiration. 2003 ; 70 : 270-274.
  - 54) Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al.: Diagnostic Value of Interferon- $\gamma$  in Tuberculous Pleurisy: A Metaanalysis. Chest. 2007 ; 131 : 1133-1141.
  - 55) Ariga H, Kawabe Y, Nagai H, et al.: Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 1559-1567.
  - 56) Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al.: Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 723-725.

#### 4. 胸膜結核治療ガイドラインの提案

国立病院機構東京病院呼吸器科 益田 公彦

##### はじめに

抗結核薬登場以前の結核性胸膜炎自然治癒例観察では、5～6年以内に約半数が肺結核発病をきたしたとされる<sup>1)</sup>。したがって排菌が確認されない結核性胸膜炎であっても化学療法は必須であり、肺結核治療に準ずると考えられており、どのように軽症であっても3～4薬剤併用治療が原則になっている<sup>2)</sup>。次いで初期治療として胸水ドレナージが必要か、という問題があげられる。症例を蓄積して検討すると、2つのカテゴリーに分類整理して考えるのがよいと思われる。すなわち結核性胸膜炎は胸水貯留で発症する「胸膜炎のみ」群（結核分類で示すと肺結核の拡がり1以下）と、「随伴性胸膜炎」群（結核分類で肺結核の拡がり2以上）である。さらに治療後の問題点としては、拘束性換気障害をきたす胸膜肥厚性癒着の存否があげられ、初期炎症反応が強い群に胸膜肥

厚をきたしやすいとの報告が見られる<sup>3)</sup>。過去5年間に於いて当科における結核性胸膜炎のドレナージによる治療成績を検討したので述べる。

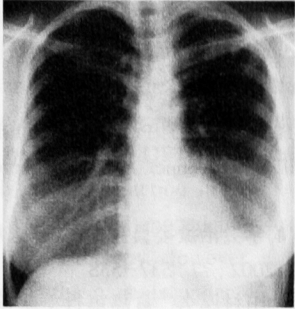
##### 治療成績

2003年～2007年の当科の胸膜結核135例は「胸膜炎のみ」90例と「随伴性胸膜炎」45例の2群に分けられた。胸腔鏡所見の違いや胸水ドレナージの有無による胸膜肥厚の残存率などの治療成績を検討した。男性113例、女性22例、年齢16～93歳、抗結核薬は全例で施行した。胸水ドレナージ術は84例で施行し、非施行は51例であった。胸膜炎群では多くが中等から大量の胸水貯留で、「随伴性胸膜炎」群では少量から中等量であった。大量例は全例が「胸膜炎のみ」群であった（図1）。ドレナージ術施行例のうち胸腔鏡を施行した37例の胸腔鏡所見を検討すると（図2）、粒状結節は「胸膜炎のみ」群27例

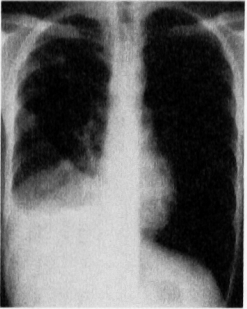
肺結核の拡がり 1 以下：胸膜炎のみ群  
2 以上：随伴性胸膜炎群

N	胸膜炎のみ群 90	随伴性胸膜炎群 45	P	
年齢	48.0 (20.5)	59.2 (20.0)	<0.005	
胸水量	2.3 (0.5)	1.8 (0.4)	<0.0001	M (SD)

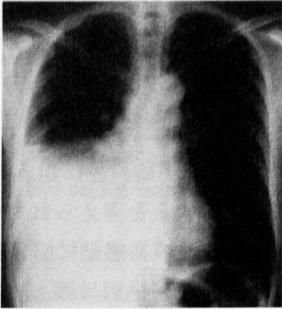
  



1 (少量) 16例



2 (中等量) 85例



3 (大量) 34例

図1 2群の結核性胸膜炎における年齢と胸水量の比較

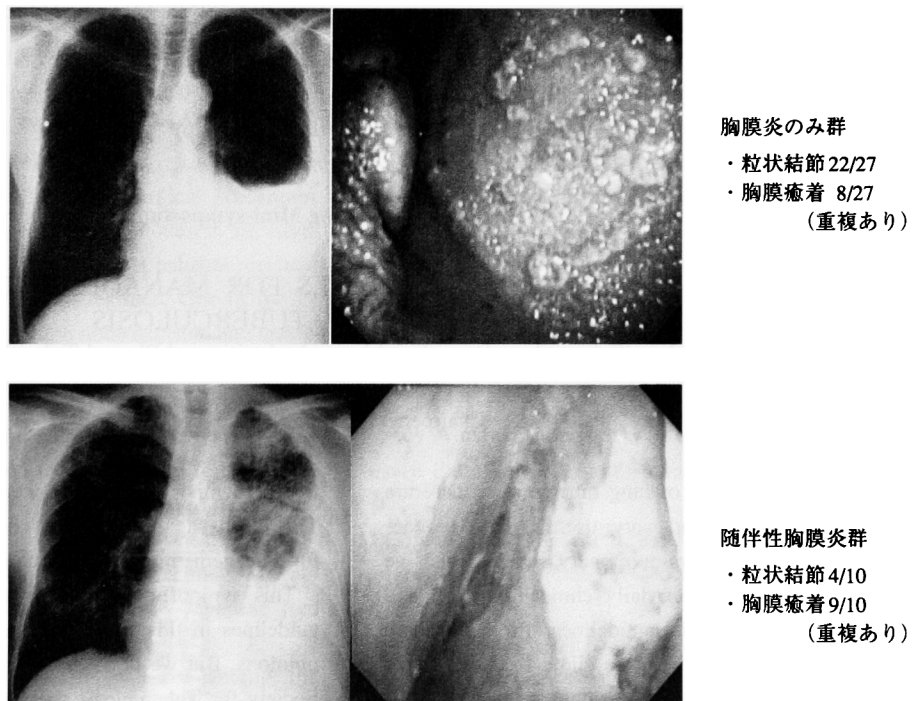


図2 胸腔鏡所見の特徴

のうち22例で見られたのに対し、「随伴性胸膜炎」群10例では4例であった。胸膜癒着例は「随伴性胸膜炎」群10例中9例とほとんどで確認された。病理組織学的に検討すると、「胸膜炎のみ」群の粒状隆起は類上皮細胞性肉芽腫に相当し、「随伴性胸膜炎」で見られた線維性肥厚の中にも類上皮細胞性肉芽腫が見られた。また、ドレナージ術施行の有無による胸膜肥厚の残存例について検討したところ(表)、「胸膜炎のみ」群ではドレナージ

術を施行した23例中0例に対し、非施行の16例では4例と有意に多かった。一方、「随伴性胸膜炎」群ではドレナージ施行9例中3例、非施行7例中0例であった。

結核性胸膜炎の病態について

結核性胸膜炎の病態は、胸水貯留で発症する「胸膜炎のみ」群については、胸膜直下に形成された結核初感染病巣、または肺内微小病変が、臓側胸膜に破綻すること

表 2群の結核性胸膜炎における胸膜肥厚残存率の検討

胸膜炎のみ群 (n=39)	肥厚残存率	p<0.05
ドレナージあり	0/23 (0%)	
ドレナージなし	4/16 (25%)	
随伴性胸膜炎群 (n=16)		N.S.
ドレナージあり	3/9 (33%)	
ドレナージなし	0/7 (0%)	

により生じ、この群の胸水は炎症の単純な波及ではなく、結核の遅延型過敏反応が胸膜腔に起きることにより急速に大量の胸水が貯留すると考えられている<sup>4)</sup>。この病態が若年者にみられる結核初感染に引き続くものか、内因性再燃によるものなのか区別は難しい。一方、「随伴性胸膜炎」群については肺内結核病巣に伴う胸膜炎の病態であるので理解は容易である。今回の検討では、これら2群の胸腔所見に差異をみとめ、異なった病態をあらわしていると推察できた。

#### 胸水ドレナージは効果があるのか

「胸膜炎のみ」群では初期ドレナージ術で胸膜肥厚を

抑制したが、「随伴性胸膜炎」ではドレーン挿入と胸膜肥厚抑制に関連はなかったという結果を得た。このことは胸腔鏡の胸腔所見に見られるように、胸膜癒着がすでに存在する症例については胸水ドレナージが胸膜肥厚の改善に期待がもてないが、急速に大量に貯留してくる例では、胸水ドレナージが胸膜肥厚改善に有効であるということが言えそうであった。

#### 文 献

- 1) Roper WH, Waring JJ: Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc.* 1995; 71: 616-34.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し. *結核.* 2002; 77: 537-538.
- 3) 長山直弘, 田村厚久, 倉島篤行: 結核性胸膜炎における胸膜肥厚発生に関連する因子. *結核.* 1999; 74: 91-97.
- 4) Paterson RC: The pleural reaction to inoculation with tubercle bacilli in vaccinated and normal guinea pigs. *Am Rev Tuberc.* 1971; 1: 353-371.

#### The 83rd Annual Meeting Mini-symposium

### FOR PROPOSAL OF GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF EXTRA-PULMONARY TUBERCULOSIS — Focused on Tuberculous Superficial Lymphadenitis and Pleural Tuberculosis —

Chairperson: Kunihiko ITO

**Abstract:** In clinical practice of lung tuberculosis, there are many data and evidence, and very useful guidelines are readily available. But in extra-pulmonary tuberculosis, we have limited data to guide our daily clinical practice, and therefore there are no definite guidelines. Probably there might be considerable variables in the clinical diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis even among hospitals and/or doctors that have good experience in those types of tuberculosis. Under those situations, un-experienced clinicians might have difficulties to decide what is the best clinical practice to manage extra-pulmonary cases. Therefore proposal of some guidelines about the management of, at least, frequently encountered types of extra-pulmonary tuberculosis will be very useful to clinicians.

This symposium was focused on tuberculous superficial lymphadenitis and pleural tuberculosis, and the guidelines for diagnosis and treatment in both types of extra-pulmonary tuberculosis were proposed by four doctors who have considerable experience in those diseases. Many participants came

to this symposium, and very active discussions were held. This means, again, that many clinicians want some guidelines for management of extra-pulmonary tuberculosis.

This symposium was very short one, and the proposed guidelines in this symposium are, in fact, just the personal opinions. But we hope that in the near future, The Japanese Society for Tuberculosis will have more extensive symposiums about the management of extra-pulmonary tuberculosis and issue the official guidelines. This symposium is just the beginning of those processes.

1. Proposal of Diagnostic Guideline for Superficial Tuberculous Lymphadenitis: Literature Review and Our Experience. Takayuki NAGAI (Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

Diagnosis of superficial tuberculous lymphadenitis should be considered from various factors such as past history, palpation findings, image findings, AFB-smear and culture, TB-

PCR, cytology and histological findings. Using QFT (Quantiferon-TB-2G), that is regarded as a subordinate diagnosis, might be controversial. However, taking into consideration the fact that the positive rate of QFT is less than 5% among healthy people under 40 years old, and the incidence rate of malignant disease becomes higher over 50 years age, we show the algorithm of the diagnostic process for superficial tuberculosis lymphadenitis in Fig. If the patients are suspected to have tuberculous lymphadenitis, they should have fine needle aspiration for examine AFB-smear and culture, TB-PCR, cytology. If all the results are negative, the patients under 40 years old should be examined QFT test. The patients over 40 years old with positive reaction in QFT test should be suspected to have tuberculous lymphadenitis and be considered to have the diagnostic therapy. However, if the patients are over 40 years old or the patients under 40 years old have negative reaction in QFT test, they should have biopsy.

2. Treatment of cervical tuberculous lymphadenitis: Naoya KATSURAGI, Yuji SHIRAIISHI, Hidefumi KITA (Section of Chest Surgery, Fukujiji Hospital)

We studied 27 patients (32 cases) diagnosed with cervical tuberculous lymphadenitis, who were treated with chemotherapy in addition to surgery between January 1997 and September 2007. Enlarged lymph nodes were fluctuant and drained spontaneously with fistula formation in 15 patients, while 9 patients had erythema on the neck. Surgical procedures included incision and drainage of lymph nodes in 22 cases and lymph node excision in 10 cases. Most patients received chemotherapy with a 6- to 9-month regimen. One of the 27 patients relapsed 3 years after lymph node excision and underwent additional drainage. The cure rate was approximately 96% with a median follow-up of 41 months. A combined treatment of chemotherapy and surgery for cervical tuberculous lymphadenitis was shown to be useful in relieving the symptoms as well as for shortening the duration of treatment.

3. Guideline for the diagnosis of tuberculous pleurisy: Makoto MIKI (Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital)

We encounter tuberculous pleurisies most among the extra-pulmonary tuberculosis in the clinical setting and the guideline is expected all over the world. Therefore I want to propose the following diagnostic criteria for a great deal of

discussion.

It is necessary for diagnosing that the pleural effusion is recognized on the chest radiograph or the computed tomography and the tubercle bacilli is directly proved with the specimen from thoracic cavity such as pleural effusion and pleura by using bacterial, biochemical and molecular biological methods. Thoracoscope is a powerful tool for the additional examination.

When the definite diagnosis is difficult, we should examine the bacterial test of sputum and gastric juice, the pathology of the pleural biopsy specimen and the adenosine deaminase (ADA) of the pleural effusion, exclude the exudative pleuritis of other causes, and decide the possible diagnosis comprehensively.

4. Treatment of tuberculous pleurisy: Kimihiko MASUDA (Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

Tuberculous pleurisy is classified into two forms; namely, pleurisy with and without pulmonary tuberculosis. Fundamental treatment is anti-tuberculosis chemotherapy, however, the role of early drainage to avoid residual pleural thickening (RPT) remains unclear. Fifty-five patients with tuberculous pleurisy in these 5 years were reviewed in Tokyo National Hospital. Although early pleural drainage did not lower the incidence rate of RPT in pleurisy patients with pulmonary lesions (drainage: non-drainage=3/9:0/7,  $p>0.05$ ), it lowered the incidence rate of RPT in pleurisy patients without pulmonary lesions (drainage: non-drainage=0/23:4/16,  $p<0.05$ ). It is concluded that early pleural drainage may be effective to prevent occurrence of RPT in tuberculous pleurisy patients without pulmonary lesions.

**Key words:** Tuberculous lymphadenitis, Tuberculous pleurisy, Extra-pulmonary tuberculosis, Guideline

Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: ito@jata.or.jp)