

結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例

¹石井 崇史 ¹松井 芳憲 ¹長山 直弘 ¹檜垣 直子
¹戸根 一哉 ¹日下 圭 ¹妹尾 真美 ¹有賀 晴之
¹大島 信治 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔 ¹寺本 信嗣
¹山根 章 ¹田村 厚久 ¹永井 英明 ¹赤川志のぶ
¹豊田恵美子 ¹庄司 俊輔 ²中島 由槻

要旨：症例は55歳女性，発熱・右胸痛にて右側胸水貯留を発見され，胸水は抗酸菌塗抹陰性であったが，リンパ球優位の滲出性でADA 92.7 IU/Lと高値を示し，血液QFT陽性であることから結核性胸膜炎と診断された。胸腔ドレナージ後，抗結核薬4剤（INH, RFP, EB, PZA）による治療を開始され，後に胸水結核菌培養陽性（全感受性菌）と判明した。しかし治療開始18日後に再度発熱し，今度は左胸痛が出現し，左側胸水貯留が認められたため精査入院となった。右側と同様リンパ球優位の滲出性胸水で，局所麻酔下胸腔鏡を施行したところ壁側胸膜に多発性の白色小結節病変を認め，同部の生検組織培養より結核菌が検出された。抗結核薬開始後の初期悪化による対側胸膜炎と判断し，治療継続とした。左胸腔ドレナージ後は胸水貯留を認めず，経過良好である。

キーワード：結核性胸膜炎，初期悪化，対側胸水

緒 言

結核性胸膜炎は結核診療において比較的遭遇する頻度の高い疾患であるが，抗結核薬による治療開始後，対側に結核性胸膜炎をきたす例は稀である。今回われわれは右側の結核性胸膜炎に対し治療開始後，対側に胸水貯留を認め，精査の結果，初期悪化による対側の結核性胸膜炎と診断した1例を経験したため，若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

症 例：55歳，女性。職業：銀行員。

主 訴：発熱，胸痛。

既往歴：掌蹠膿胞症（51歳），左末梢性顔面神経麻痺（52歳），橋本病（54歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成20年12月健診にて右上肺野結節影を指摘され（Fig. 1a），前医にてclarithromycin 400 mg/day 14日間処方されたが，改善なくその後受診せず。平成22

年5月38℃の発熱と右胸痛が出現し，同医受診したところ，胸膜炎の診断にてlevofloxacin（LVFX）500 mg/dayを内服した。しかし，右胸水がさらに増加したため（Fig. 1b-1）10日後に同医入院した。胸腔ドレナージが施行され，その直後の胸部CT（Fig. 1b-2）では右側胸水と葉間・壁側胸膜の肥厚を認め，また左側にも軽度の葉間胸膜の不整な肥厚が認められた。右胸水は抗酸菌塗抹陰性であったが，リンパ球優位，TP 5.5 mg/dl，LDH 1012 U/lと滲出性，adenosine deaminase（ADA）高値（92.7 IU/L）を示し，血液QuantiFERON®-TBゴールド（QFT）陽性であった。結核性胸膜炎の疑いにて6月当院第1回目紹介入院となった。

喀痰なく，胸水はすでに消失しており，胃液検査も抗酸菌陰性であった。前医の検査所見から臨床的に結核性胸膜炎と診断され，抗結核薬4剤isoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），pyrazinamide（PZA）による治療が開始された。有害事象なく，退院となったが，抗結核薬開始後18日より38℃の発熱と左胸痛が出現し，胸部エックス線上左側の胸水貯留が認められたため

(Fig. 1c-1), 当院第2回入院となった。この時点で近医にて施行された右胸水の結核菌培養陽性, 全感受性菌と判明した。

入院時身体所見: 身長163 cm, 体重58 kg, 血圧114/80 mmHg, 脈拍86回/分・整, 呼吸数14回/分, 体温37.3°C, 表在リンパ節は触知せず, 心音は整。呼吸音は左側肺で減弱を認めたが, ラ音は聴取せず。四肢に浮腫なし。

入院時検査成績 (Table): CRP 8.03 mg/dl と炎症反応

の亢進を認めた。

当院第2回入院時CT (平成22年7月, Fig. 1c-2): 左側胸水, 壁側胸膜肥厚, 下葉の索状影を認める。肺野病変は明らかでない。

入院後経過: 左胸腔穿刺施行したところ, 胸水は黄褐色滲出性で ADA 99.6 IU/L と高値, 胸水の QFT は上澄み液 interferon γ (IFN- γ) 10.0 IU/ml, culture filtrate protein 10 (CFP10) 抗原刺激後 IFN- γ 値は 62.4 IU/ml であり,

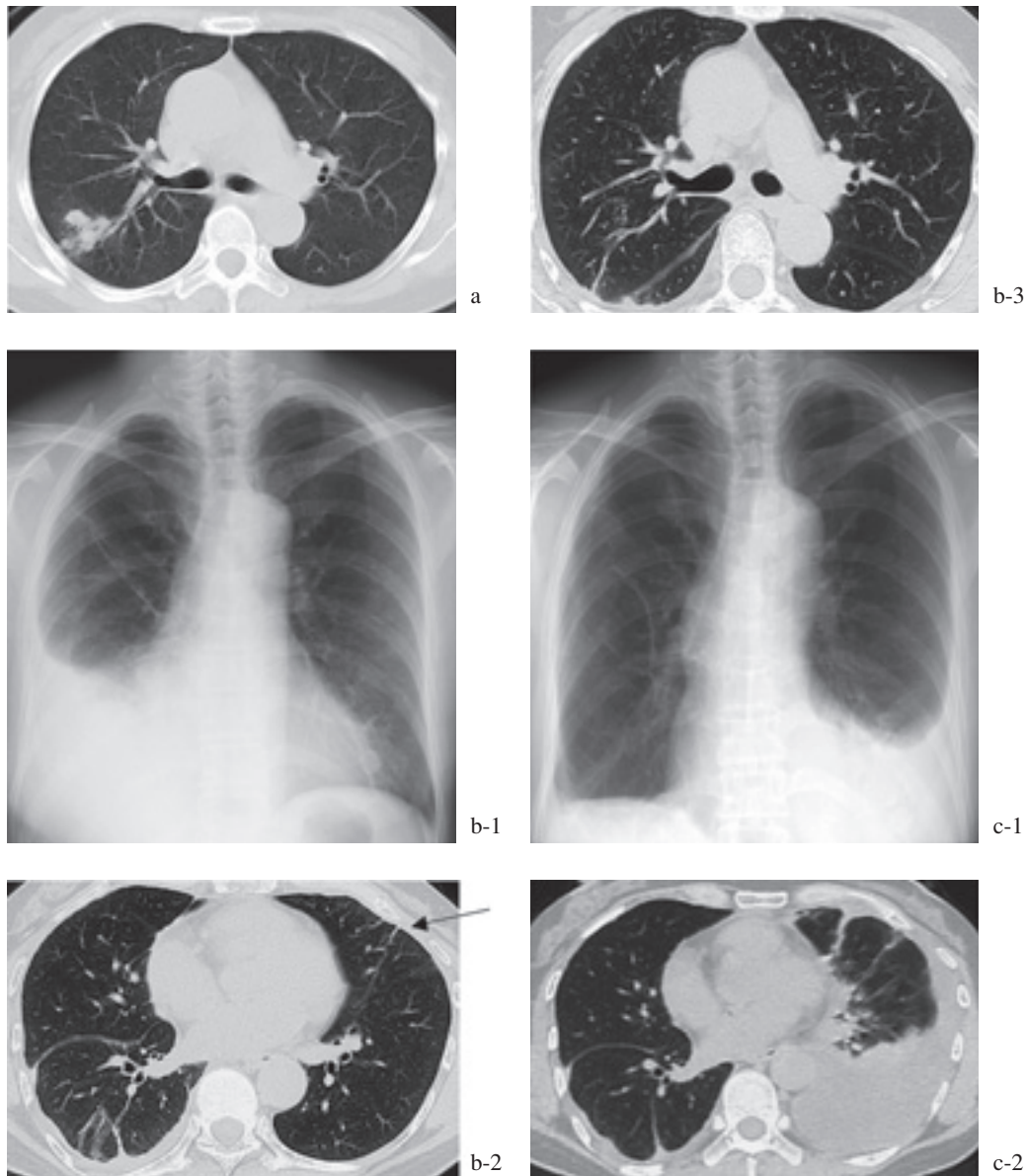


Fig. 1 (a) Chest CT on 2008 showed multiple small nodular shadows in the upper lobe of the right lung. (b) Chest X-ray (b-1) on admission to another hospital (May 2010) showed right pleural effusion. Chest CT (b-2) showed the same findings. In addition, left pleura was slightly thickened, indicating the beginning of inflammation on the left pleura (\leftarrow). Multiple small nodular shadows that were found in the chest CT on 2008 changed into subpleural linear shadow. (b-3) (c) Chest X-ray (c-1) on second admission to our hospital (July 2010) showed left pleural effusion. Right pleural effusion was steadily decreased. Chest CT (c-2) at the same time showed left pleural effusion and that pleural thickening progressed. No new lesion of lung field was detected.

当院基準によれば陽性であったが¹⁾、胸水抗酸菌塗抹検査・結核菌PCR・培養はすべて陰性であった (Table)。結核性胸膜炎が強く疑われたが、確定診断のため第3病日に局所麻酔下胸腔鏡を施行した (左第7肋間中腋窩線上よりアプローチ)。左下葉は壁側胸膜と一部癒着、壁側胸膜は全般的に発赤調で一部に白色隆起性病変を認めた (Fig. 2)。胸水を1100 ml排液し、胸腔ドレーンを留置した。白色隆起性病変からの生検検体を摩滅して抗酸菌検査施行したところ、塗抹 (±)、結核菌PCR陽性、培養陽性であった。以上より、左側も結核性胸膜炎と診断したが、抗結核薬開始約2週後の対側胸膜炎であり、機

序として初期悪化が考えられたため、治療は継続とした。第8病日に胸腔ドレーン抜去し、その後胸水再貯留は認めなかった。一方、入院時より38℃前後の発熱を認め、薬剤熱の可能性も否定できなかったため、第14病日に抗結核薬をすべて中止したところ解熱した。INH, LVFXにて再開し、RFP, EBの順に追加し、最終的にINH, RFP, EB内服として第28病日に退院となった。PZAが被疑薬として考えられたが、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は陰性であった。以降、外来において3剤治療を継続しているが、経過良好である。

Table Laboratory findings on second admission

Hematology		Blood Chemistry		Thoracentesis (left effusion)	
WBC (/μl)	4400	TP (g/dl)	7.6	Gravity	1.038
Neu (%)	75	Alb (g/dl)	4.0	Protein (g/dl)	5.7
Mon (%)	6.9	AST (IU/l)	24	LDH (IU/l)	669
Lym (%)	15.8	ALT (IU/l)	16	CEA (ng/ml)	1.8
Eos (%)	2.3	LDH (IU/l)	198	ADA (IU/L)	99.6
Hb (g/dl)	13.0	CK (IU/l)	95	Cells	
Plt (/μl)	32.9 × 10 ⁴	ALP (IU/l)	232	RBC	(1+)
ESR (mm/hr)	57	γ-GTP (IU/l)	35	Neu	(±)
		T-Bil (mg/dl)	0.67	Lym	(2+)
		BUN (mg/dl)	13.6	His	(1+)
		Cre (mg/dl)	0.63	QFT TB-3G	(+)
		Na (mEq/l)	136	TB (smear)	(-)
		K (mEq/l)	4.0	TB (culture)	(-)
		BNP (pg/ml)	8.4	TB (PCR)	(-)
				Pleural biopsy, left	
				TB (smear)	(+)
				TB (culture)	(+)
				TB (PCR)	(+)

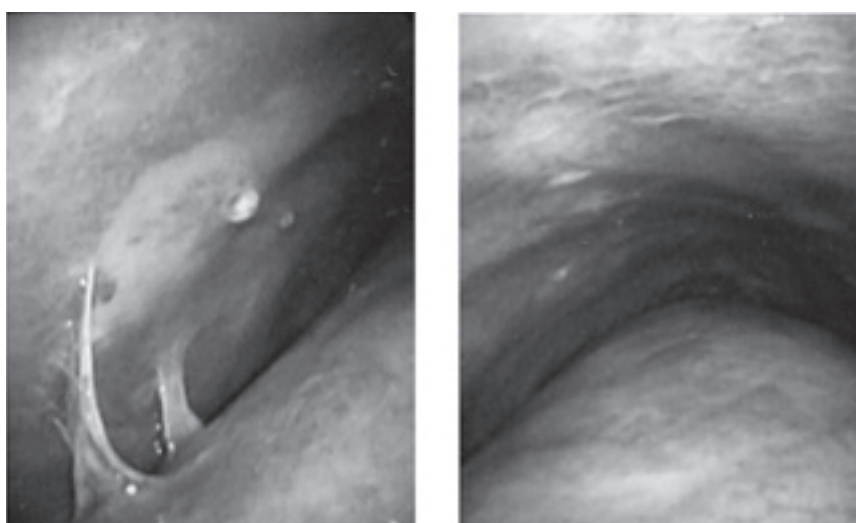


Fig. 2 Medical thoracoscopy was performed on the third admission day. White, eminent lesions were observed diffusely on the left parietal pleura. The smear and culture of biopsy sample from that lesion were positive for tuberculosis.

考 察

結核性胸膜炎は比較的良好に見られる疾患であり、肺外結核の20%以上を占めるといわれる²⁾が、両側性は比較稀であり、結核性胸膜炎全体の1.8～4.6%程度と報告されている^{3)～5)}。一方、抗結核薬開始後に胸水の増加を見ることは少なくないが、本症例のように対側に胸水をきたす例はきわめて稀である。

結核性胸膜炎の機序としては、①初感染に引き続いて起こるもの（一次結核症）、②初感染後の内因性再燃によるもの、③肺結核に伴って起こるもの、④抗結核薬治療開始後の初期悪化によるもの、が考えられる⁴⁾。経路としては、胸膜直下病変の胸腔内穿破や初感染巣からの血行性ないしリンパ行性の胸膜への散布が想定されている⁴⁾。画像上は肺実質・胸膜直下病変を認めないことが多いが、結核性胸膜炎患者の肺切除標本ではほぼすべての症例で胸膜直下の病変が認められている⁶⁾。本例の右胸膜炎については、平成20年より右上葉胸膜直下に結核に矛盾しない肺病変を認めており、それに随伴した結核性胸膜炎と考えられた。一方、左胸膜炎は抗結核薬開始18病日に急性発症しており、機序としていわゆる初期悪化を起こしたものと推測された。

初期悪化とは、適切な抗結核薬開始後、喀痰中の結核菌は減少または陰性化しているにもかかわらず、既存病変の増大や新規病変の出現が起こることとされ、具体的には肺浸潤影の増悪やリンパ節病変の増大、胸水貯留等を起こす⁷⁾⁸⁾。機序としては、RFPのような強力な抗結核薬により短期間に多量の結核菌が死滅し、それにより引き出される大量の抗原に対する生体のアレルギー反応が想定されている⁷⁾⁹⁾。結核性胸膜炎においては、Yoら¹⁰⁾は141例中16名(11.3%)に初期悪化を観察し、Al-Majedら¹¹⁾は61例中10例(16.4%)に初期悪化と思われる胸膜炎の増悪を認めたと報告しており、いずれも抗結核薬開始後1週～1カ月程度で発症している。結核性胸膜炎の初期悪化はほとんどが同側であり、対側の悪化はきわめて稀である¹²⁾。本例において初期悪化を示唆する根拠としては、①治療開始前のCT画像では左肺葉間胸膜の不整な肥厚を認めたが、胸水は認められなかったこと、②抗結核薬開始後約2週では解熱しており画像上も胸水増加は認めなかったが、その4日後で左胸水貯留を認め、一方で明らかな他の肺野病変出現は認めていなかったこと、③抗結核薬は内服されており、薬剤耐性試験も全感受性であったこと、が挙げられる。また、胸腔鏡で左壁側胸膜にまばらながらも結核性病変が認められ結核菌も培養されていることから、右側結核病変より左胸膜の微小結核病変が形成され、それを基点に初期悪化が発生したものと推測される。その経路として、経気道性・リン

パ行性・血行性いずれも考えられるが、平成22年5月CT所見上肺野病変を認めなかったが小葉間隔壁の肥厚が認められ、左側胸水貯留時CTでは同所見が進行していたことから、リンパ行性が中でも可能性が高いと考えられた。その後、治療開始によりその病変に対しリンパ球の集簇と大量のサイトカインが分泌され¹³⁾、結核性胸膜炎を発症したと考えるのが妥当と判断した。初期悪化は抗結核薬の継続で改善するとされており、本例も胸水ドレナージと抗結核薬の継続のみで改善した。

一般に結核性胸膜炎では胸水抗酸菌塗抹・培養検査は陰性であることが多いため、胸水のリンパ球優位・ADA高値で診断される場合が少なくない。鈴木ら⁹⁾は、結核性胸膜炎が強く疑われた症例の44.7%では胸水をはじめとする諸検体で施行した結核菌培養がすべて陰性であったと報告している。本例では右胸膜炎は胸水の抗酸菌塗抹陰性であったが、後に結核菌培養陽性と判明した。左側胸膜炎も当初は抗酸菌塗抹陰性であったが、局所麻酔下胸腔鏡によって結核性病変と思われる白色隆起性病変を確認でき(Fig. 2)、その部の胸膜生検検体の培養より結核菌培養陽性が得られた。このように胸腔鏡は、直接病変部を確認でき十分量の検体を得られるので、その組織培養が意味のある抗酸菌検査結果を導きうるメリットがある¹⁴⁾。また、血液と異なり、胸水のQFT検査は一般的でなく標準的測定法もないが、当院の有賀らは、①胸水上澄み液のIFN- γ 濃度が0.9 IU/ml以上、かつAIM-Vmediaを用いた抗原刺激での反応が0.4 IU/ml以上であること、②胸水上澄み液のIFN- γ 濃度が0.9 IU/ml以上、かつ抗原刺激でELISPOT 6個以上のSPOTを認める、の2つを組み合わせ結核性胸膜炎の診断を行っており、胸水ADA値・血液QFT値より感度・特異度に優れると報告している¹⁾。本例においても胸水のQFTは陽性であり、結核性胸膜炎の補助診断法として有用と思われた。

結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例を経験した。胸腔鏡検査により、対側にも結核菌の存在を証明することができた。対側の胸膜炎は、もともと左胸膜に存在していた結核病巣が、抗結核薬開始後に初期悪化をきたして発症したものと推測され、胸水ドレナージと抗結核薬内服継続により改善した。結核性胸膜炎の経過中に対側胸水が出現した場合、他疾患との鑑別のためにも胸腔鏡を含め積極的に精査すべきと考えられる。

文 献

- 1) Ariga H, Kawabe K, Nagai H, et al.: Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon- γ response of cavity fluid cells. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45: 1559-1567.
- 2) H.Simon S, Alimuddin Z, et al.: TUBERCULOSIS. 2009,

- 342–347.
- 3) Valdes L, Alvarez D, Valle JM, et al.: The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996; 109: 158–162.
 - 4) 国立療養所結核研究会・中村栄一, 芳賀敏彦: 国立療養所における結核性胸膜炎の現況. *結核*. 1990; 65: 205–221.
 - 5) Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, et al.: Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5480 cases. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2031–2035.
 - 6) Stead WW, Eichenholz A, Strauss HK: Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Respir Dis*. 1955; 30: 473–502.
 - 7) 日本結核病学会用語委員会: 「新しい結核用語辞典」. 南江堂, 東京, 2008, 64–65.
 - 8) Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Inf*. 1987; 15: 1–3.
 - 9) 鈴木恒雄, 豊田恵美子, 可部順三郎: 当院における過去3年間の胸膜結核腫の臨床的検討. *結核*. 1994; 69: 345–350.
 - 10) Yo WC, Seok CJ, Heung SS, et al.: Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology*. 2002; 224: 493–502.
 - 11) Al-Majed SA: Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med*. 1996; 90: 211–214.
 - 12) Vialseca J, Lopez-Vivancos J, Arnau J, et al.: Contralateral pleural effusion during chemotherapy for tuberculous pleurisy. *Tubercle*. 1984; 65: 209–210.
 - 13) Marshall BG, Chambers MA: Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune system response. *J Infect*. 1998; 36: 3–4.
 - 14) 三木 誠, 益田公彦, 伊藤邦彦: 肺外結核の診断と治療. *結核*. 2008; 83: 741–749.

————— Case Report —————

A CASE OF TUBERCULOUS PLEURISY DEVELOPING CONTRALATERAL EFFUSION DURING ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

¹Takashi ISHII, ¹Yoshinori MATSUI, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Naoko HIGAKI,
¹Kazuya TONE, ¹Kei KUSAKA, ¹Mami SENOO, ¹Haruyuki ARIGA
¹Nobuharu OHSHIMA, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hirotohi MATSUI, ¹Shinji TERAMOTO,
¹Akira YAMANE, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA,
¹Emiko TOYOTA, ¹Shunsuke SHOJI, and ²Yutsuki NAKAJIMA

Abstract A 55-year-old woman was admitted to our hospital because of chest pain, fever, and right pleural effusion that was exudative and lymphocyte-dominant with a high level of adenosine deaminase (ADA). Since her blood QuantiFERON-TB®3G test (QFT) was positive, she was diagnosed with tuberculous pleurisy. After initiation of anti-tuberculosis chemotherapy with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide, her symptoms improved. Later, liquid culture of the pleural effusion turned positive for *Mycobacterium tuberculosis*. On the 18th day of treatment, her chest X-ray and computed tomography exhibited pleural effusion in a moderate amount in the left thorax, with subsiding pleural effusion in the right thorax. Thoracentesis demonstrated that the left thorax effusion was also exudative and lymphocyte-dominant, with elevated QFT response and high ADA concentration, suggesting tuberculous pleurisy. *Mycobacterium tuberculosis* was detected in the culture of a left pleural biopsy specimen obtained by thoracoscopy. We assumed that the left pleural effusion was due to paradoxical worsening because (1) on admission no effusion or lung parenchymal lesion was detected in the left hemithorax, (2) on the 14th day of treatment she was

afebrile without pleural effusion on both sides, and (3) the bacilli were sensitive to the drugs she had been taking regularly. We performed drainage of the left effusion and continued the same anti-tuberculosis drugs, which led to the elimination of all her symptoms and of the pleural effusion on both sides. In conclusion, paradoxical worsening should be included in the differential diagnosis when contralateral pleural effusion is detected during the treatment of tuberculosis.

Key words: Tuberculous pleurisy, Paradoxical worsening, Contralateral pleural effusion

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Takashi Ishii, Department of Respiratory Medicine, Center for Pulmonary Diseases, NHO Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: taishii-tky@umin.ac.jp)