

治療中に一過性に皮膚病変の悪化を認めた 粟粒結核の1例

¹尾崎 光一 ²長谷川華子 ²荒井 亮輔 ²荒川 健一
²中野 泰 ²加行 淳子 ³龍神 操 ⁴品川 俊人
⁴杜 雲林 ²西尾 和三

要旨：症例は76歳，女性。難治性の皮疹を契機に皮膚結核を合併した粟粒結核と診断され抗結核剤投与が開始された。薬剤感受性試験で耐性は認められず，肺野病変・皮膚病変とも一旦改善した。しかし，抗結核剤内服継続にもかかわらず皮膚病変が再度出現し，当院紹介入院となった。皮下結節・皮下膿瘍を認め，膿の抗酸菌塗抹は陽性・結核菌群PCR陽性であったが，培養は陰性であった。入院後も皮膚病変は複数出現したが，いずれの病変からの検体においても抗酸菌塗抹は陽性であったが培養は陰性で生菌は検出されなかった。このため結核治療中に結核菌成分（死菌）に対する局所のアレルギー反応によって生じるparadoxical response（いわゆる初期悪化）による一過性の悪化と考え，抗結核薬を変更することなく継続したところすべての皮膚病変は改善した。皮膚の結核性病変のparadoxical responseについての知見は乏しく，貴重な症例と考え報告した。

キーワード：皮膚結核，粟粒結核，初期悪化，paradoxical response

はじめに

肺結核治療中に一過性に症状や画像上の悪化をきたすことがあるが，これは結核菌の菌体成分による局所のアレルギー反応によって生じると考えられており，paradoxical response（いわゆる初期悪化）として知られている¹⁾²⁾。粟粒結核は結核菌が血行性に播種し多臓器に結核結節を形成する疾患であり，その侵襲臓器は多岐にわたるが皮膚病変の合併は稀とされている。今回われわれは，粟粒結核に伴う皮膚病変が結核治療中に一過性に再燃し，肺結核治療中に経験される肺病変のparadoxical responseと同様の病態と考えられたきわめて稀な症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例：76歳，女性。

主 訴：皮下結節・皮下膿瘍。

既往歴：虫垂炎（10歳），右乳癌〔切除（54歳）および

抗癌剤治療（62歳）で完治〕，腎機能障害（76歳）。

アレルギー：セファクロル，ロキソプロフェンナトリウム水和物でアレルギー歴あり。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒。

職業歴：事務員（60歳まで）。

現病歴：X-1年11月下旬より右下肢に皮疹出現。加療うけるも次第に増悪し，X年1月に右下肢の潰瘍性病変を伴った皮疹および腹部皮下膿瘍でA病院を紹介受診した。潰瘍性病変の細菌学的検査で抗酸菌塗抹3+・結核菌群PCR陽性であったこと，また，胸部画像検査（Fig. 1）で肺野にびまん性粒状影を認め喀痰抗酸菌塗抹土・結核菌群PCR陽性であったことから皮膚結核を合併した粟粒結核と診断された。B病院の結核病棟に入院となり1月中旬よりisoniazid（INH），rifampin（RFP），ethambutol（EB），pyrazinamide（PZA）による治療が開始された。薬剤耐性は認めなかったが，肝障害・顆粒球減少等の副作用のため1月末から2月に薬剤調整が行われ，最終的にRFP，EB，PZAによる治療と

なり継続された。その結果、喀痰抗酸菌培養は陰性化し、皮膚病変も改善したため同年5月中旬にC病院に転入院した。転院後も治療は継続されていたが、6月中旬（治療開始約5カ月後）から腹部に皮下結節が出現し生検にて皮下膿瘍と診断され、膿の抗酸菌検査で塗抹陽性と判明したため同年6月下旬に当院紹介入院となった。

入院時身体所見：身長149 cm，体重33 kg，意識清明，体温37.7℃，血圧97/60 mmHg，脈拍111回/分・整，SpO₂ 97%（室内気吸入下），眼球結膜貧血なし，眼瞼結膜黄疸なし，表在リンパ節触知せず，心音純，呼吸音清・左右差なし，腹部平坦かつ軟。

皮膚肉眼所見：顎部および頸部に小豆大で淡紅色の有痛性皮下結節を，下腹部および左側腹部に皮下膿瘍と思われる母指頭大の浮腫性紅斑を認めた（Fig. 2）。

入院時検査所見（Table）：血清アルブミンは2.6 g/dlで低アルブミン血症を，血清Crは1.95 mg/dlで腎機能障害を認めた。CRPは軽度高値を認めた。喀痰抗酸菌検査は塗抹・培養ともに陰性であった。

入院時画像所見：粟粒結核診断時に認められた肺野のびまん性粒状影（Fig. 1）は当院入院時には改善が認められた（Fig. 3）。

臨床経過：入院第6病日に下顎皮下結節および腹部紅斑より生検を施行した。病理組織学的には，下顎皮下結節ではラ氏型巨細胞浸潤を伴う類上皮肉芽腫形成が認められた（Fig. 4）。腹部紅斑では，好中球が散見され膿瘍を形成し，類上皮細胞も認められ，いずれも結核性病変に合致する所見であった。また膿の抗酸菌塗抹検査は陽性・結核菌群PCRも陽性であった。皮膚結核の細菌学的再燃の可能性も考慮されたが，治療開始時の薬剤感受性検査で薬剤耐性が認められていなかったこと，継続的に入院中であり抗結核剤の内服が確実に継続されていると考えられたこと，画像検査で治療開始時に認められた肺野のびまん性の小粒状影は改善傾向を示し悪化が認められず，喀痰検査でも抗酸菌培養は陰性化しており再排菌は認められていなかったことから，耐性化等による細菌学的な真の再燃の可能性は低いと考え，薬剤を変更す

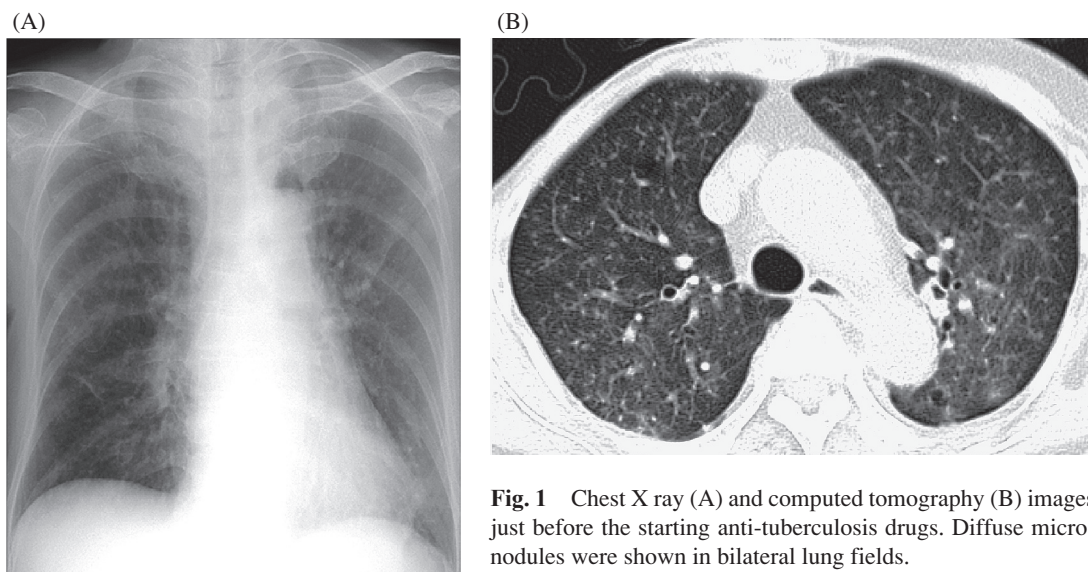


Fig. 1 Chest X ray (A) and computed tomography (B) images just before the starting anti-tuberculosis drugs. Diffuse micronodules were shown in bilateral lung fields.

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum	
WBC	4200 / μ l	Alb	2.6 g/dl	Acid-fast bacilli	
Neut	80.2 %	BUN	40.5 mg/dl	Smear	negative
Eos	2.2 %	Cr	1.95 mg/dl	Culture	negative
Baso	0.5 %	Na	133 mEq/l		
Lymph	6.3 %	K	4.7 mEq/l		
Mono	10.8 %	UA	4.2 mg/dl		
RBC	380 $\times 10^4$ / μ l	TB	0.5 mg/dl		
Hb	11 g/dl	AST	27 IU/l		
Hct	33.7 %	ALT	17 IU/l		
Plt	32 $\times 10^4$ / μ l	LDH	199 IU/l		
		γ -GTP	128 IU/l		
		CRP	1.54 mg/dl		
		Glu	87 mg/dl		

ることなく RFP, EB, PZA による加療を継続した。その結果、入院時に認められた病変は改善を示し、検出された結核菌は培養陰性で死菌と判明した。入院後にも新規に皮膚病変が複数出現し一部は自壊したが、いずれの病

変からの検体でも抗酸菌塗抹陽性・培養陰性で、生菌は検出されず paradoxical response (いわゆる初期悪化) による一過性の悪化と判断した。抗結核剤を継続することのみによって当院入院約 3 カ月後には皮膚病変はすべて

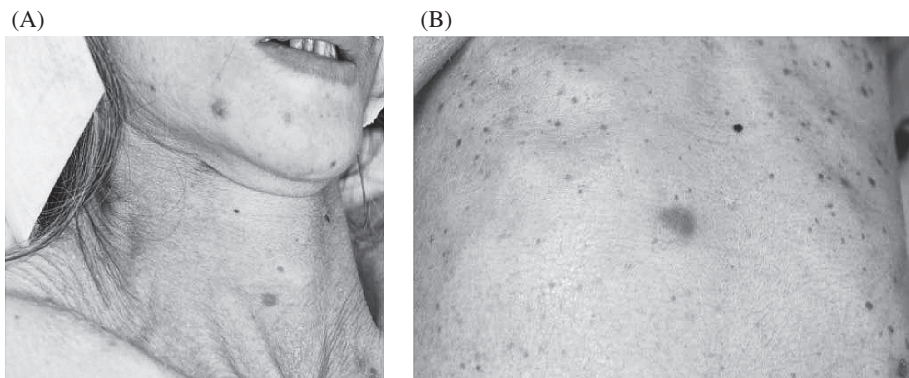


Fig. 2 Subcutaneous nodules on the face and neck (A), and edematous erythema on the abdomen (B) were seen at the time of admission to our hospital.

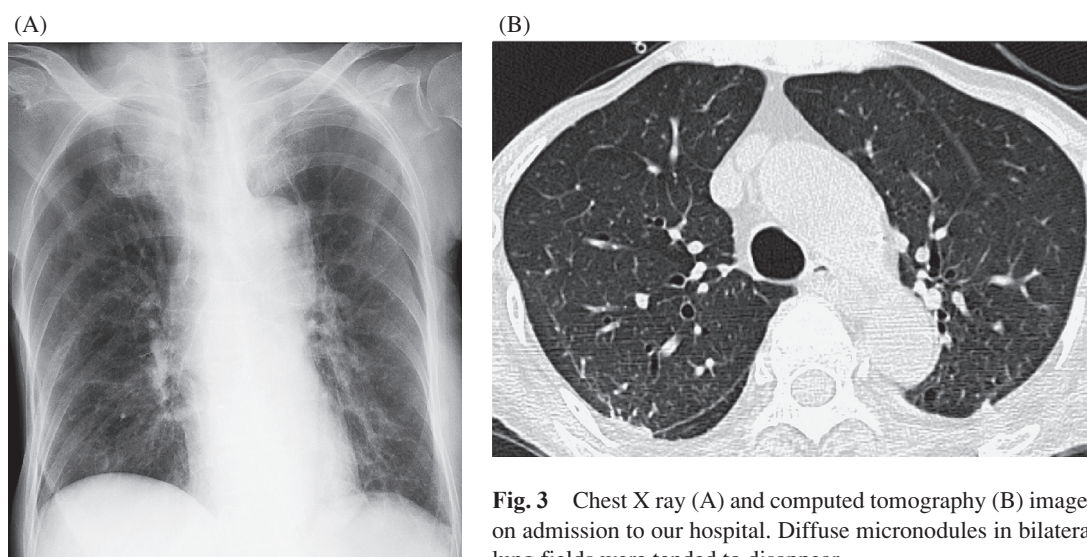


Fig. 3 Chest X ray (A) and computed tomography (B) images on admission to our hospital. Diffuse micronodules in bilateral lung fields were tended to disappear.

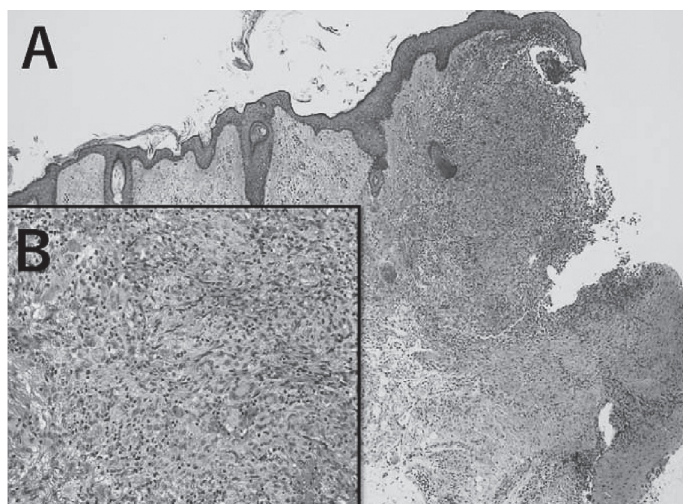


Fig. 4 Histological findings of the biopsy specimen (A: low power field, B: high power field) demonstrated epithelioid cell granuloma with Langhans' giant cells.

軽快し、新規病変の出現も認められなくなりX年10月に退院となった。その後も皮膚病変の再燃は認めず、治療開始約13カ月後のX+1年2月に抗結核剤内服終了とした。

考 察

肺結核治療における paradoxical response の概念は、本邦において1978年に浦上によって初期悪化として最初に提唱されたものであり¹⁾、喀痰中の結核菌が減少あるいは消失しているにもかかわらず、臨床所見や胸部画像所見が一過性に悪化する現象として広く認知されている。胸部X線像の悪化とは既存病変の増大や新規病変の出現のことであり、具体的には肺陰影の増悪やリンパ節病変の増大、胸水貯留等である³⁾⁴⁾。paradoxical response の発生機序については、浦上が提唱して以来諸説挙げられてきているが、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(死菌)に対する局所のアレルギーとの考えが一般に支持されている³⁾⁴⁾。

粟粒結核は多量の結核菌が短期間に、あるいは繰り返し血流に入り、全身に散布性病変が形成される結核菌感染症である。粟粒結核治療中の paradoxical response については、胸腔内病変だけではなく頭蓋内病変や肝脾膿瘍、筋膿瘍等の胸腔外の病変においても生じることが知られている^{5)~9)}。皮膚結核は一般に稀な疾患であり、肺外結核における皮膚結核の占める割合は2.6%¹⁰⁾、さらに粟粒結核における皮膚結核の頻度は0~6.8%と報告されており^{11)~13)}その頻度は低い。皮膚病変の paradoxical response については粟粒結核治療中にきわめて稀に起こりうる可能性が海外での報告によって示されてはいるものの¹⁴⁾、本邦における詳細な報告は調べた範囲では認められなかった。本症例の皮膚病変の悪化を paradoxical response と考えた根拠としては、①結核治療を開始してから、喀痰検査所見や胸部CT画像所見は順調に改善を示しており再燃を示唆する所見は認めていなかったこと、②診断時の結核菌の薬剤感受性検査の結果では耐性を認めなかったこと、③膿には結核菌の菌体成分(死菌)が含まれていたこと、④皮膚病変は複数出現したがいずれも抗結核薬を変更することなく継続することで自然に縮小・消退を認めたことから、真の悪化ではなく粟粒結核治療中に生じた paradoxical response と判断した。

結核性の皮膚病変は、①結核菌の皮膚局所での増殖によって生じ、皮膚組織の培養によって結核菌を証明しうる真性皮膚結核と、②皮膚病巣部における結核菌の増殖はなく、他臓器結核の結核菌に対するアレルギー反応として皮膚に病変を生じる結核疹、に分類されている¹⁵⁾¹⁶⁾。結核疹では、通常皮膚病巣部からの結核菌の検出は困難とされている¹⁵⁾¹⁶⁾。本症例において粟粒結核と診断され

た当初に認められた皮膚病変は、皮膚の潰瘍性病変の抗酸菌培養にて結核菌が検出されたことから血行性に散布された結核菌の皮膚局所での増殖によって生じた真性皮膚結核と考えられた。一方、治療中に一過性に出現し paradoxical response によるものと考えられた皮膚病変については、病変の抗酸菌検査で死菌のみが検出され培養は陰性であったことから、結核菌の皮膚局所での増殖によって生じるとされる真性皮膚結核には該当しないと考えられ、粟粒結核診断当初に認められた皮膚病変とは病型が異なっていた。また、paradoxical response は死菌に対する局所のアレルギー反応とする説が有力であることから、アレルギー反応が関与する点では結核疹に類似していると思われたものの、結核疹は皮膚局所からの結核菌の検出は困難で他臓器結核の結核菌に対するアレルギー反応として生じた皮膚病変であるとされるのに対して、本症例での再燃時の皮膚病変は皮膚病巣部から死菌が検出され皮膚局所の死菌に対するアレルギー反応と考えられる点で結核疹とも異なっていた。本症例で認められた粟粒結核治療中に paradoxical response として生じる皮膚の結核性病変は従来の分類ではいずれの病型にも典型的ではなく、特異な病型である可能性がある。

本症例では肺病変の改善にもかかわらず皮膚病変においてのみ paradoxical response が認められた。過去の粟粒結核における肺外病変の paradoxical response についての報告例においても肺外病変のみ悪化し、肺病変は悪化を認めない例も少なくない^{5)7)~9)}。部位による菌体量の違い、臓器による抗結核薬の組織移行性の違い、さらには部位別の免疫反応の強弱が paradoxical response の発症の有無に関与している可能性が推定されるが⁹⁾¹⁴⁾、その機序は明らかではなく、さらなる検討が必要である。

結核治療においては治療中の画像や症状の悪化は必ずしも治療効果が不十分であることを示唆しているわけではなく、paradoxical response という概念があることを知っておくことは、新たな変化が出現した際の治療方針を考えるにあたり重要な点であると思われる。粟粒結核において結核性の皮膚病変の合併は稀ではあるが、治療中に悪化を示した際には、真の悪化か paradoxical response による一過性の悪化かについて慎重に検討する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 浦上栄一, 三井美澄, 長沢誠司, 他: 肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について. 日胸. 1978; 37: 882-893.

- 2) Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect.* 1987; 15: 1-3.
- 3) 佐藤 博, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 他: 強力化学療法に伴う胸部レ線像の悪化例について. *結核.* 1982; 57: 425-427.
- 4) 浦上栄一: 結核の悪化, 鑑別診断a)初期悪化. *結核.* 1982; 57: 544-548.
- 5) 松山崇弘, 貞村ゆかり, 川端隆史, 他: 粟粒結核治療中に出現した結核性外側広筋膿瘍の1例. *日呼会誌.* 2010; 48: 702-705.
- 6) 新実彰男, 山本孝吉, 倉沢卓也: 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: 1300-1308.
- 7) Morioka H, Matsumoto S, Kojima E, et al.: Paradoxical Infarct in Tuberculous Meningitis: A Case Report. *Inter Med.* 2012; 51: 949-951.
- 8) 岡林 賢, 西尾和三, 会田信治, 他: 化学療法中に肝脾膿瘍の出現を認めた粟粒結核の1例. *結核.* 2015; 90: 671-675.
- 9) 平澤康孝, 寺田二郎, 河野千代子, 他: 初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎・粟粒結核の1例—脳MRIと胸部CTの比較—. *日呼吸誌.* 2016; 5: 326-330.
- 10) 幸田敬悟, 榎本泰典, 大前美奈子, 他: 真性皮膚結核が先行した粟粒結核の1例. *結核.* 2016; 91: 59-63.
- 11) Gelb AF, Leffler C, Brewin A, et al.: Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 108: 1327-1333.
- 12) 青柳昭雄, 河合 健, 山田幸寛: 粟粒結核. *最新医学.* 1976; 31: 1484-1488.
- 13) 寺尾一郎, 田野崎隆二, 藤野忠彦, 他: 皮膚病変を伴った粟粒結核症の1症例. *結核.* 1990; 65: 821-825.
- 14) Mert A, Bilir M, Ozturk R, et al.: Tuberculous subcutaneous abscesses developing during miliary tuberculosis therapy. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32: 37-40.
- 15) 今村貞夫: 皮膚結核. *日本臨床.* 1998; 56: 3144-3147.
- 16) Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, et al.: Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3: 319-328.

————— Case Report —————

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS
PRESENTING WITH TEMPORARY WORSENING OF SKIN LESIONS
DURING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

¹Koichi OZAKI, ²Hanako HASEGAWA, ²Ryosuke ARAI, ²Kenichi ARAKAWA,
²Yasushi NAKANO, ²Junko KAGYO, ³Misao RYUJIN, ⁴Toshihito SHINAGAWA,
⁴Wenlin DU, and ²Kazumi NISHIO

Abstract A 76-year-old woman visited a local hospital for the management of refractory skin eruption. She was diagnosed as having miliary tuberculosis with cutaneous tuberculosis, and prescribed anti-tuberculous drugs. No resistance was found in the drug sensitivity test for the bacilli, and both lung and skin lesions were once improved. However, skin lesions were recurred despite of continuation of the treatment, and she was referred and admitted to our hospital. Subcutaneous nodules and abscesses were observed, and acid-fast bacilli smear and TB-PCR for the specimen from abscess were positive, but culture was negative. It was considered to be a temporary deterioration due to paradoxical response (caused by local allergic reaction to *Mycobacterium tuberculosis* component (dead bacteria) during treatment for tuberculosis), and the skin lesions were improved by continuation of the anti-tuberculous drugs without any changing the medication. Even after that, multiple skin lesions developed and all specimens from the lesions were

positive for acid-fast bacilli smear, but negative for culture, indicating that no viable bacteria were present. All lesions were improved only by continuation of the anti-tuberculous drugs. We reported a rare case of miliary tuberculosis who developed recurrence of cutaneous tuberculosis due to paradoxical response.

Key words: Cutaneous tuberculosis, Miliary tuberculosis, Paradoxical response

Department of ¹Internal Medicine, ²Respiratory Medicine, ³Dermatology, and ⁴Pathology, Kawasaki Municipal Ida Hospital

Correspondence to: Kazumi Nishio, Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital, 2-27-1, Ida, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 211-0035 Japan.
(E-mail: nishio-k@city.kawasaki.jp)