

結核性胸膜炎を契機に診断しえた滑膜型結核性 膝関節炎の1例

小林 智史 黒沼 幸治 池田貴美之 錦織 博貴
千葉 弘文 高橋 弘毅

要旨：症例は74歳男性。骨髓線維症に対しJAK阻害薬を、特発性器質化肺炎に対しprednisoloneを内服していた。37℃台の発熱および右膝関節痛のため、近医整形外科を受診したが原因が判明せず対症療法となっていた。4カ月後、左胸水貯留による呼吸困難を認めたため、精査目的に当科紹介入院となった。胸水所見および採血で結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験(IGRA)が陽性であることから結核性胸膜炎を疑い局所麻酔下胸腔鏡検査による壁側胸膜生検を施行したが、リンパ球主体の炎症細胞浸潤を呈する非特異的な炎症所見しか得られず確定診断には至らなかった。肺外結核の合併が考えられたため、膝関節滑膜生検を整形外科に依頼した。病理所見で、リンパ球主体の炎症細胞浸潤を伴う乾酪壊死巣とランゲハンス巨細胞を認め、結核感染症に矛盾しなかった。抗結核薬治療を開始したところ症状は著明に改善した。最終的に胸水および壁側胸膜、膝関節滑膜生検組織より結核菌が培養され確定診断に至った。結核性膝関節炎に結核性胸膜炎を合併した稀な症例を経験したので報告する。

キーワード：肺外結核、結核性膝関節炎、結核性胸膜炎、局所麻酔下胸腔鏡検査

はじめに

わが国では新規届出結核患者数および肺結核罹患率は経年的に減少しているが、肺外結核の罹患率は横ばいで推移している¹⁾。肺結核と同様高齢者発症の割合が増加し続けており、今後も人口高齢化が進むわが国において、肺外結核の診断をする機会が増えることが予想される。

肺外結核は肺結核と比較すると結核菌を証明することができずに診断に難渋する症例が多い。特に脊椎以外の骨・関節結核は肺外結核の中でも頻度が稀であり、また本疾患が鑑別疾患に想起されないため、診断が遅れる症例が多い。

今回われわれは、結核性胸膜炎を契機に診断しえた滑膜型結核性膝関節炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：74歳、男性。

主 訴：発熱、呼吸困難、右膝関節痛。

既往歴：66歳 骨髓線維症、71歳 特発性器質化肺炎。

内服薬：骨髓線維症に対しruxolitinib (Janus kinase [JAK] 阻害薬)、特発性器質化肺炎に対しprednisolone (PSL) 1 mg/日。

喫煙歴：1日20本、20~60歳。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：当科入院4カ月前より37℃台の発熱および右膝関節痛を認めた。近医整形外科で膝関節炎および関節水腫と診断され、鎮痛薬や関節穿刺などで対症療法となった。症状が改善せず、また呼吸困難を伴ってきたため当科受診となった。胸部X線撮影で左胸水貯留を認めた。胸水貯留による呼吸困難、長期間持続する発熱による全身消耗や右膝関節痛によりADL低下をきたしていたため、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長162 cm、体重57.7 kg (3カ月で3 kg 減)、意識清明、体温37.4℃、血圧103/70 mmHg、脈拍86

回/分, SpO₂ (経皮的動脈血酸素飽和度) 92% (室内気), 眼瞼結膜貧血あり, 聴診にて左肺野で呼吸音減弱, 右膝関節周囲に発赤および腫脹あり, 痛みによる可動制限あり。

入院時検査所見 (Table 1): 血液検査では炎症反応の上昇を認めた。骨髓線維症または慢性炎症による貧血, 慢性炎症によると思われる血小板の上昇を認めた。結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) は陽性であった。

入院時胸部X線所見 (Fig. 1A): 左胸水貯留を認めた。

入院時胸部CT所見 (Fig. 1B): 左胸水貯留による左下葉無気肺を認めた。その他肺野には石灰化などの陳旧性変化を含め特記すべき所見なし。肺門縦隔リンパ節腫脹なし。

入院時膝関節MRI所見 (Fig. 1C): 右膝関節滑膜肥厚

所見を認めた。

入院後経過: 入院時に複数回施行した喀痰検査では, 抗酸菌塗抹およびPCR検査は陰性であった。その後の培養でも抗酸菌は検出されなかった。抗酸菌血液培養は陰性であった。入院後に左胸腔穿刺を施行した。胸水は淡黄色でやや混濁, 無臭であり, LDH上昇および好中球優位の細胞数増加を示す滲出性胸水であったが, 胸水中の糖の低下は認めなかった。胸水中のリンパ球割合も増加しており, 胸水 adenosine deaminase (ADA) は70.6 IU/lと高値であった (Table 2)。胸水一般細菌および真菌培養は陰性, 抗酸菌塗抹およびPCR検査は陰性であった。胸水細胞診で悪性所見は認めなかった。細菌性胸膜炎が否定できないため, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 3 g/回, 8時間毎の抗菌薬加療を行ったが解熱することなく, また血液検査でも炎症反応の改善は認めなかった。胸水

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	14600 / μ l	TP	7.2 g/dl	BS	123 mg/dl
Neu	84 %	Alb	3.7 g/dl	HbA1c	5.4 %
Lym	6 %	T-Bil	0.3 mg/dl	β -D glucan	< 6.0 pg/ml
Mono	5 %	CK	22 IU/l	Candida Ag	(-)
Eos	1 %	AST	20 IU/l	Aspergillus Ag	(-)
Baso	2 %	ALT	22 IU/l	Cryptococcus Ag	(-)
Myelo	1 %	LDH	383 IU/l	T-SPOT (IGRA)	(+)
Meta-myelo	1 %	ALP	447 IU/l	HBs-Ag	(-)
RBC	3.36×10^6 / μ l	γ GTP	184 IU/l	HCV-Ab	(-)
Hb	8.4 g/dl	BUN	17 mg/dl	HIV-Ab	(-)
Ht	28.4 %	Cre	1.0 mg/dl		
Plt	79.4×10^4 / μ l	Na	133 mEq/l		
		K	4.9 mEq/l		
		CRP	8.17 mg/dl		

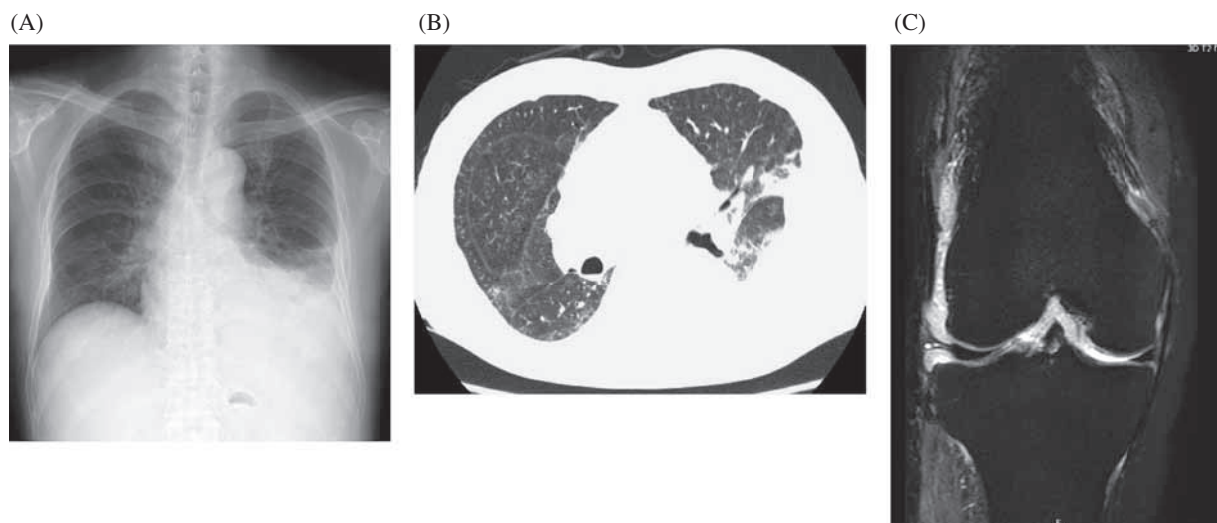


Fig. 1 Chest radiographic examination on admission. (A) Chest X-ray and (B) computed tomography of the chest demonstrate pleural effusion on the left side. In the knee MRI examination on admission (C), a high signal in the fat-sat T2-weighted image exhibited thickening of the right knee joint synovium.

中のリンパ球割合およびADAが高値であることから、結核性胸膜炎が鑑別に考えられたため、確定診断目的に局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。壁側胸膜は広範囲に発赤しており、一部に粟粒大の白色肥厚性変化を伴う多発小結節を認めた。同部位より鉗子にて生検を施行した (Fig. 2A)。病理所見では、リンパ球主体の炎症細胞浸潤を呈する非特異的な胸膜炎所見しか得られず、確定診断には至らなかった。

膝関節への結核感染の合併が予想されたため、当院整形外科に膝関節液の培養検査を依頼した。前医での度重なる関節穿刺により関節液が少なく穿刺できなかったが、膝関節滑膜生検を施行することができた。壁側胸膜および膝関節滑膜組織では、Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌の検出はできず、また結核菌PCR検査も陰性であった。しかし、膝関節滑膜の病理組織で、リンパ球主体の炎症細胞浸潤を伴う乾酪壊死巣とランゲハンス巨細胞を認めた (Fig. 2B)。

以上より結核感染症が強く疑われたため、SBT/ABPC

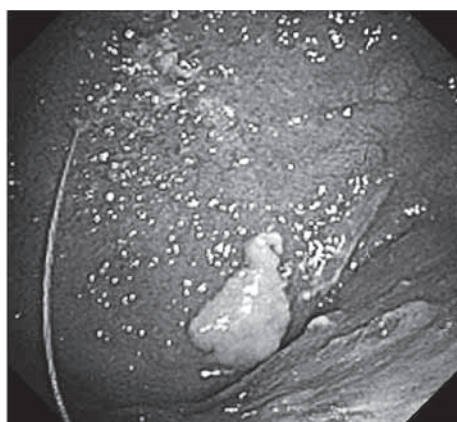
による抗菌療法を中止し、isoniazid (INH) 300 mg/日、rifampicin (RFP) 600 mg/日、ethambutol (EB) 750 mg/日、pyrazinamide (PZA) 1200 mg/日、抗結核薬4剤による加療を開始した。治療開始1週間程度で解熱が得られ、血液検査所見で炎症反応が低下した。右膝関節の発赤や腫脹、疼痛も治療経過で改善が得られた。後日、胸水や壁側胸膜、膝関節滑膜生検組織より *M.tuberculosis* が培養された。同菌の抗結核薬への感受性はすべて感性であった。

以上より、右結核性膝関節炎および左結核性胸膜炎の確定診断となった。抗結核薬治療開始3カ月後の胸部X線撮影では左胸水は消失し (Fig. 3A)、膝関節MRIでも膝関節滑膜の肥厚が改善した (Fig. 3B)。抗結核薬4剤で2カ月、その後INHおよびRFPによる治療を、PSLなどの免疫抑制剤を使用していることから3カ月延長し7カ月、計9カ月の抗結核薬治療を行った。治療は副作用なく完遂することができ、現在まで再発なく経過している。

Table 2 Analysis of pleural effusion

Color	light yellow	Amy	36 IU/l
Specific gravity	1.033	ADA	70.6 IU/l
Cell count		CEA	1.0 ng/ml
total number of cells	7330 / μ l	SCC	3.4 ng/ml
Cell population		Hyaluronic acid	50600 ng/ml
Neutrophils	52.0 %	Bacterial/fungus culture	(-)
Polynuclear : Mononuclear	2 : 3	Acid-Fast Bacilli smear	(-)
Lymphocytes	38.0 %	M.Tbc PCR	(-)
Macrophages	9.0 %	Cytodiagnosis	(-)
Mesothelial cells	1.0 %		
Protein	5.0 g/dl		
Glu	101 mg/dl		
LDH	740 IU/l		

(A)



(B)

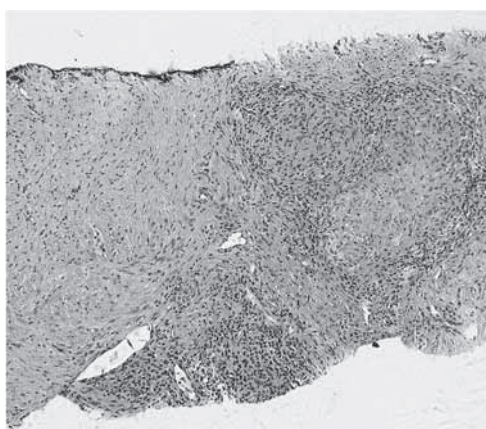


Fig. 2 (A) In thoracoscopic findings under local anesthesia, parietal pleura showed reddening over a wide area, and several nodules accompanied by the white hypertrophic change were noted. (B) The histopathological findings of the knee joint synovium by the hematoxylin-eosin staining exhibited inflammatory cell infiltration, primarily lymphocytes, caseous necrosis, and Langhans giant cells.

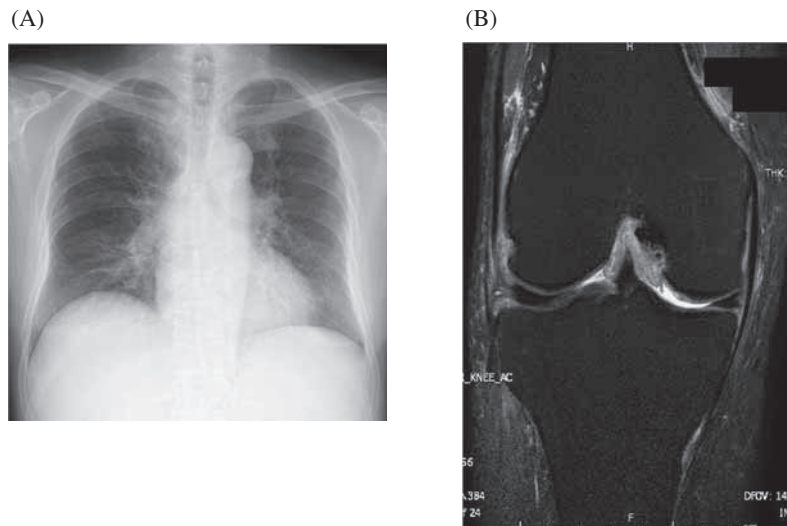


Fig. 3 Image findings after anti-tuberculosis treatment. (A) Chest X-ray examination exhibited the disappearance of the left pleural effusion. (B) Knee MRI examination revealed enhanced joint synovial thickening.

考 察

肺外結核は、肺および気管・気管支以外に発症する結核感染症であり、肺などの初期感染巣から出た結核菌が血行性あるいはリンパ行性に播種した二次感染と考えられ、初感染発病や再感染ではなく内因性再発が圧倒的に多い。結核年報によると、2017年のわが国における新規登録結核患者数は16,789人であり、そのうち19.2% (3,223人)が肺外結核であった。肺外結核の大多数は結核性胸膜炎で2,868人、次いで結核性リンパ節炎、粟粒結核、腸結核、結核性腹膜炎の順に多かった。脊椎以外の骨・関節結核は新規登録結核患者数の0.5% (91人)と非常に稀であり、年齢分布では60歳以上が74.7% (68人)を占め、肺結核より高齢者発症の割合が多かった¹⁾。

脊椎以外の骨・関節結核は、長骨の骨端部に発症することが比較的多いとされる。これは、血液中に入った結核菌が、酸素分圧の血流が豊富な場所に定着し病巣を作るためであり²⁾、加重骨である股関節と膝関節に好発するとされている³⁾。骨端部から関節に波及する骨型と、本症例のような血行性に滑膜に結核結節を作って進展する滑膜型がある。骨・関節結核は近年稀な疾患となり、鑑別疾患に本疾患が想起されないため、診断が遅れる傾向にある。結核性膝関節炎の確定診断までに要した時間は、6カ月から9年との報告がある⁴⁾。診断が遅れると、骨破壊が進行し重症化することで歩行困難に陥るなどADLが低下するため、早期診断が非常に重要である。

結核性胸膜炎の診断はまず胸水検査を行い、抗酸菌培養や結核菌PCRを確認する。胸水の細胞分画や胸水ADA活性なども同時に調べるが、胸水の抗酸菌培養陽性率は

40%以下と低く⁵⁾、胸水検査のみでは診断に難渋するケースが多い。近年、局所麻酔下胸腔鏡検査による胸膜生検が行えるようになり、診断率が高まった。Metintasらの報告⁶⁾では、局所麻酔下胸腔鏡における結核性胸膜炎の診断率は89%、杉山らの報告⁷⁾では90.1%と高い診断率を認めている。

結核性膝関節炎の診断はX線検査、CT、MRI、骨シンチグラフィなど各種画像検査で行うが非特異的な所見しか得られないことが多く、関節液や滑膜、骨組織での結核菌の証明が必要になる。しかし、関節液や滑膜、骨組織での抗酸菌塗抹陽性率は27%、PCR陽性率が69%と低い⁸⁾。検体に血液が混入することが多い骨関節結核では、PCR法での偽陰性の頻度が上昇すると言われており⁹⁾、本症例でもPCRは陰性であった。培養陽性率は80%であるが時間を要してしまうことも診断の遅れに関与していると考えられる。

本症例では、骨髄線維症に対してJAK阻害薬であるruxolitinib、特発性器質化肺炎にPSLが長期で投与されていた。副腎皮質ステロイド薬の長期投与における結核発症に関しては、既報のとおりである。JAKはリンパ球分化などの免疫機構の構築や血球系細胞の恒常性維持に寄与し生体防御に重要であると考えられている。骨髄線維症や関節リウマチの治療に用いられるJAK阻害薬は、その経路(JAK-STAT経路)を阻害することでリンパ球の分化増殖を抑制し、感染症の発症を上昇させると言われている。帯状疱疹の発症が最も多くまた重症化することがあり注意を要するが、結核感染の発症報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。副腎皮質ステロイド薬や他の生物学的製剤と同様にJAK阻害薬長期使用症例では、画像スクリーニング検査や

IGRA 検査などを行い、症例によっては抗結核薬による化学予防投与が必要と提唱する報告も散見される¹²⁾。

本症例のように結核性胸膜炎と結核性膝関節炎を合併発症した症例報告は検索したかぎり認めなかった。結核患者の約14%に肺外病変があり、その1~8%に骨病変を伴っていると言われ、また複数箇所肺外結核を発症する場合もあるため^{13) 14)}、結核感染症が疑われた場合は全身の肺外病変の有無を確認し、積極的な精査を行うことが確定診断に重要であると考えられる。

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) 結核年報2017. 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku> (2019年1月16日アクセス)
- 2) 青木正和：I 肺外結核症. 「医師・看護職のための結核病学 6. 肺外結核症・非結核性抗酸菌症」, 平成21年改訂版, 財団法人結核予防会, 東京, 2009, 1-45.
- 3) 斉藤正史, 町田正文, 山岸正明：最近の骨・関節結核の診断と治療. 関節外科. 2007; 26: 207-215.
- 4) 山下誠三, 天野寿男, 平野信夫, 他：当院における最近10年間の膝関節結核症例の臨床的検討. 中部整形災害外科学会誌. 1990; 33: 262-264.
- 5) Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. Chest. 1973; 63: 88-92.
- 6) Metintas M, Ak G, Dundar E, et al.: Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions. Chest. 2010; 137: 1362-1368.
- 7) 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.
- 8) 吉田盛治, 鳥巢岳彦：結核性関節炎. 関節外科. 1996; 15: 1337-1341.
- 9) 長谷川朗彦, 亀井重郎, 菊池俊彦, 他：診断に難渋した結核性膝関節炎の1例. 東北膝関節研究会会誌. 2003; 13: 1-3.
- 10) Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, et al.: The Janus kinases (Jaks). Genome Biol. 2004; 5: 253.
- 11) Shuai K, Liu B: Regulation of JAK-STAT signaling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003; 3: 900-911.
- 12) 山岡邦宏, 田中良哉：トファチニブの課題. 臨床リウマチ. 2014; 26: 17-23.
- 13) Batra S, Ab Naell M, Barwick C, et al.: Tuberculous pyomyositis of the thigh masquerading as malignancy with concomitant tuberculous flexor tenosynovitis and dactylitis of the hand. Singapore Med J. 2007; 48: 1042-1046.
- 14) Iseman MD: A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 168.

Case Report

A CASE OF TUBERCULOUS KNEE ARTHRITIS DIAGNOSED WITH TUBERCULOUS PLEURISY

Tomofumi KOBAYASHI, Koji KURONUMA, Kimiyuki IKEDA, Hirotaka NISHIKIORI,
Hirofumi CHIBA, and Hiroki TAKAHASHI

Abstract: A 74-year-old male took a JAK inhibitor for myelofibrosis and prednisolone for idiopathic organizing pneumonia. Subsequently, he presented to an orthopedic clinic with a fever (37°C) and right knee joint pain; nevertheless, a diagnosis could not be established, and he was treated only for symptoms. After 4 months, he experienced respiratory difficulty because of left pleural effusion and was admitted to our hospital. We suspected tuberculous pleurisy from pleural effusion and positive IGRA. Thus, a parietal pleural biopsy was performed by thoracoscopy under local anesthesia; however, only nonspecific, inflammatory findings exhibiting lymphocyte-based inflammatory cell infiltration were obtained. Therefore, a definitive diagnosis was not obtained. As we also considered a possibility of combined extrapulmonary tuberculosis, an orthopedic surgeon was requested to perform knee joint synovial biopsy. Pathological findings of the biopsy suggested tuberculosis because of the presence of inflammatory cell infiltration, primarily lymphocytes, caseous necrosis, and Langhans giant cells. After we initiated

anti-tuberculous drug treatment, his symptoms considerably improved. Later, *M.tuberculosis* was identified from the cultures of pleural effusion, parietal pleura, and knee joint synovial tissue. Here, we report a rare case of tuberculous knee arthritis with a complication of tuberculous pleurisy.

Key words: Extrapulmonary tuberculosis, Tuberculous knee arthritis, Tuberculous pleurisy, Thoracoscopy under local anesthesia

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

Correspondence to: Tomofumi Kobayashi, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Minami 1-jo Nishi 16-chome, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8543 Japan.
(E-mail: kobayashi.tomofumi@sapmed.ac.jp)