

## 初期悪化が死因に関与した低肺機能患者の肺結核症の1例

<sup>1</sup>大村 春孝    <sup>1</sup>加治木 章    <sup>2</sup>永田 忍彦    <sup>1</sup>北原 義也  
<sup>1</sup>若松謙太郎    <sup>1</sup>南 貴博    <sup>1</sup>田口 和仁    <sup>3</sup>片平 雄之

**要旨**：症例は肺結核で左上葉切除歴をもつ60歳男性。肺結核再発にて紹介入院。G10号の排菌があり、胸部X線写真、CTにて左肺に多数の空洞を有するbII2の結核病巣を認めた。INH・RFP・SM・PZAによる標準治療を開始したが、高熱が持続し、胸部X線写真上の悪化がみられた。喀痰塗抹は陽性が続いたが、培養は1カ月後より陰性化した。抗結核薬感受性検査はすべて感性であった。一般細菌による肺炎や薬剤性肺臓炎などを考えて検査、治療を行ったが6カ月後死亡した。胸部X線写真上の悪化部（右上葉）のnecropsyを行い、類上皮細胞肉芽腫を認めた。患者は低栄養、アルコール性肝障害、アルコール性精神症を有していた。抗結核薬は有効であったが、機能が廃絶した左肺の多発空洞より多量の死菌排出が続き、初期悪化により対側肺病変が出現して徐々に残存肺機能が低下した。さらにコントロール不良の糖尿病も心不全を悪化促進し、死に至ったものと考えた。

**キーワード**：肺結核、初期悪化、死菌、空洞、免疫再構築症候群

### はじめに

結核治療中に発熱や胸部X線写真上の悪化をきたすことがある。他疾患の併発が否定されれば初期悪化としてそのまま結核治療を続行し、改善を見ることが多い。今回、われわれは抗結核薬有効にもかかわらず、持続的高熱・胸部X線写真上の悪化が進み、necropsyの結果、肉芽腫病変が認められた症例を経験した。栄養不良改善による初期悪化の可能性が示唆された。考察を加えて報告する。

### 症 例

**症 例**：60歳，男性。

**主 訴**：発熱，咳，全身倦怠感。

**既往歴**：47歳の時，肺結核にて6カ月抗結核薬内服。翌年再発して左肺上葉+S6合併切除。以後4年間，抗結核薬内服。その後，糖尿病，アルコール性肝疾患，アルコール性精神症に罹患。

**生活歴**：職業：塗装工。喫煙歴：40本/日×40年。一

人暮らし。

**現病歴**：2009年5月より咳，痰が出現したが放置していた。6月初旬知人が訪問し，動けなくなっているのを発見，近医へ救急搬送された。胸部X線写真上，左肺に浸潤影を認めて抗生剤を投与された。6月中旬，胃液よりG3号の排菌を認め，当院へ紹介入院となった。

**入院時身体所見**：身長167 cm，体重46.2 kg，BMI 16.6 kg/m<sup>2</sup>，体温37.1℃，血圧94/60 mmHg，脈拍99/分，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気）。顔色不良，るい痩著明，倦怠感著明であるが会話可能，歩行不能。左胸部に湿性ラ音を聴取。心音正常。腹部異常なし。排尿排便はおしめを使用し，廃用症候群の状態であった。

**入院時検査所見**（Table）：総蛋白4.5 g/dl，アルブミン2.4 g/dl，総コレステロール86 mg/dlと栄養不良状態を示した。軽度肝機能異常とHbA1C 9.5%とコントロール不良の糖尿病を認めた。またCRP 16.5 mg/dlと強い炎症所見を認めた。白血球数は6600/ $\mu$ lと正常であったが，リンパ球数は396/ $\mu$ lと減少していた。ツベルクリン反応（48H値）は0×0/12×12 mmと弱陽性。HIV抗体，HTLV-1

<sup>1</sup>国立病院機構大牟田病院呼吸器内科，<sup>2</sup>福岡大学筑紫病院呼吸器内科，<sup>3</sup>福岡県済生会福岡第2病院

連絡先：大村春孝，国立病院機構大牟田病院呼吸器科，〒837-0911 福岡県大牟田市橘1044-1

(E-mail: oomura-h@oomuta-h.com)

(Received 14 Jul. 2010/Accepted 8 Jan. 2011)

抗体は陰性であった。

入院時胸部X線写真および胸部CT (Fig. 1) : 左肺は多数の空洞または気管支拡張を伴う濃厚な浸潤影で占められており右下葉にも浸潤影を認めた。また右肺も全肺野にわたり気腫性変化を認める。

入院後経過 (Fig. 2) : 喀痰よりG10号の排菌を認め、Tb-PCR陽性のためイソニアジド (isoniazid: INH) 300 mg/日

+リファンピシン (rifampicin: RFP) 450 mg/日+ストレプトマイシン (streptomycin: SM) 2 g/週+ピラジナミド (pyrazinamide: PZA) 1.5 g/日を投与開始 (6/18)。食事も開始したが摂取量は多くなかった。いったん体調は改善し、発熱も治まり軽快傾向となった。6月下旬より再度発熱。初期悪化も考えられ、一般抗生剤でempiric therapyをしながら経過観察。7月中旬胸部X線写真上 (Fig. 3),

**Table** Laboratory data on admission

| Hematology                |                                 | Blood chemistry |            | 2009/Oct.           |            |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
| WBC                       | 6600 / $\mu$ l                  | TP              | 4.5 g/dl   | ANA                 | 320 ×      |
| Neu.                      | 92 %                            | Alb             | 2.4 g/dl   | C3                  | 131 mg/dl  |
| Eosi.                     | 0 %                             | AST             | 81 IU/L    | C4                  | 28 mg/dl   |
| Lym.                      | 6 %                             | ALT             | 46 IU/L    | CH50                | 45.7 /ml   |
| Mono.                     | 2 %                             | Al-P            | 416 IU/L   | anti-DNA Ab         | —          |
| RBC                       | 342 ×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | $\gamma$ -GTP   | 112 IU/L   | anti-RNP Ab         | —          |
| Hb                        | 11.1 g/dl                       | LDH             | 276 IU/L   | anti-Sm Ab          | —          |
| Ht                        | 31 %                            | CK              | 44 IU/L    | anti-SS-B Ab        | —          |
| Plt.                      | 12.6 ×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | T-Chol          | 86 mg/dl   | anti-Scl Ab         | —          |
| Serology                  |                                 | TG              | 114 mg/dl  | anti-Jo-1 Ab        | —          |
| CRP                       | 16.5 mg/dl                      | T-Bil           | 0.5 IU/L   | KL-6                | 837 U/ml   |
| ESR                       | 48 mm/hr                        | BS              | 155 mg/dl  | SP-D                | 174 ng/ml  |
| HTLV-I Ab                 | —                               | BUN             | 6 mg/dl    | SP-A                | 45 ng/ml   |
| HIV Ab                    | —                               | Cr              | 0.42 mg/dl | PCT                 | 0.17 ng/ml |
| $\beta$ -D-glucan         | —                               | Na              | 130 mEq/l  | Aspergillus Ag      | —          |
| Arterial blood gas (Room) |                                 | Cl              | 88 mEq/l   | $\beta$ -D-glucan   | —          |
| pH                        | 7.57                            | K               | 3.1 mEq/l  | Cytomegalovirus IgM | ±          |
| PaO <sub>2</sub>          | 63.8 Torr                       | HbA1c           | 9.5 %      | Cryptococcus Ag     | —          |
| PaCO <sub>2</sub>         | 35.7 Torr                       |                 |            |                     |            |
| HCO <sub>3</sub>          | 31.9 mmHg                       |                 |            |                     |            |
| BE                        | 9.3 mEq/l                       |                 |            |                     |            |



**Fig. 1** Chest X-P & CT on admission. (A) A chest radiograph showing the decrease in radiolucency and volume loss in the left lung, and a small infiltrative shadow in the right lower lung field. (B/C/D) A chest CT scan showing infiltrative shadow with many cavities, emphysematous changes and pleural thickening in whole left lung field, and an infiltrative shadow in the right lung field.

右上肺野外側に新しい浸潤影が出現した。発熱は続き、排菌もあるので7月下旬よりレボフロキサシン (levofloxacin; LVFX) 300 mg/日を追加。抗結核薬投与約1ヵ月(7月中旬)以降の喀痰塗抹は陽性であったが、培養は陰性化した(ただし判明したのは8週間後である)。血液・便・尿培養も結核菌陰性。抗結核薬の薬剤耐性はなかった(入院時、および7月下旬に2回薬剤感受性試験実施)。他の感染症(一般細菌・真菌・ウイルス・原虫等)・膠原病・薬剤性アレルギー等を疑い検査したが、明らかな原因を特定できなかった。この間、胸部X線写真上、左肺の陰影は改善に乏しく、また右肺の陰影も悪化し、

正常肺領域が縮小して徐々に呼吸不全が進行した。10月に入り、一日中仰臥位で横たわるようになった。体位変換等で動かすとSpO<sub>2</sub>が80%台に低下し、収縮期血圧も90台から80台へと変動して不安定であった。全身の浮腫も認め、心電図で肺性P波を示し、CTでの右房経44 mmと拡張して右心不全徴候を示した。さらに糖尿病のコントロールは不良であった。これらの要因が重なって12月上旬永眠された。ステロイドは精神症もあり、糖尿病のコントロールが悪く、また原因も特定できない中で肺結核の悪化を懸念して使用しなかった。

死後necropsyを試み、右上肺野の病変の一部を採取

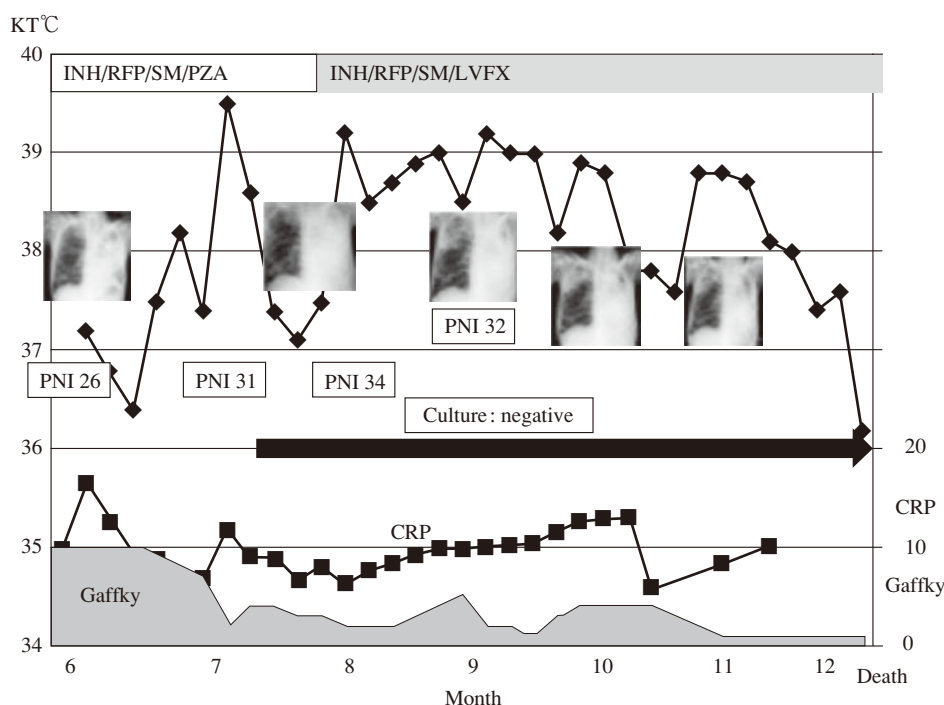


Fig. 2 Clinical course

PNI: prognostic nutritional index =  $10 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.005 \times \text{lymphocyte Number } \mu/l$

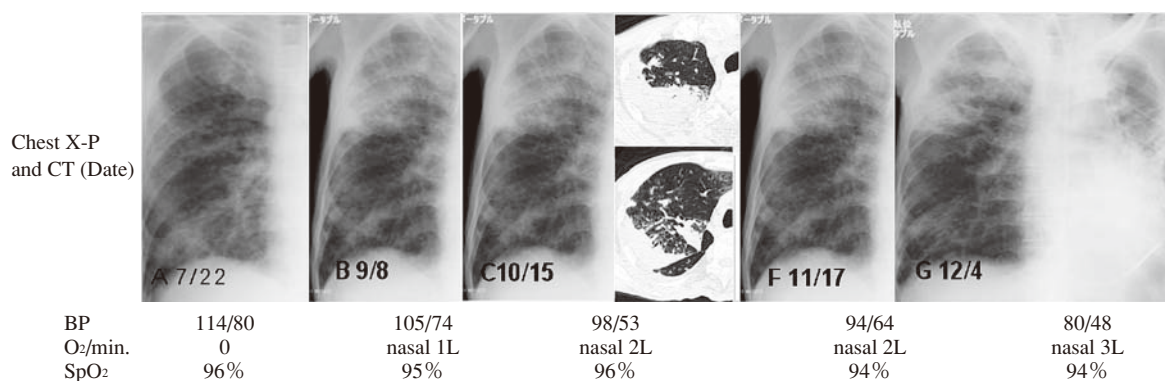


Fig. 3 A chest radiograph showed no improvement in the left lung, while newly infiltrative shadow appeared in the right upper lung field (mid-July) and gradually worsened.



した。

病理所見 (Fig. 4)：ラングハンス巨細胞を伴う類上皮細胞肉芽腫が多数存在。中心性壊死を伴うものもあった。Ziehl-Neelsen染色やPAS染色では染まらず。周囲の肺組織では肺胞隔壁に単核球が浸潤していた。

### 考 察

栄養障害のある結核患者は免疫能低下があり予後が悪い。栄養状態を表す指標の中でもアルブミン低下はinterleukin-1, 2の産生能, NK細胞活性, TNF- $\alpha$ 産生能, CD4/CD8比を低下させ, 結核菌の感染・発症・再燃を高めて予後を悪くする一因である<sup>1)2)</sup>。

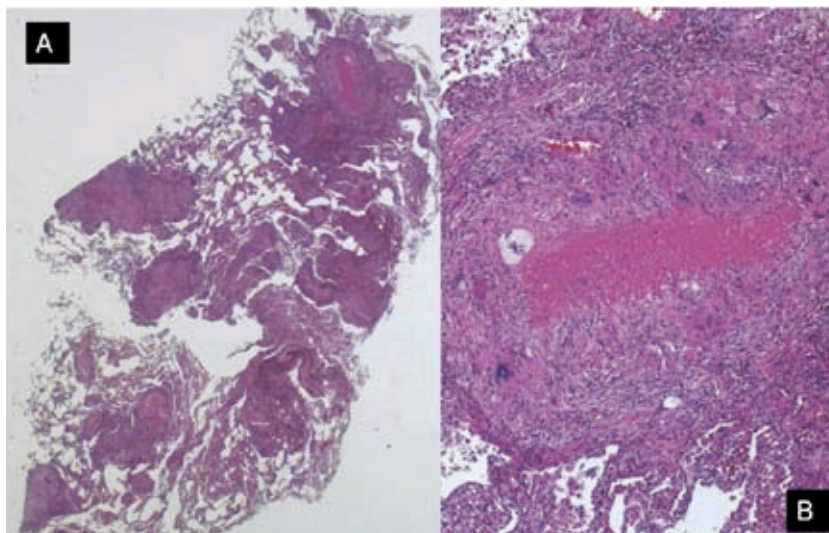
1994年半田は肺癌予後予測のために提唱された栄養学的予後指数 (prognostic nutritional index: PNI =  $[10 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.005 \times \text{リンパ球数 } (\mu\text{l})]$ ) を使い, 結核患者451名を分析した。その結果から, 結核患者においてもPNIは年齢・胸部X線写真上の病巣の拡がり・ツ反・肥満度に相関し, 免疫能と栄養状態の低下を簡便に数値化して表現でき, 重症度・治療効果判定・予後予測に有用であると, 結論付けた<sup>3)</sup>。

本症例の患者は入院時BMI 16.6 kg/m<sup>2</sup>と著明なるい瘦があり, 四肢筋力が低下して座位保持・起立はできなかった。入院時 (6月中旬) Alb 2.4 g/dl, リンパ球数 396/ $\mu\text{l}$ でPNI 26であった。食事を開始して7月初旬31と改善を示し, 8月初旬34, 9月初旬32と推移した。この値は60歳代男性入院時PNI平均値<sup>3)</sup>38.0 $\pm$ 10.0に比べると明らかに低下していた。その後, 改善を示したが外来フォ

ロー目安となる平均<sup>3)</sup>46には及ばなかった。アルコール性精神症のため詳細を問診できなかったが, 食事摂取不良による栄養障害とアルコール性肝障害によりタンパク合成低下が加わり, 免疫能が減弱して陳旧性肺結核の再燃が起こったものと判断された。

初期悪化 (initial aggravation) は肺結核の治療中, 2~30%に認められる。出現時期は治療開始後2週間~3カ月の間が多い。原因は治療により細胞性免疫が回復し, 抗結核薬により死滅した菌体成分に対する局所アレルギーと考えられている<sup>4)</sup>。肺野病変の悪化や新陰影出現・胸水貯留・リンパ節腫脹等をみる。一般的に治療の必要はなく, 抗結核薬投与継続にて3~6カ月後には軽快することが多い。2007年Chengらは非HIVの結核患者659人を調べ, 2.4%の16人が初期悪化を示し, On set中央値は26日。Risk factorはHb減少・Alb低下・BMI低下・リンパ球数減少と治療開始後のリンパ球数の急激な上昇である, と報告している<sup>5)6)</sup>。

今回の症例は左肺の多発空洞から多量の排菌が持続し, 抗結核薬で死滅して抗原となり遅延型アレルギーを惹起し, 初期悪化をきたしたと考えられる。入院時, Hb減少・Alb低下・BMI低下・リンパ球減少があり, 治療と食事開始によりリンパ球数は396/ $\mu\text{l}$ から7月初旬616/ $\mu\text{l}$ , 8月初旬1140/ $\mu\text{l}$ と急速に回復して, 初期悪化発現risk factorすべてを満たしていた。またPNIが上昇して免疫能も改善し, アレルギー強度も増強したものと推察される。これは免疫不全が回復する過程に起こるHIVに関連した免疫再構築症候群<sup>4)7)8)</sup>の類似反応でもある。



**Fig. 4** Histological findings of necropsy specimen from new lesion in right upper lobe. There are many epithelioid tubercles with Langhans' giant cells with or without central necrosis. Ziehl-Neelsen and PAS staining show no organism. Surrounding alveolar tissue shows mononuclear cells infiltrate in the alveolar septa.

本症例のように排菌が続き、抗結核薬耐性もなく、培養も陰性化している状況で、長期的発熱と新病変が出現した場合に考慮すべき病態と考えられる。

治療は、肺野病変の悪化や胸水貯留などでは特別な治療は不要で、抗結核薬投与継続で経過をみるが、致死的な病変の出現・全身状態の悪化時はステロイド治療や外科的処置が必要となる<sup>9)</sup>。しかしその適応基準は未だ定められていない。本症例でもステロイド投与で救命できた可能性も否定できないが、アルコール性精神症が重度であり、糖尿病のコントロールが不良なこと、排菌が継続している(死菌である確認に8週必要)ことなどを勘案し、また初期悪化との鑑別がつかなかったため、ステロイドの使用には踏み切れなかった。

今回の症例は肺切除後、肺結核が再発して左肺機能はほぼ廃絶しており、肺機能は著しく低下していた。そこに初期悪化(右上葉)が加わって残存正常肺領域が減少(ほぼ4分の1)し、呼吸不全に陥ったものと考えられる。さらにコントロール不良の糖尿病も心不全を悪化させ、徐々に血圧低下をきたして死に至ったものと推察した。

最後に、通常の肺結核患者では初期悪化が死亡の直接原因になることはないが、本症例のように低肺機能、全身状態不良患者では初期悪化が死因に関与するため注意を要する。

## 文 献

- 1) 山中克己, 酒井秀造, 野村史郎, 他: 住所不定結核患者の栄養学的評価. 結核. 2001; 76: 363-370.
- 2) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 活動性肺結核患者における末梢血単球のInterleukin-1及びTumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性. 結核. 1991; 66: 477-484.
- 3) 半田真紀子: 結核患者の栄養状態と免疫能の検討. 結核. 1994; 69: 463-469.
- 4) 富岡洋海: 結核の悪化と再発. 「結核」, 第4版, 泉孝英監修, 医学書院, 東京, 2006, 77-79.
- 5) Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al.: Clinical Spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21: 803-809.
- 6) Cheng SL, Wang HC, Yang PC: Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 1290-1295.
- 7) 谷口浩和, 泉 三郎: 免疫再構築症候群を呈した後天性免疫不全症候群合併肺結核の1例. 結核. 2007; 82: 27-31.
- 8) Sun HY, Singh N: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 394-402.
- 9) 高尾 匡, 塙平孝夫, 善家義貴, 他: 乾酪性肺炎の治療経過中に異時性, 多発性に胸膜結核腫が出現した1例. 日呼吸会誌. 2010; 48: 55-59.
- 1) 山中克己, 酒井秀造, 野村史郎, 他: 住所不定結核患

## Case Report

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH DIMINISHED LUNG FUNCTION  
WHOSE PARADOXICAL REACTION LED TO DEATH

<sup>1</sup>Harutaka OMURA, <sup>1</sup>Akira KAJIKI, <sup>2</sup>Nobuhiko NAGATA, <sup>1</sup>Yoshinari KITAHARA,  
<sup>1</sup>Kentarou WAKAMATSU, <sup>1</sup>Takahiro MINAMI, <sup>1</sup>Kazuhito TAGUCHI, and <sup>3</sup>Katsuyuki KATAHIRA

**Abstract** Paradoxical reaction in tuberculosis treatment is not generally fatal. On rare occasion it can lead a patient with diminished lung function and poor general condition to death.

A 60-year-old man with history of left upper lobe resection from tuberculosis was referred to our hospital due to the recurrence of tuberculosis. Sputum examination showed a positive smear with a Gaffky score of 10, and the chest X-ray and CT revealed pulmonary infiltrate with many cavities (*bII2*) on the whole left lung field. Anti-tuberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide) were administered, but his high fever persisted, and the infiltrate on the chest X-ray deteriorated. While the positive sputum smear persisted, the culture became negative after one month. The tuberculous bacilli were susceptible to all anti-tuberculosis drugs *in vitro*. Though we performed examinations and trial treatments for non-tuberculous conditions such as pneumonia and drug-induced pneumonia, the patient died after 6 months. A necropsy specimen taken from the worsening lesion (the right upper lobe) as shown on the chest X-ray revealed many epithelioid granulomas. The patient had malnutrition, diabetes, alcoholic hepatic disorder, and insanity. It is supposed that although anti-tuberculosis drugs were effective, a large quantity of killed

organisms was continuously excreted from many cavities in the left lung toward the right lung. Lesions in the right lung thus newly produced in this paradoxical reaction seemed to reduce the remaining lung function. In addition, poorly controlled diabetes caused deteriorated heart function. These multiple factors contributed to the poor prognosis of the patient and his ultimate death.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Paradoxical reaction, Killed bacteria, Cavity, Immune reconstitution syndrome

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital, <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Fukuoka Daini Hospital

Correspondence to: Harutaka Omura, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital, 1044-1, Tachibana, Omuta-shi, Fukuoka 837-0911 Japan. (E-mail: oomura-h@oomuta-h.com)