

肺化膿症と誤診され、ニューキノロンとメトロニダゾール投与により診断の遅れた右下葉肺結核症の1例

¹森岡慎一郎 ²江間 亮吾 ³櫻井 亜樹 ¹富田 和宏
¹中村 秀範

要旨：症例は35歳女性。3週間前より咳嗽，発熱，背部痛を認め近医を受診。ガレノキサシンの投与を受けるも改善に乏しく当院を紹介受診。血液検査でマイコプラズマIgM抗体陽性，胸部CT検査では右S⁷に浸潤影を認め，肺化膿症と診断されミノマイシンとセフトリアキソンで治療開始。症状の改善なく第4病日に気管支鏡検査を施行した。喀痰および気管支鏡下気管支吸引物の抗酸菌を含めた細菌学的検査は陰性であった。メトロニダゾール（MNZ）を開始したところ，速やかに全身状態は改善し，第15病日に退院となった。しかし，退院後25日目に他院で排菌性肺結核と診断された。非典型的な画像所見や，ニューキノロンに加えてMNZを投与したことで診断が遅れた可能性があった。MNZなど日常臨床で使用する薬剤にも抗結核作用があるとされ，結核診療に十分留意すべきである。

キーワード：メトロニダゾール，ニューキノロン，肺結核，肺化膿症

緒 言

一般的に肺結核は上葉や下葉（S⁶）に病変をつくりやすいとされているが，多彩な病変を呈するためにその診断には苦慮することがある。抗結核作用のあるニューキノロン系抗菌薬を用いることで，肺結核の診断が約2週間遅れるとする報告がある¹⁾。また，メトロニダゾール（metronidazole: MNZ）に抗結核作用があるとする報告が散見される^{2)~4)}。

今回われわれは非典型的な画像所見を呈し，ニューキノロン系抗菌薬に加えMNZを用いたことで，確定診断までに約40日を要したと考えられる右下葉の肺結核の1例を経験したために報告する。

症 例

症 例：35歳，女性。

主 訴：発熱，背部痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。職歴：看護師（透析科，呼吸器内科）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：入院1カ月前より黄色痰を伴う湿性咳嗽と背部痛を認めた。10日前に39℃の発熱を認めたために前医を受診。セフトリアキソン（ceftriaxone: CTRX）1g q12hの点滴とガレノキサシン（garenoxacin mesilate hydrate: GRNX）400 mg 1×の内服加療が開始となった。同抗菌薬治療を7日間施行するも症状の改善に乏しく，当科を紹介受診し，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長155 cm，体重44 kg，血圧80/50 mmHg，脈拍95回/分，体温37.7℃，呼吸数20回/分，SpO₂ 94%（安静時 室内気），眼瞼結膜に貧血なし，口腔内に白苔なし，頸部リンパ節腫大なし，呼吸音：ラ音なし，心音：整で雑音なし，左背部と右肩に深呼吸で増悪しない胸痛あり，下肢に浮腫なし，明らかな神経学的異常所見なし。

入院時検査所見（Table）：炎症反応の上昇とマイコプラズマIgM抗体陽性を認めた。

画像所見：入院時胸部単純X線写真（Fig. 1）では右下肺野に心陰影と横隔膜とのシルエットサイン陽性の浸潤影を認めた。胸部単純CT検査（Fig. 2）の肺野条件で

¹聖隷浜松病院呼吸器内科，²千葉大学医学部付属病院呼吸器内科，³国立国際医療研究センター国府台病院呼吸器科

連絡先：森岡慎一郎，聖隷浜松病院呼吸器内科，〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12

(E-mail: smorioka1091@gmail.com)

(Received 4 Jun. 2012/Accepted 28 Sep. 2012)

Table Laboratory findings on admission

<Hematology>		<Serology>	
WBC	11590 / μ l	TP	7.8 g/dl
Neu	80.1 %	Alb	3.9 g/dl
Eos	0.2 %	AST	16 IU/l
Lym	15.3 %	ALT	10 IU/l
Mono	4.1 %	LDH	191 IU/l
RBC	421×10^4 / μ l	BUN	9 IU/l
Hb	11.8 g/dl	Cre	0.67 IU/l
Plt	48.3×10^4 / μ l	Na	140 mEq/l
		K	4.6 mEq/l
		Cl	104 mEq/l
		Glu	93 mg/dl
		CRP	10.6 mg/dl
		sIL-2R	588 U/ml
		β -D glucan	<5.0 pg/ml
		<i>Mycoplasma</i> IgM	(+)
<Coagulation>			
PT	12.3 s		
PT%	79 %		
PT-INR	1.19		
APTT	34.2 s		
APTT%	52 %		
Fibrinogen	591 mg/dl		

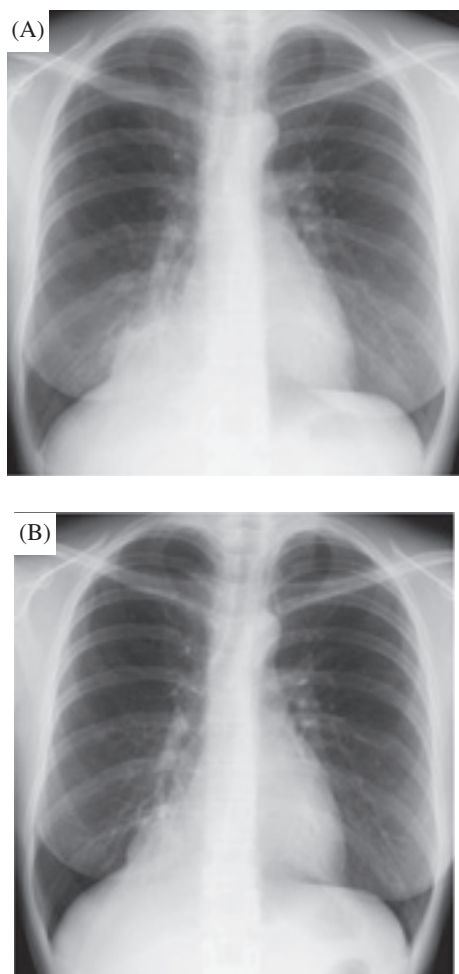


Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission revealed consolidation in the right lower lung field. (B) Chest X-ray 21 days after admission revealed improvement of it.

は右S7領域を中心とした肺野濃度上昇域を認めた。縦隔条件でも同部位にlow density areaを認め、肺野濃度は比較的均一であった。またその腫瘤影の周囲には気管支血管束に沿った異常影の散在を認めた。明らかな縦隔リンパ節腫大や胸水を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 3)：入院時、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎、抗酸菌症、真菌症、原発性肺癌、悪性リンパ腫を鑑別に挙げた。入院時に施行した喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性であった。肺化膿症として抗菌薬治療をCTR X 2 g q12hとミノマイシン (minomycin: MINO) 100 mg q12hで開始した。解熱傾向なく、全身状態の改善を認めなかったために第4病日に気管支鏡検査を施行した。気管、気管支内腔に明らかな気道分泌物を認めず、右B7より気管支洗浄と擦過細胞診検査を行ったが、グラム染色検査、抗酸菌塗抹検査、結核菌群PCR検査は陰性であり、明らかな悪性細胞を認めなかった。口腔内に常在する嫌気性菌が原因微生物である可能性があると考え、同日よりMNZ 1500 mg 分3を追加した。

MNZ開始後は速やかに症状の改善を認め、胸部単純X線写真でも浸潤影の縮小傾向を認めた。第15病日に退院となり、MNZは合計21日間継続した。しかし、MNZ内服終了後より胸痛の再燃を認め、MNZ内服中止の14日後 (入院日より約40日後、症状発現より約60日後) に他院で排菌性肺結核 (ガフキー2号) と診断された。

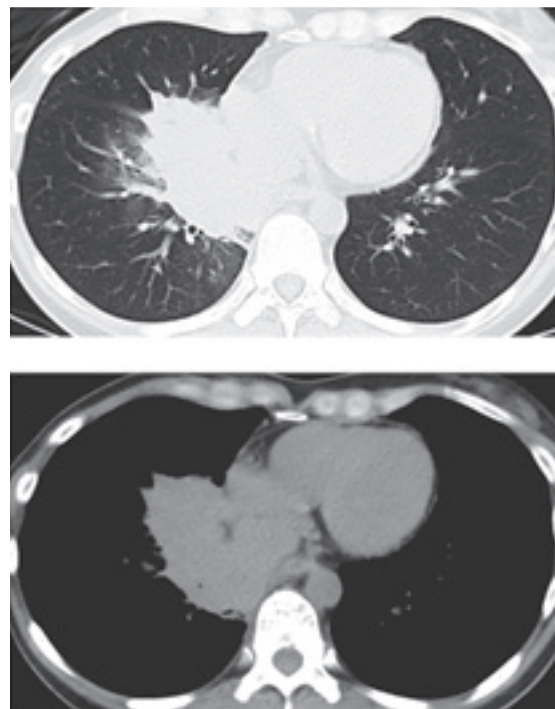


Fig. 2 Chest high-resolution computed tomography on admission revealed confluent consolidation in the right lower lung, predominantly in the right segment 7.

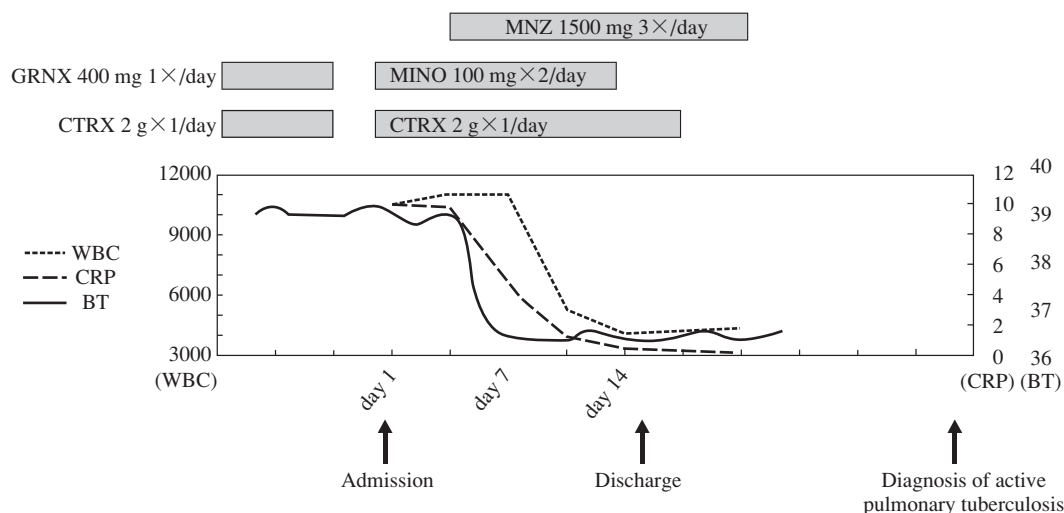


Fig. 3 Clinical course of this case

GRNX: garenoxacin mesilate hydrate CTRX: ceftriaxone MNZ: metronidazole MINO: mynomycin

同時期に当院で施行した気管支鏡検査の気管支洗浄液の培養検査で結核菌が培養陽性となった。現在抗結核療法が開始され、経過良好である。

考 察

今回、われわれは診断が遅れた肺結核の1例を経験した。その原因として病変部位や画像所見が肺結核としては非典型的であったこと、先行抗菌薬としてニューキノロン系抗菌薬が使用されていたこと、その後も抗結核作用を有するとされるMNZを使用したことが挙げられた。また、今回の右下葉の病変に関しては、肺結核症に加え、一般細菌による肺化膿症合併の可能性もあつたと考えた。なお、入院時のマイコプラズマ IgMは陽性であったが、ペア血清での抗体価の有意な上昇はなく、マイコプラズマの関与の可能性は低いと考えた。

本症例では右S7領域を中心とした浸潤影を認めた。縦隔リンパ節腫大や胸水といった初期肺結核症を示唆する所見に乏しかった。二次肺結核症は一般的にS1, S2, S1+2やS6に散在影を伴う結節影および空洞影をつくりやすいとされている。上記の好発部位以外に主病変がある、もしくは好発部位以外にのみ病変がある症例は、基礎疾患がある群の16.6%、基礎疾患がない群の21.7%に認められ、従来考えられていたよりも高率に観察される⁵⁾。Millerらの報告によると、胸部単純X線写真で腫瘤様の浸潤影を呈した7例の肺結核症のうち、上記の好発部位以外に病変を認めたのは5例であった⁶⁾。また、Bergerらによると胸部単純X線写真で下肺野に異常影を認め肺結核症と診断された27例のうち、21例(77%)で浸潤影を呈していた⁷⁾。肺結核の臨床像は多彩であり、特に免疫不全患者や高齢者において非典型的な画像所見を

呈することが知られているが⁸⁾、本症例ではHIV感染症などの明らかな免疫不全の原因となる基礎疾患を認めなかった。

市中肺炎として治療され、後に肺結核と判明した患者33人を対象としたDooleyらの報告では、ニューキノロン系抗菌薬を使用されていた群では抗結核薬の開始が入院から平均21日間を要したのに対し、ニューキノロン未使用群では入院後平均5日間で開始されている¹⁾。また、同報告の中では、ニューキノロンを単独投与した場合、治療開始から83%の症例において平均3日で臨床症状が改善した。

本症例では気管支鏡下の気管支吸引物の抗酸菌塗抹検査、結核菌群PCR検査でも抗酸菌を検出できなかったことは、前投薬されていたGRNXが一定の抗結核作用を示していた可能性を示唆している。一方GRNX投与にもかかわらず臨床症状の改善は乏しく、MNZ投与後に速やかに改善した。このような観点から本症例におけるGRNXとMNZの抗結核作用の違いに関して以下のように考察した。現在まで、*in vivo*でも*in vitro*でもMNZの抗結核作用が報告されており^{2)~4)}、多剤耐性結核菌に対する治療薬として注目されている⁹⁾。一般的に、結核菌は低酸素環境になるにつれて、菌の複製や代謝が低下した休止期になることが知られている^{10)~12)}。Wayneらによると、酸素濃度が1%以下の環境では結核菌は微好気性非複製状態になり、菌のDNA複製は休止し、細胞外膜の肥厚を認める¹²⁾。さらに、酸素濃度が0.06%以下になるとイソニアジド、リファンピン、シプロフロキサシンといった標準的な抗結核薬の抗結核作用が低下し、対照的にMNZの抗結核作用が増す¹²⁾。本症例では、右下葉のS7を中心とした肺化膿症の病態を呈しており、

病巣内部の酸素濃度はきわめて低いと考えられた。よって、低酸素環境下であったためにGRNXと比較してMNZにより大きな抗結核作用を認め、MNZ使用后より著明に臨床経過が改善したと考えた。

MNZ以外にも、抗メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) 薬であるリネゾリド (linezolid: LZD), レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX), モキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX), ガチフロキサシン (gatifloxacin: GFLX) などが次世代の抗結核薬として注目されている⁹⁾。このような薬剤はわれわれが日常臨床で使用する可能性があり、抗結核作用を有することを常に念頭に置きながら慎重に治療する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Dooley KE, Golub J, Goes FS, et al.: Efficacy of treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2002 ; 34 : 1607-1612.
- 2) Filippini P, Iona E, Piccaro G, et al.: Activity of drug combination against dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 ; 54 : 2712-2715.
- 3) Iona E, Giannoni F, Pardini M, et al.: Metronidazole plus Rifampin sterilizes long-term dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 ; 51 : 1537-1540.
- 4) Brooks JV, Fumey SK, Ome IM : Metronidazole therapy in mice infected with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 ; 43 : 1285-1288.
- 5) 安原美文, 池添潤平 : 肺結核症の画像診断. 「胸部のCT」, 第2版, 村田喜代史, 上甲 剛, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009, 284.
- 6) Miller WT, MacGregor RR : Tuberculosis: Frequency of unusual radiographic findings. *Am J Roentgenol*. 1978 ; 130 : 867-875.
- 7) Berger HW, Granada MG: Lower lung field tuberculosis. *Chest*. 1974 ; 65 ; 522-526.
- 8) Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, et al.: Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol*. 2003 ; 13 : 1771-1785.
- 9) Ginsberg AM: Drugs in development for tuberculosis. *Drugs*. 2010 ; 70 : 2201-2214.
- 10) Wayne LG, Sramek HA: Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 ; 38 : 2054-2058.
- 11) Wayne LG, Lin KY : Glyoxylate metabolism and adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to survival under anaerobic conditions. *Infect Immun*. 1982 ; 37 : 1042-1049.
- 12) Wayne LG, Hayes LG: An *in vitro* model for sequential study of shutdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. *Infect Immun*. 1996 ; 64 : 2062-2069.

Case Report

**A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN WHICH
DIAGNOSIS WAS DELAYED BECAUSE OF PRIOR TREATMENT WITH
FLUOROQUINOLONE AND METRONIDAZOLE**

¹Shinichiro MORIOKA, ²Ryogo EMA, ³Aki SAKURAI, ¹Kazuhiro TOMITA,
and ¹Hidenori NAKAMURA

Abstract We report the case of a patient with pulmonary tuberculosis, whose diagnosis was delayed because of prior treatment with fluoroquinolone and metronidazole. A 35-year-old woman developed productive cough, fever, and back pain, which lasted for 3 weeks before admission to hospital. She had been diagnosed with lower respiratory infection and was treated with garenoxacin mesilate hydrate for 7 days before admission. As her symptoms did not improve, she was referred to our hospital for further evaluation. A chest computed tomography scan revealed confluent consolidation in the right lower lung, predominantly in segment 7, and lung abscess was initially suspected. Since chemotherapy with ceftriaxone and minomycin did not reduce her symptoms, metronidazole was added on day 4. Her symptoms improved dramatically and she was discharged on day 15. Metronidazole was given for a total of 3 weeks, and 2 weeks after discontinuation of metronidazole, she presented with recurrent chest pain and was diagnosed with active pulmonary tuberculosis. In addition to the atypical imaging findings in this patient, the use of chemotherapeutics such as garenoxacin mesilate hydrate and metronidazole,

which have anti-tuberculosis effects, meant that the diagnosis of tuberculosis was complicated and hence delayed. We should keep in mind that some general chemotherapy agents, including linezolid, also have anti-tuberculosis effects and may cause similar problems with diagnosis.

Key words: Metronidazole, Fluoroquinolones, Pulmonary tuberculosis, Lung abscess

¹Department of Respiratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, Chiba University School of Medicine, ³Department of Respiratory Medicine, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Correspondence to: Shinichiro Morioka, Department of Respiratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital, 2-12-12, Sumiyoshi Naka-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 430-8558 Japan. (E-mail: smorioka1091@gmail.com)