

胃悪性リンパ腫治療中に、慢性膿胸より再燃した胸囲結核の1例

¹弓場 達也 ²初瀬 真弓 ³兎玉 真衣 ¹宇田紗也佳
¹吉村 彰紘 ¹栗栖 直子

要旨：79歳男性。結核に対しての化学療法歴がある。慢性膿胸を指摘されていたが、画像所見、自覚症状の変化は認めていなかった。X年10月、胃原発の悪性リンパ腫と診断され、R-CHOP (rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) にて加療された。1コース目day 23に発熱を認め、血液培養より *Streptococcus intermedius* が検出された。肝膿瘍も認められ、同部位からも同菌種が検出された。抗菌薬投与により、敗血症、肝膿瘍は軽快した。day 53より prednisolone を除いたレジメンで治療を再開した。Day 75に3コース目を施行したが、この直後より右前胸部に皮下腫瘍を認めるようになった。胸部CTでは胸膜炎の膿瘍成分の増加を認め、皮下への穿破を認めた。皮下病変を穿刺したところ、抗酸菌塗抹陽性であり、PCRにて結核菌が証明され、胸囲結核と診断された。上部消化管内視鏡によると胃病変は軽快しており、リンパ腫への治療は中断し、抗結核薬4剤による治療を行い、軽快を認めた。本邦において高齢者の慢性膿胸は、しばしば認められる所見であり、同様の患者に免疫抑制・化学療法を施行する場合、結核の再燃を念頭におく必要があると考えられ報告した。
キーワード：悪性リンパ腫、R-CHOP療法、リツキシマブ、再燃結核

はじめに

本邦を含むアジア諸国では結核は依然として、珍しい疾患ではない。陳旧性肺結核病変のある担癌患者もしばしば認められ、そのような患者に化学療法を施行することもある。日本結核病学会は「潜在性結核感染症治療指針」を策定しており、いくつかの因子を検討し、治療対象を決定している¹⁾。われわれは、結核に対しての化学療法歴があり、長期間不変の慢性膿胸所見を認める高齢の悪性リンパ腫の患者にR-CHOP療法を3コース行った。その結果、結核の再燃をきたし、胸囲結核を呈した。

抗癌化学療法を行っている患者に結核の再燃をきたした場合、原疾患の治療の妨げになることは勿論のこと、結核の院内伝播の危険性もはらむなど、患者やその周囲に様々な不利益をもたらす。同様の患者に対し、抗癌化学治療を行う場合、結核の再燃に注意する必要があると考えられ、また胸囲結核という比較的珍しい再発様式を

呈したこともあり、報告した。

症 例

症 例：79歳、男性。

主 訴：2カ月続く食思不振、全身倦怠感。

既往歴：40歳、結核性胸膜炎にて抗結核薬内服。74歳、膀胱癌、高血圧。

喫煙歴：20～35歳×20本/日。

現病歴：膀胱癌治療以降、年に1回は胸腹部CTを撮像され、目立った変化は認めていなかった。X年8月頃より、食欲不振を認めていた。10月7日に上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃内に広範な潰瘍性病変を認め、精査加療目的に入院となった。

身体所見：身長175 cm、体重56 kg、BMI=18、血圧112/72 mmHg、脈拍84/min 整、SpO₂ 93% (室内気)、体温36.4度。意識清明、神経学的所見に異常認めず。眼球、眼瞼結膜に貧血、黄疸認めず。表在リンパ節触知せず、

¹京都第一赤十字病院呼吸器内科、²鞍馬口医療センター内科、³京都府立医科大学感染制御部

連絡先：弓場達也、京都第一赤十字病院呼吸器内科、〒605-0981 京都府京都市東山区本町15-749

(E-mail: tyb2001@gmail.com)

(Received 9 Nov. 2015/Accepted 16 Dec. 2015)

胸部聴診異常認めず，心窩部に軽度圧痛を認める，浮腫認めず。

検査所見：白血球 $11070/\mu\text{l}$ ，CRP 6.68 mg/dl ，可溶性IL2レセプターは 918 U/ml と上昇を認めた。IGRAは施行していなかった。

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1a) とCT像 (Fig. 1b) では，石灰化した胸膜に囲まれた胸水を認めしたが，5年前と大きな変化は認めていなかった (Fig. 1c)。腹部CTでは胃噴門部周囲のリンパ節腫脹を認め胃小弯側外側に軟部影が認められた (Fig. 2a)。上部消化管内視鏡検査では軟部影に一致した部位に多発性潰瘍が認めら

れた (Fig. 2b)。生検結果，全身検索からはdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)，Ann Arbor分類II E，IPIインデックスlow-riskと診断した。

R (rituximab 500 mg) - CHOP療法 [cyclophosphamide (CPA) 800 mg, pirarubicin (THP) 40 mg, vincristine (VCR) 1.6 mg, prednisolone (PSL) 60 mg \times 5日] が開始された。2週間後の上部消化管内視鏡の再検所見では著明な改善を認めた。同時期に40度の悪寒戦慄を認め，血液培養より *Streptococcus intermedius*が検出された。肝膿瘍も認められ，同部位の穿刺液より同菌種が検出された。細菌感染に伴う敗血症，肝膿瘍はSBT/ABPC $6\text{ g} \times 14$ 日間によ

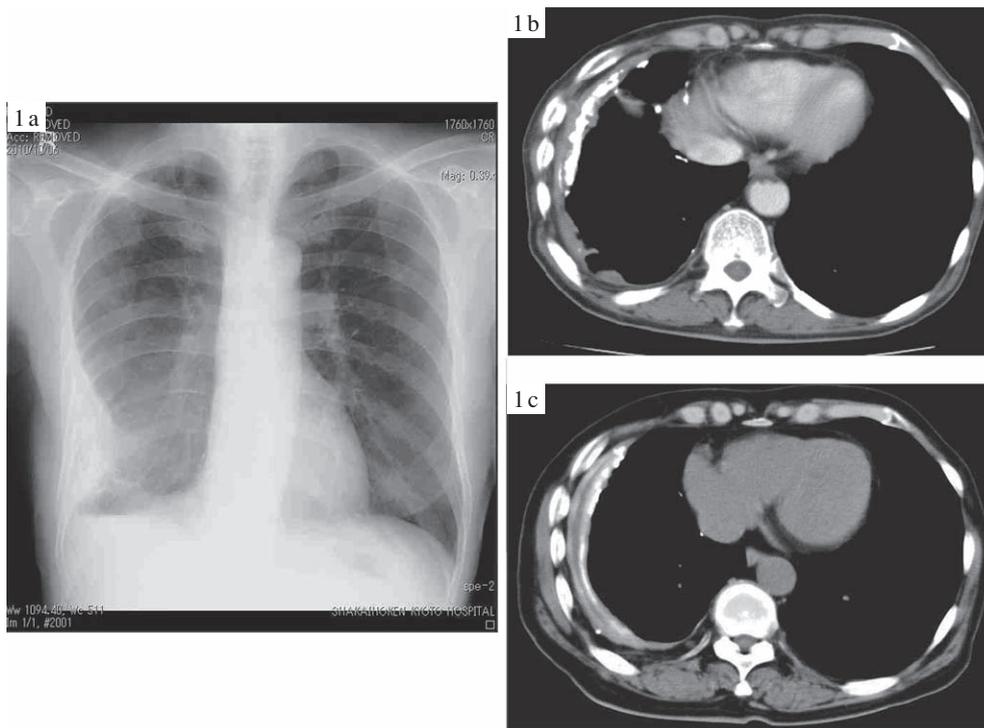


Fig. 1 Chest X-ray (1a) and computed tomography (CT) (1b) showed small amount of pleural effusion surrounded by calcified pleura. The chest CT findings had not changed from 5 years ago (1c).

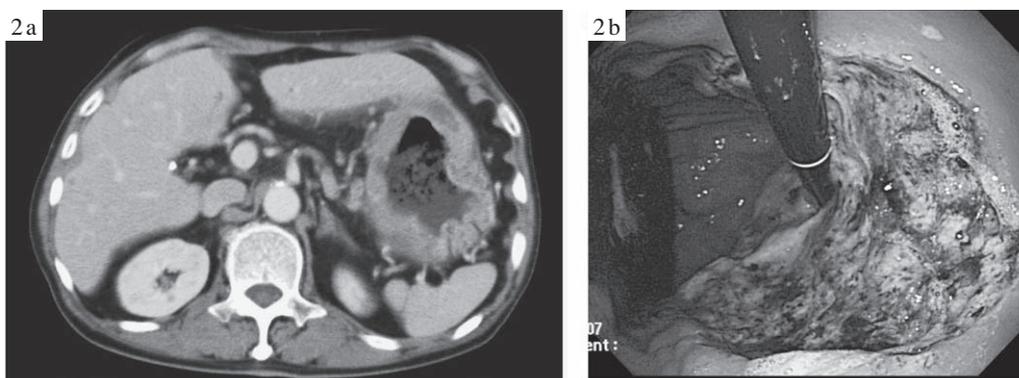


Fig. 2 (2a) The abdominal CT demonstrated lymphadenopathy around the cardiac part of the stomach, and a soft image projecting outside from lesser curvature of the stomach. (2b) Gastroscopy revealed multiple gastric ulcers in the cardiac part and the gastric antrum of the stomach.

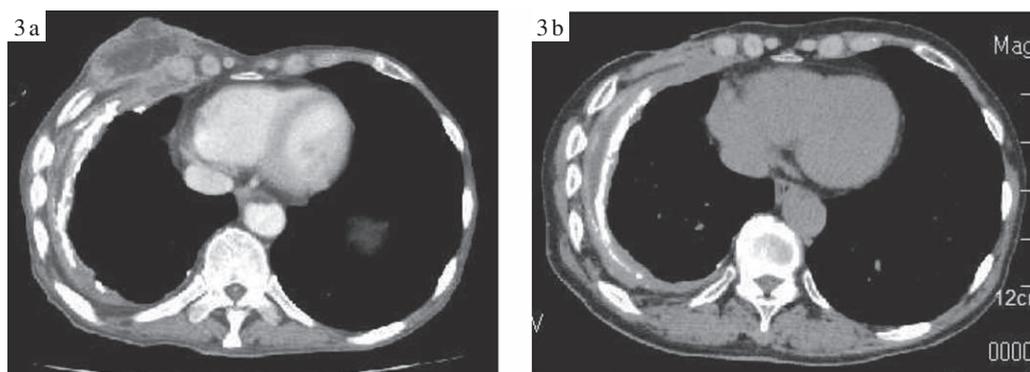


Fig. 3 (3a) Chest CT showed increase in pleural effusion, and a middle collection of fluid in the musculature of the right chest, which was consistent with empyema necessitatis, in which pus can escape toward chest wall. (3b) Chest CT after anti TB therapy, after 8 months.

る治療で軽快した。

細胞性免疫の低下を防ぐため、2コース目はPSLを除いて治療を再開した。しかし、3コース終了後、咳や痰の訴えは認めないものの、右前胸部の膨隆を認めるようになった。胸部CTでは、膿性と思われる胸水は増加し、胸壁を貫通、皮下膿瘍を呈しており、穿孔性膿胸と考えられた (Fig. 3a)。結核の再燃や膿胸関連リンパ腫が疑われた。膿瘍の穿刺液は抗酸菌塗抹陽性であり、PCRにて結核菌陽性と診断された。MGITによる培養の結果でも結核菌陽性となった。喀痰検査では抗酸菌塗抹培養陰性、結核菌PCRも陰性であり、一般細菌も検出されなかった。穿孔性膿胸を呈した結核再燃と診断し、4剤による標準治療 (INH 300 mg, RFP 450 mg, EB 500 mg, PZA 1.5 g) を開始した。結核に関しては内服療法のみで安定し、徐々に胸部CT所見も改善した (治療開始8カ月後: Fig. 3b)。その後は経過観察としている。

考 察

結核に関する医療事情は各国により異なる。本邦では結核罹患率は徐々に低下しているが、いまだ先進国の中では唯一の中等度蔓延国であり²⁾、2013年の結核罹患率は米国が3.1/100,000であるのに対し、日本は16.1/100,000である³⁾。日本を含めたアジア諸国では今でもなお多数の結核既往歴をもつ患者がおり、胸部エックス線写真にて癒痕影を認めることも珍しくない。

1970年代から、担癌は結核発症や再発のリスクを高めると報告され、特にリンパ腫や白血病が挙げられていた⁴⁾。長期間におよぶコルチコステロイド投与 (10 mg以上連日投与)、胃切除後、白血病、ホジキン病、頭頸部癌などが危険因子とされている⁵⁾。一方、結核低蔓延国である米国の報告では、米国で出生した固形癌をもつ患者と、癌をもたない患者の結核発症リスクは変わらないとされ⁶⁾、患者の国籍を含む背景や治療を行う地域を考慮

した対策が必要であろう。

101/100,000と本邦よりはるかに高い結核罹患率のインドの報告では、非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対する化学療法は結核再燃のリスクを増やさないとされている⁷⁾。他にも抗癌治療は結核診療の障害にはならないとの報告もある⁸⁾。今回はrituximabを併用した。rituximabは好中球減少を惹起するとされているが⁹⁾、R-CHOPが重篤な感染症をきたすかどうかについては不明である。rituximabはB細胞の働きを抑制し、液性免疫を低下させる。そのため、主にB型肝炎などのウイルス性疾患の再活性化が知られている。しかし、細胞性免疫低下に関連する結核の発症・再燃については、TNF阻害薬が使用困難な結核の既往のある患者への代替治療としてrituximabは推奨されており¹⁰⁾、B型肝炎ウイルス再活性化の危険性は喚起されているものの、結核再燃の危険性は報告されていない^{11) 12)}。近年は末梢のB細胞が抗酸菌に対する防御に重要であるとの報告や、B細胞が肉芽腫形成に重要な役割をはたしているという報告もある^{10) 13)}。rituximab単独や、その併用療法が抗酸菌感染症の発症や再燃を助長するかについては更なる検討が必要であろう。

高齢者の胸部エックス線写真では、結核癒痕や慢性膿胸を認めることはしばしばである。本症例でも石灰化した胸膜に囲まれた少量胸水が認められた。画像所見と結核の活動性の関連については、胸水貯留のみでは結核の活動性の指標にはならないとされている¹⁴⁾。今回も胸水貯留は認めるものの、化学療法開始前まで、少なくとも6年間に変化を認めず、自覚症状や血液検査の変化は認めていなかった。一方で、石灰化した胸膜に囲まれた胸水は活動性の結核菌の存在を示すと報告もあり¹⁵⁾、今回は化学療法前に胸水の試験穿刺を行い、一般細菌、抗酸菌について検討するべきであったと考えられた。

本症例は胸腔内の結核菌が、直接、胸壁軟部組織に穿破して胸壁膿瘍を形成したと考えられた。胸囲結核の膿

瘍からの抗酸菌塗抹検出率は60%、培養42%、PCR 75%との報告がある¹⁶⁾。今回は塗抹にて検出されたが、場合によっては病理組織学的検討が必要であることも念頭におかねばならない¹⁶⁾。治療に難渋し外科治療併用が必要となった場合もあるが¹⁶⁾、3カ月以内に軽快している症例に関しては内科的に治癒することが多く、その時期が外科的治療を検討する目安ではないかと報告されている¹⁷⁾。再発の報告もあり¹⁸⁾、臨床経過によっては十分な抗結核療法が行われた場合でも外科的治療を検討する必要がある。その他、胸囲結核の合併症としては肋骨の病的骨折が挙げられ¹⁹⁾、検索が必要である。

今回はリンパ腫に対しての抗腫瘍治療を中断し、結核の内服治療のみを行った。しかし、結核性胸膜炎の陳旧性病変から、胸囲結核を呈した場合、経過によっては外科的治療となり、身体的に大きな負担を患者にかけることとなり、注意が必要である。

本症例のような胸膜炎像や陳旧性肺結核像が存在する患者に対し、抗腫瘍治療を予定する場合は、IGRAの施行、喀痰検査、胸水穿刺などの検体採取を積極的に施行し、結核の活動性を十分に評価すべきであり、現在の結核の活動性や過去の治癒内容が不明な場合においても、結核の化学予防や治療を検討すべきであると考えられた。

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) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核。2013；88：497-512.
- 2) 厚生労働省：「平成25年結核登録者情報調査年報集計結果」。http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou03/13.html/ (2015年4月20日)
- 3) WHO Global tuberculosis report 2014.
- 4) Clifton EE, Irani BB: Pulmonary tuberculosis and cancer. NY State J Med. 1970；70：274-278.
- 5) Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P: Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. Cancer. 1974；33：850-858.
- 6) Kamboj M, Sepkowitz KA: The risk of Tuberculosis in Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2006；42：1592-1595.
- 7) Nair R, Prabhash K, Sengar M, et al.: The effect of short-term intensive chemotherapy on reactivation of tuberculosis. Ann Oncol. 2007；18：1243-1245.
- 8) Kim DK, Lee SW, Yoo CG, et al.: Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. Chest. 2005；128：2218-2222.
- 9) Voog E, Morschhauser F, Solal-Céligny P: Neutropenic Patients Treated with Rituximab. NEJM. 2003；348：2691-2694.
- 10) Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, et al.: Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. Rheumatology. 2008；47：932-933.
- 11) Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al.: Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. Rheumatology. 2014；53：1872-1885.
- 12) Nisar MK, Rafiq A, Ostor AJ: Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. Clin Rheumatol. 2015；34：2141-2145.
- 13) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al.: Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in a patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood. 2005；106：1538-1543.
- 14) Im JG, Webb WR, Han MC, et al.: Apical opacity associated with pulmonary tuberculosis: high-resolution CT findings. Radiology. 1991；178：727-731.
- 15) Sahn SA, Iseman MD: Tuberculosis empyema. Semin Respir Infect. 1999；14：82-87.
- 16) 春名 茜, 富岡洋海, 大竹洋介, 他：胸囲結核10例の臨床的検討。結核。2005；80：69-74.
- 17) 中出雅治, 谷口哲郎, 阪井宏彰, 他：胸囲結核に対する外科的療法の検討。日胸外会誌。1996；44：1070-1074.
- 18) Kim YT, Han KN, Kang CH, et al.: Complete resection in mandatory for tubercular cold abscess of the chest wall. Ann Thorac Surg. 2008；85：273-277.
- 19) Kuzucu A, Soysal O, Guen H: The role of surgery in chest wall tuberculosis. Inter Cardio Thor Surg. 2004；3：99-103.

Case Report

REACTIVATION OF TUBERCULOSIS PRESENTING WITH EMPYEMA
DUE TO ANTICANCER CHEMOTHERAPY FOR
DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

¹Tatsuya YUBA, ²Mayumi HATSUSE, ³Mai KODAMA, ¹Sayaka UDA,
¹Akihiro YOSHIMURA, and ¹Naoko KURISU

Abstract A 79-year-old man with a history of tuberculosis was found to have chronic empyema in the right lung and was diagnosed with malignant diffuse large-cell lymphoma (Ann Arbor stage IIE). After completion of one course of rituximab plus cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP) chemotherapy, the patient developed lung abscess and sepsis caused by *Streptococcus intermedius*. This condition was treated with antimicrobial agents, and chemotherapy was resumed. After the second course, the chemotherapy regimen was continued without prednisolone, and after administration of the third course, a chest wall mass was found in the right lung. An acid-fast bacillus smear test of the abscess aspirate was positive, and *Mycobacterium tuberculosis* was detected in a polymerase chain reaction assay, leading to a diagnosis of perithoracic tuberculosis. Chemotherapy for the lymphoma was discontinued, and treatment with four oral antitubercular agents was started. This treatment led to remission of perithoracic tuberculosis. In Japan,

tuberculous scar and chronic empyema are relatively common findings, and relapse of tuberculosis should always be considered for patients with these findings during chemotherapy and immunosuppressive therapy.

Key words: Malignant lymphoma, R-CHOP chemotherapy, Rituximab, Recurrence of tuberculosis

¹Departments of Respiratory Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital, ²Internal Medicine, JCHO Kuramaguchi Medical Center, ³Department of Infectious Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

Correspondence to: Tatsuya Yuba, Departments of Respiratory Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital, 15-749 Honmachi, Higashiyama-ku, Kyoto-shi, Kyoto 605-0981 Japan.
(E-mail: tyb2001@gmail.com)