

膵病変を合併したと思われる肺結核の1例

¹佐野安希子 ¹西山 理 ¹佐野 博幸 ²吉田耕一郎
¹東田 有智

要旨：52歳，女性。心窩部痛と体重減少を主訴に受診。腹部造影CTにて膵体部に腫瘤を認め，膵臓の悪性腫瘍が疑われた。EUS-FNAを3回施行したが診断に至らず，膵体尾部切除術を施行，病理組織診断にて壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めた。Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌は証明されず，結核やサルコイドーシスが鑑別として考えられたが，腫瘤は完全に切除され，症状も改善していたため，経過観察となっていた。約4カ月後，膵性糖尿病に対してインスリン導入のため入院となった際に湿性咳嗽，発熱が出現。CTで両肺上葉に微細結節の集簇を認めた。気管支鏡検査を施行し，気管支洗浄液培養から結核菌陽性となった。抗結核薬4剤の治療を開始し，症状と画像所見の改善を認めた。初回検査時に診断が得られなかったが，後に肺結核の存在が判明したことにより，膵臓の病変は膵結核であったと考えられた。膵結核は稀な疾患であり，臨床所見や画像から診断することが困難であるため，病理学的，細菌学的確証が重要である。まず結核の可能性を疑って正確な診断アプローチを行うことが必要であり，それによって不要な外科的切除を避けることができる。

キーワード：肺外結核，膵結核，膵癌

はじめに

2015年の厚生労働省の統計によれば，結核の新規登録患者数は年間19,615人であり，初めて2万人を下回った。そのうち，肺結核は15,149人(77.2%)，肺外結核は4,466人(22.8%)であった。結核全体に占める肺外結核の割合は20%を超えているものの，結核患者の減少に伴って肺外結核は鑑別診断として挙がりにくくなっており，その結果，診断が遅れるケースが増えてきていると思われる。肺外結核は様々な臓器に起こるが，本邦では，結核性胸膜炎・膿胸の割合が最も多く(17.65%)，次にリンパ節結核の割合が多い(5.69%)。腹部結核は多くないが，その中で最もよくみられるものは腸結核1.43%，ついで，結核性腹膜炎1.06%とされている¹⁾。膵結核はきわめて低頻度であり，通常は免疫抑制状態下での粟粒結核の一部として起こることが多い²⁾。膵結核の症状には発熱・心窩部痛・体重減少などがあるが，非特異的な症状であることが多く，また，画像検査においても特

徴的所見に乏しいことから，膵癌，腫瘤形成性膵炎，膵嚢胞等と鑑別が困難であり，診断に難渋することが多い。今回われわれは，膵癌疑いにて膵臓切除術を受けたのち，数カ月後に肺結核の存在が判明したことにより，膵臓の病変が膵結核であったと診断された症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：52歳，女性。

主 訴：心窩部痛。

既往歴：特記事項なし。結核の既往なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：特に基礎疾患なし。2013年2月，心窩部痛にて近医受診。腹部造影CTにて膵体部に約6cmの境界不明瞭な低濃度の腫瘤と傍大動脈リンパ節腫大を認め(Fig. 1a)，膵癌疑いとして当院消化器内科に紹介となった。MR胆管膵管撮影(magnetic resonance cholangiopancreatography: MRCP)では，T1Wイメージで低信号，

¹近畿大学医学部内科学教室呼吸器・アレルギー内科部門，²近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

連絡先：佐野安希子，近畿大学医学部内科学教室呼吸器・アレルギー内科部門，〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2 (E-mail: sanoa@med.kindai.ac.jp)

(Received 26 May 2016/Accepted 8 Jul. 2016)

T2Wイメージで高信号を呈する辺縁不整な腫瘤と、主膵管と下部胆管の狭窄が認められた。超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) を3回施行したが、確定診断に至らず、2013年7月、膵癌の術前診断にて膵体尾部切除術を行った。膵臓と傍大動脈リンパ節の病理組織にて、ラ氏型巨細胞やリンパ球が浸潤した類上皮細胞肉芽腫を多数認めた。大きな病変では中心部に壊死を伴っていた (Fig. 1b)。結核やサルコイドーシスが鑑別として考えられたが、Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌は証明されず (結核菌群PCRや培養検査は行っていなかった)、腫瘤は完全に切除され、症状も改善していたため、経過観察となっていた。

約4カ月後、膵性糖尿病に対してインスリン導入のため当院内分泌・代謝内科に入院。入院経過中に湿性咳

嗽、発熱が出現し、胸部CTにて両肺上葉に小葉中心性微細結節の集簇を認めたため、当科紹介となった。

身体所見：身長161.0 cm、体重56.1 kg、BMI 21.6 kg/m²、体温37.6度、血圧113/70 mmHg、脈拍78回/分 (整)、呼吸数16回/分、SpO₂ 96% (室内気)。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。呼吸音清、心音整、腹部平坦・軟、心窩部に圧痛あり、腹部手術創あり、下腿浮腫なし。

検査所見 (Table)：白血球7600/ μ l (Neu 75.0%, Lym 11.5%), CRP 4.598 mg/dlと高CRP血症を認めた。また、空腹時血糖102 mg/dl、HbA1c 6.9%, T-SPOT®.TB (T-SPOT) は陰性であった。

画像所見：当科受診時の胸部単純X線 (Fig. 2b) では、右中肺野に斑状影、左上肺野に小粒状影を認めた。胸腹

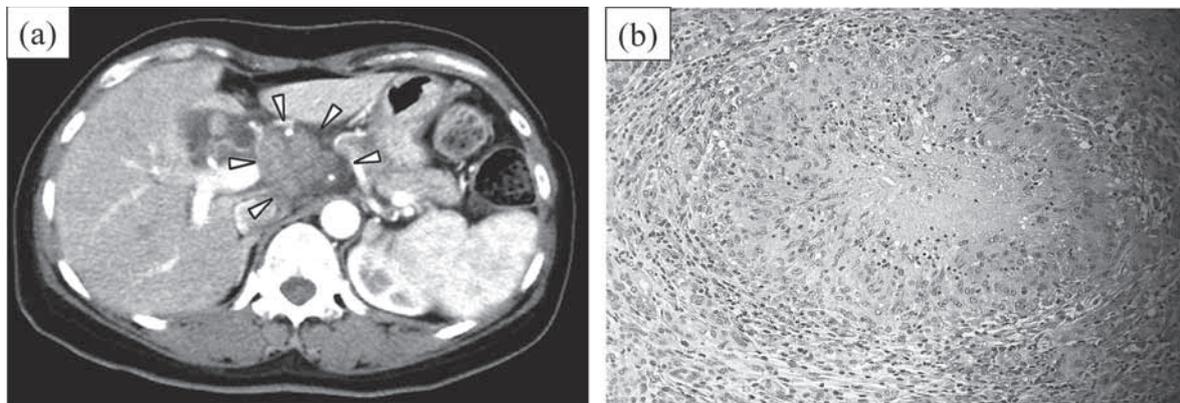


Fig. 1 (a) Preoperative abdominal contrast-enhanced computed tomography revealed a low-density mass in the body of the pancreas with para-aortic lymphadenopathy. (b) Histopathological examination of the resected pancreatic mass showed epithelioid cell granuloma with central necrosis surrounded by lymphocytes (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$).

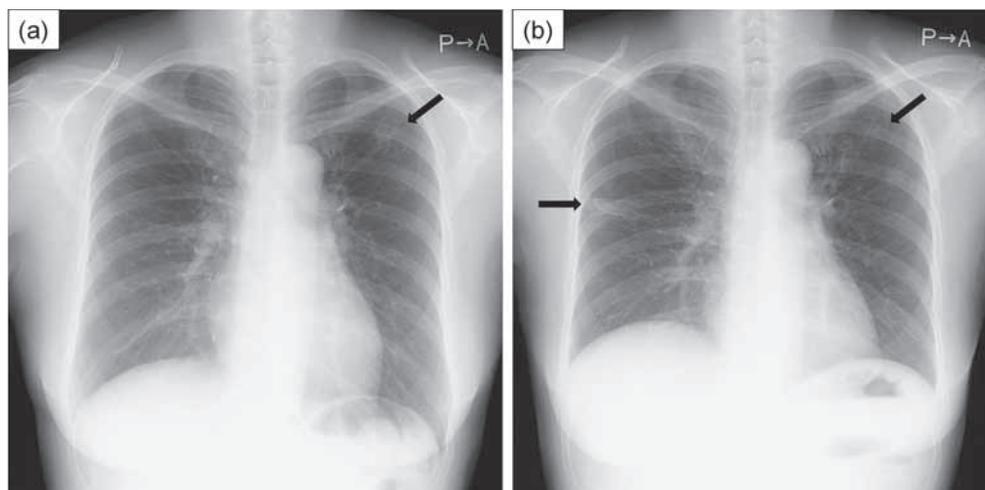


Fig. 2 Chest X-ray images 5 months before (a) and at the time of admission (b). (a) showed trabecular shadow in the upper field of the left lung. (b) showed patchy shadows in the middle field of the right lung and small granular shadows in the upper field of the left lung.

部CT (Fig. 3) では、両肺上葉に多発小粒状影、少量の右胸水を認め、腹部において、少量の腹水と多発傍大動脈リンパ節腫大を認めた。

入院後経過：気管支鏡検査を施行した。右B³気管支より洗浄を行い、抗酸菌塗抹は陰性であったが、培養陽性、結核菌群抗原検査（キャピリアTB法）陽性であった。ここで膵臓手術前の胸部単純X線（当科受診約5カ月前）を参照すると（Fig. 2a）、左上肺野に索状影を認めており、この時点からの肺結核の存在が疑われた。従って、膵臓の病理組織で壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めていたことと合わせて考えると、膵臓の病変は、肺結核に併存する膵結核であったと考えられた。

4剤による標準治療（イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド）を開始した。これにより、微熱や咳嗽、倦怠感などの自覚症状は改善し、画像上、肺野陰影、胸腹水、腹部リンパ節の腫大も改善した（治療開始6カ月後：Fig. 4）。薬剤感受性は、全ての抗

Table Laboratory data on admission

[Hematology]		HIV Ag-Ab	negative
RBC	$4.52 \times 10^6 / \mu l$	T-SPOT®.TB	negative
Hb	10.0 g/dl		
Ht	32.3 %	[Biochemistry]	
Plt	$62.5 \times 10^4 / \mu l$	TP	8.1 mg/dl
WBC	7600 / μl	alb	3.5 mg/dl
Neu	75.0 %	AST	19 IU/l
Lym	11.5 %	ALT	5 IU/l
Mono	12.5 %	LDH	225 IU/l
Eos	1.0 %	ALP	176 IU/l
Baso	0.0 %	Amy	54 IU/l
		T.bil	0.5 mg/dl
[Serology]		BUN	15 mg/dl
CRP	4.598 mg/dl	Cr	0.65 mg/dl
IgG	2049 mg/dl	Na	136 mEq/l
IgA	506 mg/dl	K	4.7 mEq/l
IgM	66 mg/dl	Cl	99 mEq/l
ACE	17.2 IU/l	Glu	102 mg/dl
CEA	0.7 pg/ml	HbA1c	6.9 %
CA19-9	7.1 U/ml		

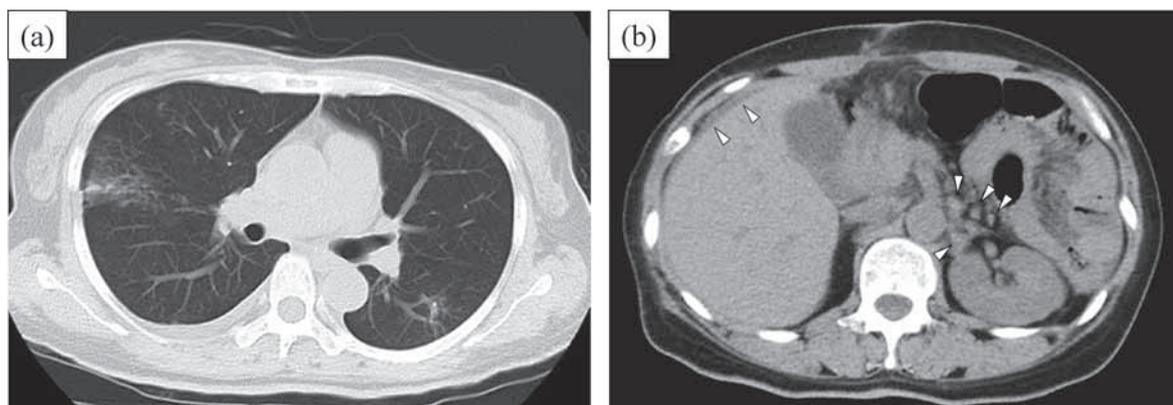


Fig. 3 Chest and abdominal computed tomography images on admission. (a) Chest computed tomography showed multiple granular shadows in both upper lobes with a small volume of right pleural effusion. (b) Abdominal computed tomography showed multiple enlarged para-aortic lymph nodes with a small volume of ascitic fluid.

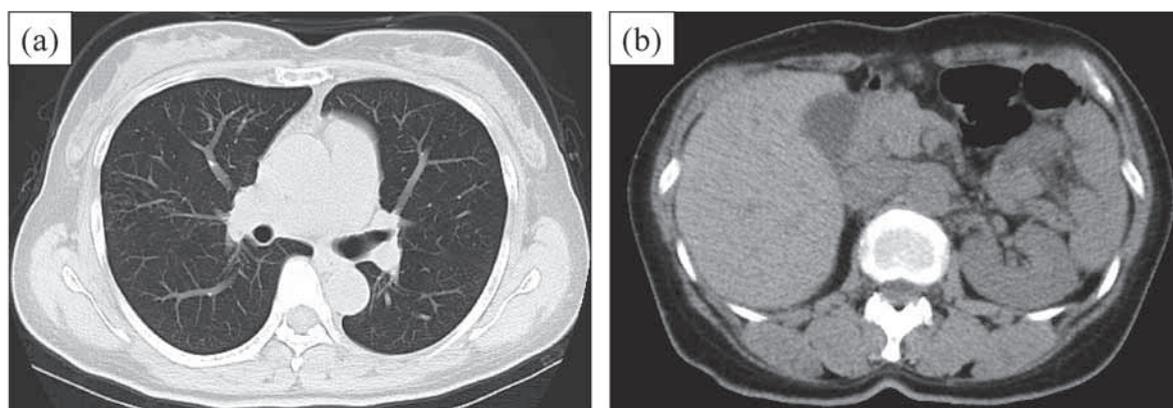


Fig. 4 Chest and abdominal computed tomography images after anti-tuberculosis chemotherapy. (a) showed that nodular opacities in the lung fields and pleural effusion had disappeared. (b) showed that para-aortic lymph nodes enlargement and ascites retention had improved.

結核薬に対して感受性であった。6カ月で治療終了し、その後も病状再燃は認めていない。

考 察

膵結核はきわめて低頻度である。臨床所見や画像上、膵癌との鑑別が困難であることから、膵癌と術前診断されていた外科切除標本の病理組織診断で偶然に結核と判明することがある³⁾。膵癌のほか、膵嚢胞性腫瘍、慢性膵炎、自己免疫性膵炎などと鑑別が難しいこともある。膵結核は男性に多いとされ、発症年齢は報告によって様々であるが、比較的若年(40~50代)での罹患が多い。臨床症状は多様であり、腹痛、食思不振、体重減少、発熱と寝汗、胆汁鬱滞による黄疸、腹部腫瘍などが起こりうる。膵臓以外の病変、特に胸部単純写真での異常の発見は、膵病変が結核症の一部であることを示す手がかりとなるが、併存する肺活動性病変の存在は、50%程度までと報告されている⁴⁾。

Xiaらは、次のような所見があれば結核を疑うべきであるとして、膵結核に特徴的な臨床所見を述べている。①若年者である、②結核の既往がある、または結核流行地域出身である、③上腹部痛、発熱、体重減少の臨床所見がある、④超音波やCT検査で膵腫瘍と周囲リンパ節の腫脹がある⁵⁾。また、膵結核の発症様式は以下のような経路が考えられている。①粟粒結核の一部として起こる血行性散布、②未知の部位からの血行性・リンパ行性進展、③近接臓器からの直接進展、の3つである⁶⁾。このうち、潜在する肺病変からの血行性、リンパ行性進展が最も多いといわれている⁴⁾。本症例は、肺の活動性結核の存在が後に判明したことから、結核菌が血行性に膵臓に波及し、その後周囲リンパ節にも進展したと考えられた。

膵癌と膵結核を明確に区別する画像所見はない。膵結核の病変は、膵頭部・体部に最も頻度が高く、CTでは、低濃度の腫瘍として描出され、56%の症例で石灰化を伴う。随伴所見として、造影CTで周囲リング状に増強されたリンパ節を認めることがある⁷⁾。MRIでは、T1Wイメージにおいて低~等信号、T2Wイメージにおいて不均一な高信号を呈する⁸⁾。FDG-PET検査は、結核を含む抗酸菌症において偽陽性となることが知られており、結核の存在診断の一助となる可能性は示唆されているが⁹⁾、その所見は、膵癌と類似しているため、悪性との鑑別には有用でないかもしれない。内視鏡的逆行性胆道膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)では、主膵管の変位・狭窄などが認められることがある一方、病変が膵頭部に存在する場合でも、膵癌の所見とは異なって膵管は正常である例も多く報告されている⁸⁾。また、ERCPによる胆汁検体採取は抗酸菌の同定にも役

立つ。EUSでは境界の明瞭な低エコー病変が認められ、悪性との鑑別は困難であるとされている。悪性を示唆する所見と考えられていた脈管侵襲は、膵結核でも起こりうることを示されている¹⁰⁾。

膵腫瘍を呈する患者について膵結核は鑑別診断の一つとして心にとめておくべきであるが、膵癌が膵結核の主たる鑑別診断であることから、手術可能な膵癌の外科的切除を遅らせるべきではなく、癌であった場合の播種の危険を避けるため、EUS-FNAが望ましいアプローチであると考えられている⁴⁾。肉芽腫は最もよく認められる所見であり、症例の50%以上において証明される。抗酸菌塗抹は外科検体においても限られた数でしか陽性にならないが、EUS-FNAで得られた検体を用いると、47%の症例で陽性所見が得られ、さらにTB-PCR法を用いた場合、43~80%の患者で陽性が得られたという報告がある⁴⁾。本例ではEUS-FNAを3回行い、軽度異型を示す細胞やリンパ球を中心とする炎症細胞の浸潤、壊死が認められていたが、確定診断は得られなかった。抗酸菌の塗抹は陰性であったが、培養検査、TB-PCR検査は行っておらず、行うべきであったと考える。

インターフェロン γ 遊離試験(IGRA)の一つであるT-SPOTは、肺結核、肺外結核どちらに対しても優れた感度をもつとされる。T-SPOTの感度を検討したメタアナリシスによると、Dielらの報告では感度87.5%¹¹⁾であり、その後の報告でも、肺結核で88%、肺外結核で90%であった¹²⁾。IGRAの偽陰性に影響を及ぼす因子に関しては、QFTで検討した報告が多く、高齢、BMI低値(BMI<16 kg/m²)、HIV合併、免疫抑制治療、末梢血リンパ球減少、CD4陽性リンパ球数減少などが偽陰性に関連する因子として報告されている¹³⁾。T-SPOTの偽陰性について検討したPanらの報告では、肺結核における偽陰性は8.7%、肺外結核における偽陰性は13.1%であり、高齢が関連する因子であった¹⁴⁾。また、Liaoら¹⁵⁾は高齢とステロイド使用が偽陰性に関連する因子であったと報告している。本例においては、当科初診時のT-SPOTは陰性であったが、結核治療開始約6カ月後に再度測定したところ、今度は陽性であった。この患者は膵性糖尿病であるが、糖尿病ではIGRAの診断特性は影響を受けないとされている¹⁶⁾。結核の感染後に、未治療の自然経過でIGRAが陰転化することがあると報告されており¹⁷⁾、本例ではこれに当てはまる可能性はあるが、結核治療開始後に陽転化していた理由については不明である。T-SPOTを活動性結核に対する補助診断として使用する際には、常に偽陰性が存在しうることを理解したうえで検査結果を評価する必要があると考えられた。

膵結核の治療に関しては、様々な研究において6~12カ月の標準的な抗結核治療による良好な治療成功率が報

告されている。適切な追跡期間や間隔は明らかではないが、個々の患者の臨床データや画像所見の改善に基づいて決定されるべきである⁴⁾。本例では膵性糖尿病があったが、食事療法のみで血糖コントロールは良好となり、糖尿病に対する投薬も最終的に不必要な状態となった。よって、6カ月間の抗結核治療を行い、治療後の経過も良好であった。

結 語

膵結核は稀な疾患であり、臨床所見や画像上、膵癌との鑑別が困難である。悪性腫瘍が疑われても、腫瘍マーカー陰性例、典型的な画像を呈さない症例、結核の既往のある症例などでは、本疾患を念頭において診断をすすめるべきであると思われる。潜在する肺病変の検索も重要である。まず結核の可能性を疑うことが大事で、診断が遅れるのは結核を疑わないためであることが多い。早期に診断されれば、膵結核は予後良好であり、不要な外科的切除を避けることができる。

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

- 「結核の統計2015」. 公益財団法人結核予防会, 東京, 2015.
- Zacharia GS, Antony R, Kolassery S, et al.: Isolated pancreatic tuberculosis masquerading as pancreatic cancer. *Gastroenterol Rep.* 2014 ; 2 : 154-157.
- Tan KK, Chen K, Liau KH, et al.: Pancreatic tuberculosis mimicking pancreatic carcinoma: series of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 21 : 1317-19.
- Sharma V, Rana SS, Kumar A, et al.: Pancreatic tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 ; 31 : 310-318.
- Xia F, Poon RT, Wang SG, et al.: Tuberculosis of pancreas and peripancreatic lymph nodes in immunocompetent patients: experience from China. *World J Gastroenterol.* 2003 ; 9 : 1361-1364.
- Baraboutis I, Skoutelis A: Isolated tuberculosis of the pancreas. *JOP.* 2004 ; 5 : 155-158.
- Lee WK, Van Tonder F, Tartaglia CJ, et al.: CT appearances of abdominal tuberculosis. *Clin Radiol.* 2012 ; 67 : 596-604.
- Nagar AM, Raut AA, Morani AC, et al.: Pancreatic tuberculosis: a clinical and imaging review of 32 cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2009 ; 33 : 136-141.
- 高倉裕樹, 砂田幸一, 清水邦彦: PETを契機に発見された結核性収縮性心膜炎. *結核.* 2016 ; 91 : 65-68
- Rana SS, Sharma V, Sampath S, et al.: Vascular invasion does not discriminate between pancreatic tuberculosis and pancreatic malignancy: a case series. *Ann Gastroenterol.* 2014 ; 27 : 395-398.
- Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence-based comparison of commercial interferon- γ release assays for detecting active TB. *Chest.* 2010 ; 137 : 952-968.
- Fan L, Chen Z, Hao XH, et al.: Interferon- γ release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012 ; 65 : 456-466.
- 根本健司, 大石修司, 田口真人, 他: 活動性結核に対するT-Cell *Xtend*®使用下Tスポット®*TB*の当院実地臨床における有用性. *結核.* 2016 ; 91 : 445-449.
- Pan L, Jia H, Liu F, et al.: Risk factors for false-negative T-SPOT.*TB* assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB. *J Infect.* 2015 ; 70 : 367-380.
- Liao CH, Lai CC, Tan CK, et al.: False-negative results by enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma among patients with culture-confirmed tuberculosis. *J Infect.* 2009 ; 59 : 421-423.
- Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, et al.: Sensitivity of interferon- γ release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 179-184.
- Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Warning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1021-1025.

Case Report

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH PANCREATIC LESION

¹Akiko SANO, ¹Osamu NISHIYAMA, ¹Hiroyuki SANO, ²Koichiro YOSHIDA,
and ¹Yuji TOHDA

Abstract A 52-year-old woman was referred to our hospital presenting with epigastric pain and weight loss. A contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) scan showed a low-density mass in the body of the pancreas, indicative of a malignancy. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreatic mass was performed three times and showed no specific findings. A distal pancreatectomy was performed, and a pathological examination revealed epithelioid cell granulomas and necrosis. Ziehl-Neelsen staining did not reveal acid-fast bacilli in the pancreatic mass. A diagnosis of tuberculosis or sarcoidosis of the pancreas was considered; however, the patient chose to undergo a follow-up examination without therapeutic intervention because the pancreatic mass had been removed completely and she had recovered well.

Four months after the operation, the patient was readmitted to our hospital for insulin therapy for pancreatic diabetes. She presented with a fever and a productive cough, and a chest CT scan showed multiple nodules in both upper lobes. A bronchoscopy was performed and bronchoalveolar lavage fluid cultures for *Mycobacterium tuberculosis* were positive. The patient received antitubercular quadri-therapy and showed symptomatic and radiologic improvement.

At the initial examination, we had been unable to establish the correct diagnosis; however, the detection of pulmonary lesions led to the time-delayed diagnosis of pancreatic tuberculosis. Owing to its rarity, it is difficult to diagnose pancreatic tuberculosis using clinical symptoms and radiological imaging modalities; thus, pathologic and bacteriologic confirmation is essential. To avoid performing an unnecessary laparotomy in patients with pancreatic tuberculosis, increased vigilance and an accurate diagnostic approach are required.

Key words: Extrapulmonary tuberculosis, Pancreatic tuberculosis, Pancreatic cancer

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University Faculty of Medicine, ²Department of Medical Safety Administration, Division of Infection Control and Prevention, Kindai University Hospital

Correspondence to: Akiko Sano, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University Faculty of Medicine, 377-2, Ohnohigashi, Osakasayama-shi, Osaka 589-8511 Japan. (E-mail: sanoa@med.kindai.ac.jp)