

## 両側性結核性胸膜炎治療中に胸腹部結核腫をきたした1例

<sup>1</sup>岡山 雄亮    <sup>1</sup>木下 隆    <sup>1</sup>外山 貴之    <sup>1</sup>今村 陽平  
<sup>1</sup>富永 正樹    <sup>2</sup>高田 昇平    <sup>1</sup>星野 友昭    <sup>1</sup>川山 智隆

**要旨：**抗結核化学療法後に発症する初期悪化は免疫再構築反応と理解され、結核腫への進展はそのひとつの病態と考えられている。結核の既往や家族歴がない元来健康な37歳の女性が持続する発熱と乾性咳嗽のため来院した。胸部X線で両側胸水のために入院となった。喀痰や胸水からは結核菌は証明されなかったが、両側胸水はリンパ球優位の滲出液で、アデノシンデアミナーゼが高値（左右それぞれ77.5 IU/Lと73.2 IU/L）であり、血中結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン- $\gamma$ 測定陽性であった。両側性結核性胸膜炎が疑われ、ピラジナミドを含むリファンピシン、イソニアジドおよびエタンブトールの4剤併用抗結核化学療法導入後に一旦退院した。導入1カ月後に症状の悪化と共に胸部CTで新たに右胸腹膜側の異常を認め、再入院となった。遺伝子増幅法によって結核菌群DNAが右腹膜腫穿刺液から検出されたことで右胸腹膜結核腫と診断した。治療強化から1年4カ月後に右胸腹膜結核腫は消失した。両側性結核性胸膜炎に対して抗結核化学療法導入1カ月後に右胸膜結核腫から右腹膜結核腫へ進展し、初期悪化と病像進展との鑑別に苦慮した1例を報告する。

**キーワード：**両側性結核性胸膜炎、腹膜結核腫、胸膜結核腫、初期悪化

### はじめに

初期悪化とは、リファンピシン (R) を含む強力な抗結核化学療法開始後1~3カ月以内に認められる一時的な画像所見の悪化を指すが、一般的に薬剤を変更することなく臨床的に改善するとされる<sup>1)~3)</sup>。その現象は免疫再構築反応 (Paradoxical reaction) と理解され、結核菌と宿主との免疫反応のひとつと考えられている<sup>1)</sup>。初期悪化の頻度は3%から14%とされ、その病型として、肺内病変の拡大、胸膜炎、リンパ節腫大や肺内結核腫などが報告されている<sup>4)5)</sup>。しかし、結核菌が証明されないことが多い肺外結核における初期悪化では、薬剤耐性菌の可能性、あるいは結核菌以外の感染の重複などとの鑑別が困難である。今回われわれは、両側性結核性胸膜炎に対してピラジナミド (Z) を含む標準治療の導入1カ月後に右胸腹膜結核腫へ進展し、初期悪化と病像進展との鑑別を要した比較的にまれな1例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：37歳，女性。

主 訴：発熱，乾性咳嗽。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

喫煙歴：なし。飲酒歴：ビール750 ml/日。

アレルギー歴：なし。

現病歴：元来健康で結核感染者との接触歴はなかった。BCGワクチン接種歴は確認できたが、その後のツベルクリン反応の結果は不明であった。20XX年1月中旬より約3カ月続く38度台の発熱と乾性咳嗽を主訴に近医を受診した。一般抗菌薬 (cefcape pivoxil) を投与されたが、症状の改善がなく、両側胸水を指摘され5月上旬に紹介入院となった。

経 過：入院時身体所見：身長165 cm，体重45 kg，血圧92/74 mmHg，脈拍96回/分，整，呼吸数20回/分，体温36℃。

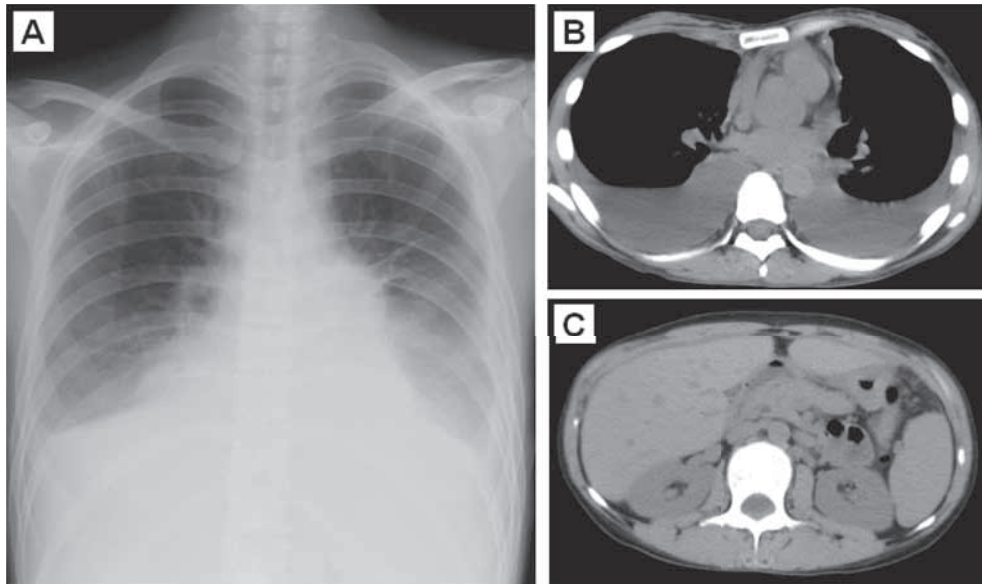
<sup>1</sup>久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門，  
<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科

連絡先：木下 隆，久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・  
 膠原病内科部門，〒830-0011 福岡県久留米市旭町67  
 (E-mail: tkino@med.kurume-u.ac.jp)

(Received 5 Mar. 2018/Accepted 4 Sep. 2018)

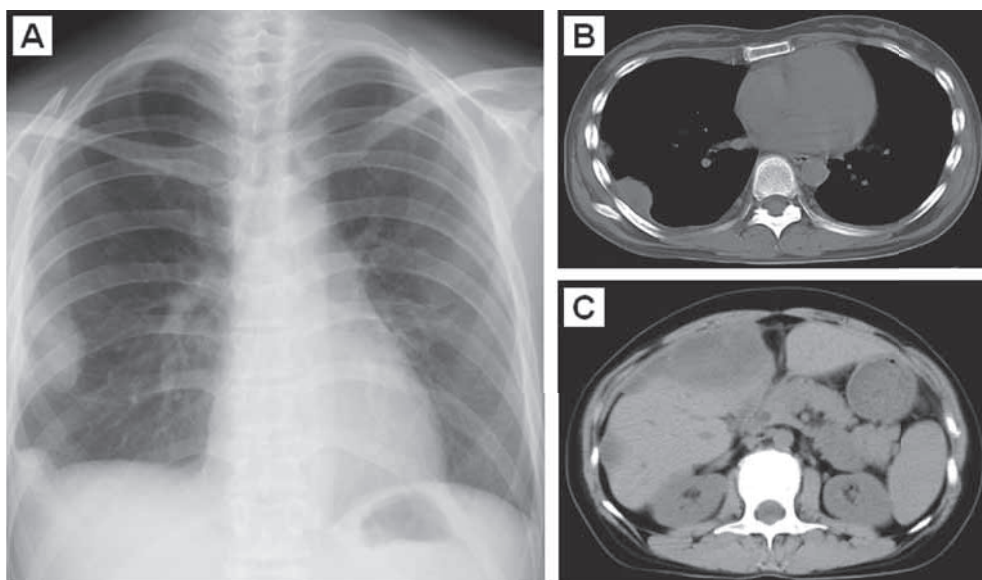
入院時胸部X線 (Fig. 1A) では両側肋骨横隔膜角が鈍で、心拡大を認めた。胸腹部CT (Fig. 1Bと1C) で両側胸水と少量の心嚢液貯留があり、腹部には異常がなかった。末梢白血球数 (WBC)  $5,900/\mu\text{L}$ , C反応蛋白 (CRP)  $3.2\text{ mg/dL}$ であった。喀痰および胃液の抗酸菌塗抹検査は陰性であったが、血中結核菌特異蛋白刺激性遊

離インターフェロン- $\gamma$ 測定 (IGRA) [QuantiFERON® TB-2G, (QFT-2G)] 陽性 (ESAT-6:  $1.03\text{ IU/mL}$ , CFP-10:  $0.10$ 未満  $\text{IU/mL}$ )であった。胸水は左右ともに滲出性 [総細胞数 (リンパ球分画), 左  $2,741\text{ cells/mL}$  (49%) と右  $1,388\text{ cells/mL}$  (86%)] で、胸水中アデノシンデアミナーゼ (ADA) 値はそれぞれ  $77.5\text{ IU/L}$ と  $73.2\text{ IU/L}$ であった。



**Fig. 1** Chest X-ray and chest and abdominal CT on initial admission

A) Chest X-ray revealed radiolucency in bilateral lower lung fields, bilateral dull costophrenic angles and an enlargement of cardiac silhouette. B) Chest CT scan showed bilateral pleural and pericardial effusions. C) Abdominal CT scan did not show any abnormal shadows.



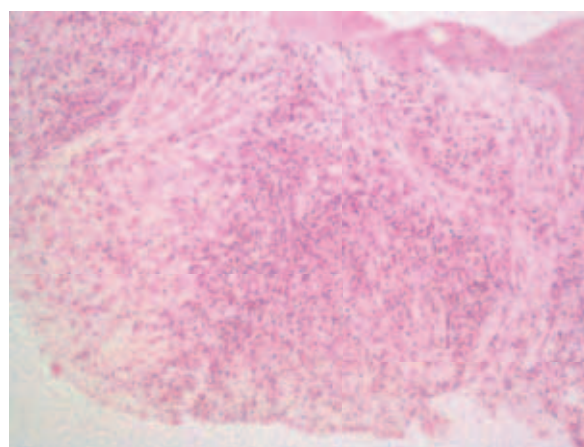
**Fig. 2** Chest X-ray and chest and abdominal CT one month after anti-tuberculosis chemotherapy on second admission

A) Chest X-ray revealed irregular opacities on right middle-lower chest walls and the right dull costophrenic angle appeared again. The left lung field was clear. B) Chest CT scan showed several oval opacities with extrapleural sign. C) Abdominal CT scan show multiple abnormal opacities on surface of liver in right abdominal and subphrenic spaces.

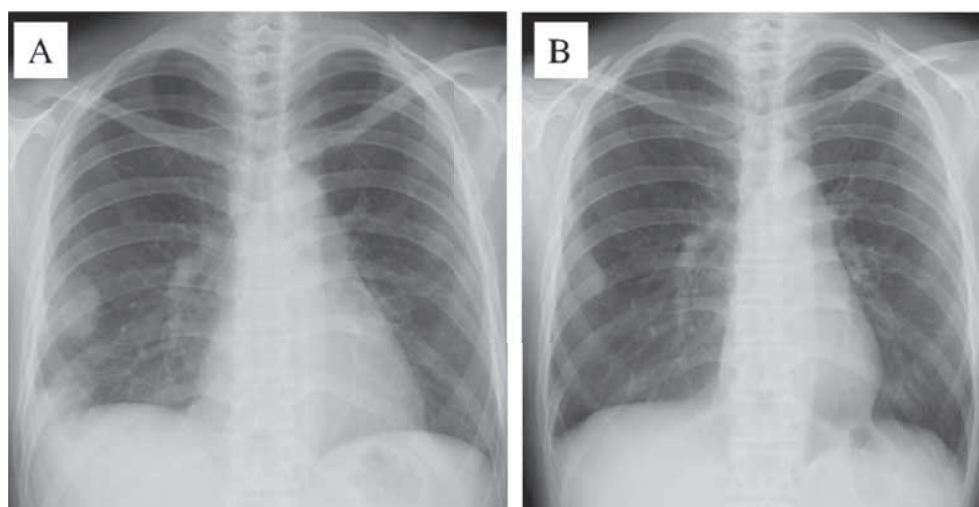
胸水中の抗酸菌塗抹・培養は陰性、結核菌群 PCR もすべて陰性であった。同年5月14日呼吸困難を伴う急速な左胸水貯留に対して一時的なドレナージを行い、同時にイソニアジド (H) 300 mg/日, R: 450 mg/日, エタンブトール (E) 750 mg/日および Z: 1 g/日の4剤併用化学療法を開始した。ただし, Zは, 前医より肝酵素の軽度上昇を認めていたので正常値に改善後の27日から開始した。その後, Z追加開始5日目より発熱をきたしたため, 薬剤熱を疑って Zを中止したところ発熱は認めなくなった。3剤併用療法 (HRE) を継続したまま胸水の消失および CRP < 0.4 mg/dL を確認し, 同月29日に退院となった。

しかしながら, 同年6月17日右胸部違和感と発熱および胸部 X線写真 (Fig. 2A) で, 右胸部外側胸膜直下と右肋骨横隔膜角部の新たな異常陰影のため再入院になった。胸腹部 CT (Fig. 2B と 2C) で, 右肋骨弓裏面から横隔膜前方に連続性の腫瘍病変を認めた。再入院時検査所見では, WBC 6,400/ $\mu$ L と CRP 9.26 mg/dL であった。右腹膜腫に対して経皮的超音波ガイド下針生検から得られた組織 (ヘマトキシリン・エオジン染色) では, 腹膜の線維化および炎症細胞浸潤を伴う肉芽組織を認めた。肉芽腫, 乾酪壊死また抗酸菌は確認されなかったが (Fig. 3), 核酸増幅法で結核菌群陽性であった。結核菌培養は陰性であった。また, 液体成分は回収されなかった。化学療法に関しては, HRE にストレプトマイシン (S, 0.75 g/日) の週3回の筋肉注射とレボフロキサシン (L, 400 mg/日) の内服を追加して退院とした。追加直後より S投与日のみ高熱を認めたため, 治療期間は1カ月で中止とした。また, 化学療法開始12週後 (2回目の退院後) の外来採

血にて肝酵素の軽度上昇, 血小板減少および継続する月経不順のため, 薬剤による副作用と考え, H, R も中止とした。しかし, 化学療法開始13週後の検査にて血沈の再上昇と胸部 X線写真上, 右胸部外側胸膜直下の病変の増大傾向を認め, Rを再開した。さらに R再開4週後に Hも再開とした。その後は軽度の血小板減少は認められたものの許容範囲であり, HRELにて経過観察をした。治療継続9カ月にもかかわらず, 採血所見では CRP 2.11 mg/dL と軽度高値であり, 胸部単純 X線写真でも縮小傾向は得られなかった (Fig. 4A)。そのため, HIVなどの基礎疾患も疑われたため, HIV抗体検査を施行したが陰性であった。その後も, HRELによる治療を継続し, 炎症反応およ



**Fig. 3** The tissue obtained from the right abdominal tumor lesion by the echo-guided fine needle biopsy. The tissue by the hematoxylin-eosin staining revealed granulation tissues with inflammatory cells and partly fibrosis without caseating granulomatous changes.



**Fig. 4** Chest X-ray after anti-tuberculosis chemotherapy  
A) Chest X-ray revealed irregular opacities on right middle-lower chest walls and these findings were increased nine months after anti-tuberculosis chemotherapy. B) Chest X-ray revealed irregular opacities on right middle-lower chest walls and the right dull costophrenic angle disappeared.

**Table** Summary of 7 Japanese cases previously reported and our case of chest and abdominal tuberculoma as paradoxical reaction

Year	First author	Age	Gender	Diagnosis of tuberculosis diseases (sites)	Initial anti-tuberculosis chemotherapy	Periods until paradoxical reaction after chemotherapy, months	Sites of paradoxical reaction	Reference No.
Our case	Okayama	37	Female	Pleurisy (bilateral)	HREZ	1	Right pleura to peritoneum	
2017	Yamada	40	Female	Pulmonary (bilateral)	HREZ	2	Right subdiaphragma	13
2013	Haranaga	61	Female	Pleurisy (right)	HREZ	2	Right pleura	9
2011	Okamoto	27	Female	Pulmonary (right)	HREZ	3	Right pleura	10
2010	Nishio	24	Male	Pleurisy (right)	HREZ	3	Right pleura	11
2006	Fujino	28	Male	Pleurisy (left)	HRE	2	Left pleura	12
2006	Fujino	26	Female	Pulmonary (left) and pleurisy (right)	HREZ	2	Right pleura	12
2014	Sekiya	21	Male	Pleurisy (right)	HREZ	1	Left pleura	8

H, isoniazid; R, rifampicin; E, ethambutol; Z, pyrazinamide

び症状が消失し腫瘍が縮小するまで (Fig. 4B) 1年4カ月の継続治療を要し、治療終了後3年間再発は認めない。

## 考 察

今回われわれは、両側性結核性胸膜炎の治療経過中に出現した右側胸膜から連続した腹膜結核腫例を経験した。本症例は、画像所見からは胸膜炎から腹膜炎への進展として、液体成分の再貯留を疑っていた。しかし生検の結果から結核腫への進展であったと診断した。結核治療中に一時的に出現する胸腹膜の結核腫は初期悪化の一群と捉えられている<sup>6)</sup>。結核性胸膜炎治療中に胸膜結核腫の発症頻度は約11%と比較的に多い<sup>7)~12)</sup>。しかしながら、本症例のように腹膜にまで進展する症例はきわめてまれである<sup>13)</sup>。両側性胸膜炎から右片側性の胸腹膜腫への進展は、右上腹部に密集する前腹壁深部リンパ節群が関与する報告があり、今までの報告どおりであった<sup>14)~16)</sup>。両側性病変が腹膜進展の危険因子として関与したかは不明である<sup>17)</sup>。本邦における胸膜結核腫を伴う初期悪化の症例のまとめを示したが (Table), 腹膜まで進展した症例は本例のみであった<sup>8)~13)</sup>。本症例を含めた8症例中6症例に胸膜炎を有しており、胸膜結核腫の発症の危険因子としての胸膜炎は矛盾しないと考えられた。

初期悪化における宿主側の要因として、感染成立時の免疫力が低下しているときより、治療後の回復期に頻度や重症度が高くなることが知られている<sup>18)19)</sup>。本症例は37歳の比較的若い元来健康でBCGワクチン接触歴のある女性であった。初期悪化は強力な化学療法に起因するとされるが<sup>1)~3)</sup>、本邦における胸膜結核腫の大部分はZを含む4剤併用療法であった (Table)<sup>8)~13)</sup>。治療側の要因としてRよりRおよびZを含む標準療法が初期悪化の頻度や重症度を高めているかは不明で、今後、真の悪化か初期悪化かの鑑別が可能なバイオマーカーの探索や

これらの重症度に応じた治療戦略の研究が望まれる。

胸膜結核腫は、化学療法抵抗性、再発の危険性あるいは完治困難のため、まれに外科的アプローチを要することがある<sup>20)21)</sup>。本症例では初期悪化の可能性を考えていたが、培養菌が証明されていなかったため薬剤耐性も否定できず、標準を超えた多剤併用、長期治療を行い、胸腹膜結核腫は消失した。この経過が自然寛解であったのか、治療変更が功を奏したのかは不明である。結果として初期悪化と考えると長期治療の必要性はなかったかもしれないが、臨床の現場での判断は非常に困難であった。

今回、両側性結核性胸膜炎に対して抗結核化学療法開始1カ月後に胸膜結核腫から連続する腹膜結核腫を認め初期悪化と思われた1例を経験した。初期悪化としての胸膜から腹膜まで進展した結核腫の報告例はなく、治療方針を考慮するうえで貴重な症例と考え報告した。

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) 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: 803-9.
- 2) Smith H: Paradoxical response during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infe CT.* 1987; 15: 1-3.
- 3) 島村喜久治: RFPによる肺結核初回治療時にみられる初期悪化. *日胸.* 1979; 38: 944-949.
- 4) 佐藤 博, 大泉耕太郎, 宮本雅吉, 他: 強力化学療法に伴う胸部レ線像の悪化例について. *結核.* 1982; 57: 425-427.
- 5) 亀田和彦: 結核の悪化 初期悪化の検討. *結核.* 1982; 57: 548.
- 6) 力丸 徹, 川原正士, 市川洋一郎, 他: 結核性胸膜炎治療中に胸膜腫瘍の出現を認めた3症例. *結核.* 1991; 66:

- 101-107.
- 7) 鈴木恒雄, 豊田恵美子, 可部順三郎: 当院における過去3年間の胸膜結核腫の臨床的検討. 結核. 1994; 69: 345-350.
  - 8) 関谷充晃, 市川昌子, 村木慶子, 他: 結核性胸膜炎の治療開始後に浸潤影を認め, 気管支鏡検査で初期悪化が疑われた1例. 日呼吸誌. 2014; 3: 116-120.
  - 9) 原永修作, 平井 潤, 比嘉 太, 他: 結核性胸膜炎治療中に胸膜結核腫と肺内病変を呈した1例. 結核. 2013; 88: 735-738.
  - 10) 岡本裕子, 望月吉郎, 中原保治, 他: 肺結核治療中に肺内進展を認めた胸膜結核腫の1例. 結核. 2011; 86: 757-761.
  - 11) 西尾和三, 会田信治, 中野 泰, 他: 結核性胸膜炎加療中, 一過性に新たな肺内病変を認めた1例. 結核. 2010; 85: 667-671.
  - 12) 藤野通宏, 中野浩輔, 秋山也寸史, 他: 結核性胸膜炎の治療過程に肺内結核腫を伴った2例. 日内誌. 2006; 95: 140-142.
  - 13) 山田真紗美, 山川英晃, 吉田正宏, 他: 肺結核治療中初期悪化による結核性横隔膜下膿瘍の1例. 結核. 2017; 92: 35-39.
  - 14) 奥村権太, 小森山広幸, 坂本恒明, 他: 腹壁結核の1例. 日臨外会誌. 2002; 63: 1288-1291.
  - 15) 山村政一: 腹壁寒性膿瘍の統計的観察, 特にその発生機序について. 外科. 1975; 37: 760-763.
  - 16) 青柳安誠: 腹壁結核, 特に腹部腫瘍の鑑別特殊診断方法について. 日本外科宝函. 1927; 4: 79-86.
  - 17) 宮本潤子: 当科および関連施設で経験した結核性胸膜炎の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 509.
  - 18) Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ: HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol.* 2016; 38: 185-98.
  - 19) Jung JW, Shin JW, Kim JY, et al.: Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pleural tuberculosis. *Tohoku J Exp Med.* 2011; 223: 199-204.
  - 20) 工藤清孝, 宮武博之: 胸壁冷膿瘍の1例. 臨皮. 1997; 51: 717-719.
  - 21) 野中 誠, 門倉光隆, 谷尾 昇, 他: 結核性胸壁膿瘍の1治験例—その発生機転と治療に対する考察. 日胸疾患誌. 1993; 31: 1190-1194.

## Case Report

## A CASE OF BILATERAL TUBERCULOUS PLEURISY WITH DEVELOPMENT TO PLEURAL AND PERITONEAL TUBERCULOMA DURING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

<sup>1</sup>Yusuke OKAYAMA, <sup>1</sup>Takashi KINOSHITA, <sup>1</sup>Takayuki TOYAMA, <sup>1</sup>Youhei IMAMURA, <sup>1</sup>Masaki TOMINAGA, <sup>2</sup>Shohei TAKATA, <sup>1</sup>Tomoaki HOSHINO, and <sup>1</sup>Tomotaka KAWAYAMA

**Abstract** An initial aggravation after anti-tuberculosis chemotherapy is characterized as a paradoxical reaction, and a progressive tuberculoma is recognized as one of the initial aggravations.

A patient aged 37 years, female without history of tuberculosis and immunosuppressive diseases visited our clinic due to persistent fever and non-productive coughing. She was admitted due to bilateral pleural effusions. There was no evidence of tuberculosis antigens from sputum and pleural effusions. Bilateral tuberculous pleurisy was suspected, because of high levels of adenosine deaminase of both pleural effusions (right 73.2 IU/L and left 77.5 IU/L) and positive results in QuantiFERON®-GIT (ESAT-6: 1.03 IU/mL). She was discharged after interventions of anti-tuberculosis chemotherapy with pyrazinamide, rifampicin, isoniazid and ethambutol.

However, she was re-admitted due to new symptoms of right chest discomfort and abnormal shadows at right pleura on chest x-ray findings one month after the interventions. Diagnosis of right progressive chest and abdominal tuberculoma was made from the detections of tuberculosis DNA by polymerase chain reaction techniques from punctured flu-

ids of the abdominal shadows. The tuberculoma disappeared 1 year and 4 months after consolidated anti-tuberculosis chemotherapy. This case was, here, presented as a diagnostic difficulty that development to pleural and peritoneal tuberculoma one month after initiation anti-tuberculosis chemotherapy on bilateral tuberculous pleurisy might be considered as paradoxical reactions, which was different from progressive diseases.

**Key words:** Bilateral tuberculous pleurisy, Peritoneum tuberculoma, Pleural tuberculoma, Paradoxical response

<sup>1</sup>Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine; <sup>2</sup>National Hospital Organization Fukuoka-higashi Medical Center

Correspondence to: Takashi Kinoshita, Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-cho, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011 Japan.  
(E-mail: tkino@med.kurume-u.ac.jp)