

化学療法中に肝脾膿瘍の出現を認めた粟粒結核の1例

^{1,2}岡林 賢 ¹西尾 和三 ¹会田 信治 ¹中野 泰

要旨：症例は粟粒結核の27歳男性。前医にて200X年6月初旬抗結核薬4剤標準療法が開始されたが、9月中旬CTで肝および脾にspace-occupying lesion (SOL) が出現した。投薬継続およびSOL精査目的にて同10月下旬当院を受診した。全感受性菌で肺病変は改善傾向であったが、肝および脾病変は残存したため200X+1年2月下旬腹腔鏡下肝膿瘍切開ドレナージ術を施行した。膿瘍は、抗酸菌塗抹・培養はともに陰性であったが結核菌群ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 陽性であり、また病理組織学的にリンパ球や形質細胞浸潤を伴う肉芽腫性組織を認めたため、結核性肝膿瘍と確定診断した。脾病変も、臨床経過から肝同様に結核性膿瘍と考えられた。術後経過良好で抗結核薬を12カ月で終了した。その後腹部超音波検査では肝SOLは著明に縮小し脾SOLは消失した。本例でみられた結核性肝脾膿瘍は、粟粒結核の肝脾病変が初期悪化 (paradoxical response) をきたしたものであると思われるが、非常にまれであり、診断・治療に腹腔鏡下膿瘍切開ドレナージが有用と考えられた。

キーワード：初期悪化，結核性肝膿瘍，結核性脾膿瘍，粟粒結核，腹腔鏡下ドレナージ

はじめに

肝結核は病理組織学的に粟粒結核、胆管結核、孤立性肝結核に分類される¹⁾が、孤立性肝結核は比較的まれであるとされている²⁾。今回われわれは、抗結核薬開始3カ月後に、肝および脾に孤立性腫瘤影の出現を認め、腹腔鏡下肝膿瘍ドレナージ術にて結核性膿瘍と診断した1例を経験した。文献の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：27歳，男性。

主 訴：全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：肺結核の診断にて前医に入院し，200X年6月初旬よりisoniazid (INH)，rifampicin (RFP)，ethambutol (EB)，pyrazinamide (PZA) の4剤による治療が開始された。治療開始前のCTでは腹腔内臓器

に異常所見は認められなかった。抗結核薬の薬剤感受性は4剤全てに感受性が認められ，同9月下旬感染性が消失し退院した。しかし入院中の9月中旬に肺結核フォローアップ目的に胸部CTを撮影したところ，縦隔条件で肝および脾にspace-occupying lesion (SOL) を指摘されたため，外来継続投薬およびSOL精査目的にて同10月下旬当院を紹介されて受診した。

初診時現症：身長175 cm，体重67 kg。体温37.0℃。脈拍106回/分。血圧120/72 mmHg。口腔内正常。胸腹部打聴診上異常なし。浮腫なし。表在リンパ節触知せず。

初診時検査所見 (Table)：中等度の赤血球沈降速度の上昇と軽度のALP・CRPの上昇が認められた。

画像所見：前医入院時の胸部X線写真では両側上肺野優位の粒状影・浸潤影が認められた (Fig. 1-a) ことから，粟粒結核と判断した。当院初診時には抗結核薬投与5カ月で改善していた (Fig. 1-b)。腹部超音波所見では肝S₈に31×27 mmのやや内部不均一な類円形の腫瘤 (Fig. 2-a) および脾にも低エコー腫瘤が認められた (Fig. 2-b)。いずれもドップラーモードにて血流を認めなかつ

¹川崎市立井田病院呼吸器内科，²現：東京警察病院呼吸器科

連絡先：岡林 賢，東京警察病院呼吸器科，〒164-8541 東京都中野区中野4-22-1 (E-mail: k-okabayashi@jcom.home.ne.jp)
(Received 19 May 2015/Accepted 24 Aug. 2015)

た。腹部単純CTでも内部不均一な低吸収域を肝と脾に認めた (Fig. 2-c)。腹部単純MRIではT1強調画像でlow (Fig. 2-d), T2にて不均一なhigh density area (Fig. 2-e)が認められ、周囲に少量の液体貯留が認められた。以上より、肝と脾の腫瘍影はともに、画像上膿瘍であると強く考えられた。

経過：前医入院中の8月末にPZAが終了し、当院初診時にはINH, RFP, EBの3剤による抗結核薬の内服継続がされていた。肺病変は改善傾向であったが、腹部画像所見上、肝・脾病変は改善しなかったため、当院外科にコンサルテーションし、200X+1年2月下旬腹腔鏡下肝膿瘍切開ドレナージ術を施行した。ドレナージされた成分の弱拡大像 (Fig. 3-a) と強拡大像 (Fig. 3-b) の病理所見では、組織学的には多くは凝固壊死組織であったが、リンパ球や形質細胞浸潤を伴う肉芽や肉芽腫性組織

があり、ラングハンス氏型多核巨細胞も認められた。ドレナージ成分の抗酸菌塗抹は陰性であったが、結核菌群ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 陽性であった。以上より、本症例は粟粒結核および結核性肝膿瘍と確定診断した。なお、脾部分については、肝と同様の病変と考えたためドレナージ術は行わなかった。抗酸菌培養陰性であったため抗結核薬はEBが2月末に終了し、INHとRFPは内服開始1年後の5月末に終了した。腹部画像所見の経過も良好で、抗結核薬終了約半年後の11月の腹部超音波検査では、肝膿瘍は22×19 mmに縮小し、脾膿瘍は消失した。さらに内服終了2年後の200X+3年7月の腹部超音波検査では、肝膿瘍は16 mm×6 mmとさらに縮小し、脾膿瘍の再発も認めなかった。

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,200 / μ l	TP	7.9 g/dl	CRP	1.2 mg/dl
Neu	69.1 %	Alb	4.4 g/dl	HIV Ag-Ab	(-)
Lym	21.6 %	BUN	12.6 mg/dl		
Mon	6.5 %	Cr	0.5 mg/dl		
Eos	2.3 %	Na	143 mEq/l		
Bas	0.5 %	K	4.0 mEq/l	Sputum	
RBC	379×10 ⁴ / μ l	Cl	108 mEq/l	Acid-fast bacilli	
Hb	11.3 g/dl	Ca	10.1 mg/dl	Smear	(-)
Ht	34.5 %	T-Bil	0.5 mg/dl	Culture	(-)
Plt	18.4×10 ⁴ / μ l	AST	26 IU/l		
ESR	35 mm/h	ALT	26 IU/l		
		ALP	360 IU/l		
		LDH	161 IU/l		
		γ -GTP	47 IU/l		
		BS	110 mg/dl		

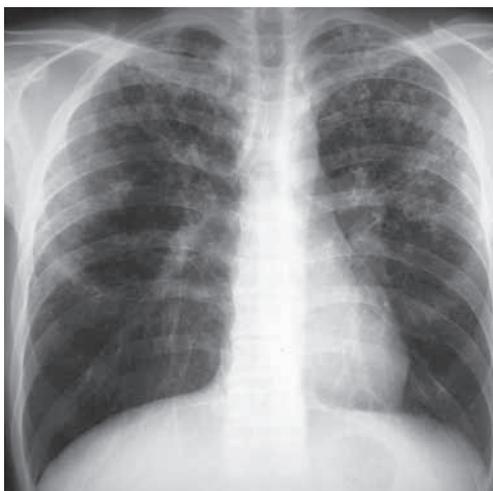


Fig. 1-a Chest radiograph at previous hospitalization shows small granular shadows and infiltration predominantly in the upper field of both lungs.

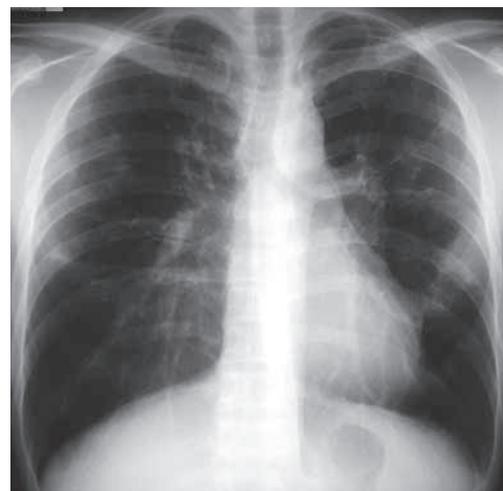


Fig. 1-b Chest radiograph at first examination shows improvement of shadows.

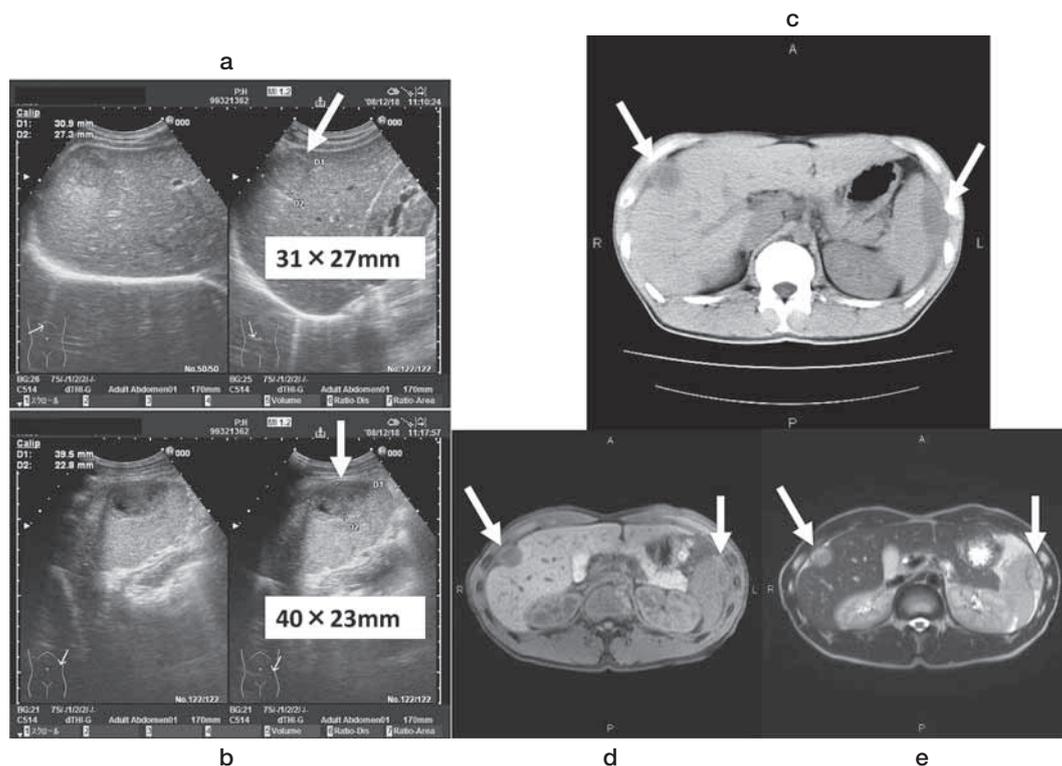


Fig. 2 Abdominal ultrasonogram shows a round, non-uniform mass in the S₈ area of the liver (a) and low-echoic lesion in the spleen (b). Computed tomography shows non-uniform, low-density lesions in the liver and spleen (c). Magnetic resonance imaging shows a low-density area in T1-weighted imaging (d) and a non-uniform high-density area in T2-weighted imaging (e).

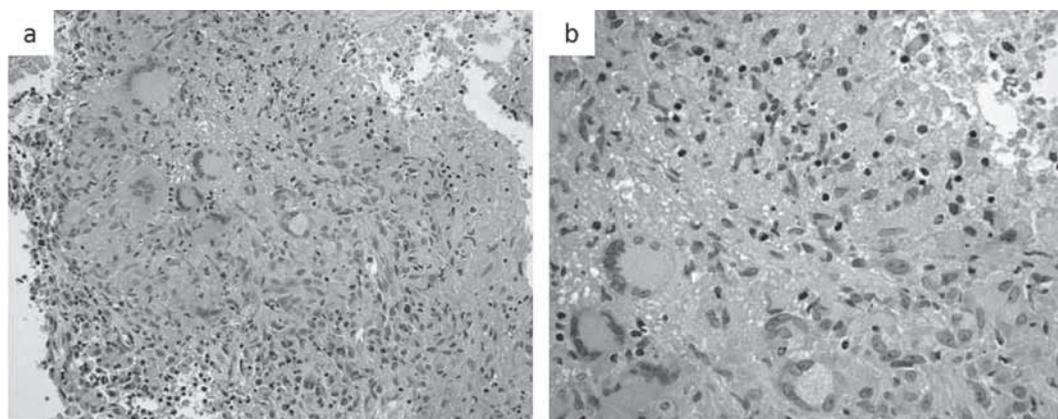


Fig. 3 Histopathological examination shows extensive solid necrotic tissues along with granuloma with infiltration of lymphocytes and plasma cells, and Langhans giant cells (hematoxylin-eosin stain, a: low power, b: high power).

考 察

肝結核症は、粟粒結核・胆管結核・孤立性肝結核の3型に分類される¹⁾が、ほとんどが粟粒結核であり、孤立性肝結核はまれである²⁾。

また、肺結核に結核性肝脾膿瘍を合併するのは非常にまれで、検索しえた範囲内では、本邦では住野らの報告³⁾、朽谷らの報告⁴⁾に次いで3例目となる。過去の2例とも

経皮的肝生検にて診断され、外科的切除やドレナージは施行されなかった。抗結核薬の内容は住野らの症例ではINH, RFP, ストレプトマイシン (SM) の3剤併用療法から開始したが副作用でRFPとSMは中止され、最終的にINH, EB, カナマイシン, エチオナミドで治癒したとされた。朽谷の症例ではINH, RFP, EB, PZAの4剤標準療法から開始し、結核性心内膜炎合併のため2カ月目から2カ月間プレドニゾロンも併用し、4カ月目から

INHとRFPの2剤投与に切り替え、計1年間で内服して治癒したとされる。本症例も4剤標準療法を開始し、INH・RFPの2剤に切り替え計1年間の加療を要したが、肺結核に肝脾結核を合併する場合には標準治療においても、患者の病状や経過によっては治療期間を適宜延長し、抗結核薬以外の治療も考慮すべきであると考えられた。

肝結核の感染経路に関しては、動脈血行性・門脈血行性・リンパ行性・胆管行性・他病巣からの直接拡大の5経路が考えられる³⁾。また、脾結核の感染経路に関しては、動脈血行性・リンパ行性・他病巣からの直接拡大の3経路が考えられる³⁾。本邦における肝脾結核症例は3症例が報告されている³⁾⁵⁾⁶⁾が、肝結核に関してはうち2例が門脈血行性³⁾⁵⁾、1例は動脈血行性⁶⁾であると推定されており、脾結核に関しては3例とも動脈血行性であると推定されている。本症例は画像上明らかな粟粒結核であることから、肝と脾に動脈血行性に病巣が形成されたと考えられた。

結核症におけるparadoxical response、いわゆる初期悪化とは、適切な抗結核薬開始より2週間から3カ月後、結核菌は減少または陰性化しているにもかかわらず、既存病変の増大や新規病変の出現が起こるとされ⁷⁾、具体的には肺浸潤影の増悪やリンパ節病変の増大、胸水貯留等を起こす⁸⁾。初期悪化を呈する頻度は報告により異なるが、15.4% (104例中16例)⁹⁾や16.4% (61例中10例)¹⁰⁾とする報告があり、決してまれな病態ではない。初期悪化の機序としては、抗結核治療により生じた死菌に対するアレルギー反応、治療開始から薬剤が奏効するまでの結核の増悪など諸説がある¹¹⁾。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が、低肺機能および全身状態不良症例では致死例も報告されている¹²⁾ため注意を要する。

本症例の結核性肝脾膿瘍出現が初期悪化を示唆する根拠としては、①治療開始時点では画像上認められなかったこと、②抗結核薬は内服されており、薬剤感受性も全感受性であったこと、③抗結核薬長期内服にて画像上改善したことが挙げられる。治療開始時点で画像上認められなかった点については、粟粒結核が背景にあり、血行性に結核菌が肝と脾に肉芽腫性病変をつくり、散在性に存在した結核病巣の一部が初期悪化によって膿瘍形成を生じたものと考えた。

本症例では結核治療中に胸部CT縦隔条件で偶発的に肝脾結核が判明した。治療開始時には画像的に明らかでなくとも結核菌が血行性に他臓器に散布されており、そ

れが治療中に顕在化してくる可能性があることを示唆している。従って粟粒結核においては、治療中でも他臓器の病変の有無には留意することが望ましく、さらには病変の部位・性状によってはドレナージなど抗結核薬以外の治療も併用する必要性があると考えここに報告した。

謝 辞

本症例について貴重なご助言を戴きました国立病院機構東京病院呼吸器内科 山根章先生に深謝致します。

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) Leader SA: Tuberculosis of the liver and gall-bladder with abscess formation: a review and case report. *Ann Intern Med.* 1952; 37: 594-606.
- 2) 新谷 康, 池田義和, 森 匡, 他: 結核性肝膿瘍, 横隔膜下膿瘍の1例. *日臨外会誌.* 2000; 61: 2799-2804.
- 3) 住野泰清, 菊池和義, 保坂公夫, 他: 限局性肝脾結核性膿瘍の1例. *日消誌.* 1984; 81: 267-271.
- 4) 朽谷四科子, 妹尾孝浩, 若杉 聡, 他: 結核菌PCR陽性により診断し, 保存的に加療した孤立性肝結核腫の1例. *日消誌.* 2013; 110: 669-678.
- 5) 三浦淳彦, 北浜秀一, 関 英幸, 他: 腹腔鏡で診断し, 肝, 脾膿瘍を合併した結核性腹膜炎の1例. *日消誌.* 1994; 91: 1451-1456.
- 6) 宮城裕人, 仲本 敦, 豊田和正, 他: 結核性肝脾腫瘍の1例. *感染症誌.* 1996; 70: 1116-1121.
- 7) 石井崇史, 松井芳憲, 長山直弘, 他: 結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例. *結核.* 2011; 86: 723-727.
- 8) Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Inf.* 1987; 15: 1-3.
- 9) Cheng VC, Yam WC, Woo PC, et al.: Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22: 597-602.
- 10) Al-Majed SA: Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med.* 1996; 90: 211-214.
- 11) 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.
- 12) 大村春孝, 加治木章, 永田忍彦, 他: 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. *結核.* 2011; 86: 509-514.

Case Report

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH HEPATOSPLENIC ABSCESSES APPEARING DURING ANTI-TUBERCULOUS TREATMENT^{1,2}Ken OKABAYASHI, ¹Kazumi NISHIO, ¹Shinji AIDA, and ¹Yasushi NAKANO

Abstract A 27-year-old man with a 4-month history of treatment for miliary tuberculosis at another hospital was admitted to our hospital for continued treatment. Computed tomography showed new lesions in the S₈ area of the liver and spleen, despite resolution of chest radiographic findings. Because these new lesions were still present after 8 months of treatment, we performed laparoscopic drainage of the liver abscess. Purulent material drained from the lesion revealed positive polymerase chain reaction results for *Mycobacterium tuberculosis*, and identification of granuloma with infiltrating lymphocytes and plasma cells confirmed the diagnosis of tubercular liver abscess. Pathological changes in the spleen over the clinical course were also regarded as representing tubercular abscess. Postoperative course was good, and tuberculosis treatment ended after 12 months. Tubercular liver abscess subsequently showed prominent reduction, and the tubercular splenic abscess disappeared on abdominal ultra-

sonography. Tubercular hepatosplenic abscesses appearing during tubercular treatment are rare. We report this valuable case in which laparoscopic drainage of a liver abscess proved useful for diagnosis and treatment.

Key words: Paradoxical response, Tubercular liver abscess, Tubercular splenic abscess, Miliary tuberculosis, Laparoscopic drainage

¹Department of Pulmonary Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital, ²Present : Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Police Hospital

Correspondence to: Ken Okabayashi, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Police Hospital, 4-22-1, Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8541 Japan.
(E-mail: k-okabayashi@jcom.home.ne.jp)