

症例報告

腫瘍影を呈した若年者肺結核症の1例

松浦 啓吾 河瀬 悠希 澤井 健之
 練合 一平 山添 雅己

A Young Case of Pulmonary Tuberculosis with Mass Lesion

Keigo MATSUURA, Yuki KAWASE, Takeyuki SAWAI
 Ippei NERIAI, Masami YAMAZOE

Key words : Pulmonary tuberculosis — Mass lesion

要 旨

症例は20歳代、ベトナム人女性。胸部CT上右S²に52ミリの腫瘍影と他肺葉に10ミリ以下の結節影を認めた。気管支鏡検査での擦過細胞診と組織診では悪性所見を認めず、抗酸菌塗抹検査も陰性であったため確定診断目的に胸腔鏡下手術を施行した。手術後6日目に気管支鏡検査で採取した生検組織の抗酸菌培養検査で結核菌を検出し肺結核の診断となった。肺結核を鑑別診断に挙げて気管支鏡検査を行う場合、迅速な診断に努める必要があるため、検体の核酸増幅法検査や液体培地を用いた抗酸菌培養検査を考慮すべきであったと考えられた。

はじめに

2019年の本邦における新登録結核患者数は14,460人、結核罹患率(人口10万対)は11.5と近隣アジア諸国に比べて低い水準にあり、欧米先進国の水準に年々近づいている。年齢階級別の新登録結核患者数において20~29歳は1,164人であり、このうち入国5年以内の外国生まれ新登録結核患者数が588人と約半数を占めている¹⁾。

肺結核は多彩な画像所見を呈することが知られており、肺癌との鑑別が問題となる結節影や腫瘍影²⁾、細菌性肺炎との鑑別が困難な結核性肺炎といわれる浸潤影³⁾など、肺結核が鑑別診断に挙がりにくい画像所見のため肺結核としての診断が遅れる可能性が危惧される。

今回、外国生まれの若年成人において胸部CT上腫瘍影を呈し、診断に苦慮した肺結核の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：20歳代、女性。
 主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべき疾患なし。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵作業歴なし。

現病歴：20XX年Y-5月にベトナムより来日し、水産加工業に従事していた。Y月に職場の検診における胸部X線写真で右中肺野の腫瘍影を指摘されたため、当科を受診した。

現症：身長155.5cm、体重48.5kg、体温36.6℃、脈拍80/分、血圧102/66mmHg、SpO₂96% (室内気)。意識清明。聴診上、呼吸音・心音に異常を認めなかった。

検査所見(表1)：血液検査ではCRP値の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性であり、Cobas®TaqMan®MTB/MAIを用いた核酸増幅法検査では結核菌、*Mycobacterium avium* complex (MAC)ともに陰性であった。QuantiFERON®TB Gold Plus (QFT-Plus)を用いたインターフェロンγ遊離試験(interferon gamma release assay: IGRA)は陰性であった。

胸部X線写真(図1)：右中肺野に53mmの腫瘍影と右下肺野に10mmの結節影を認めた。

胸部CT：右S²に充実成分径52mm、辺縁不整で内部に一部低吸収域を伴う腫瘍影を認めた。腫瘍影内部の石灰化や腫瘍影周囲の散布性陰影は認めなかった(図2A, 2B)。また、右S⁸a, 右S⁸b, 左S⁶a, 左S⁸aに10mm

市立函館病院 呼吸器内科

〒041-8680 函館市港町1-10-1 松浦 啓吾

受付日：2021年5月6日 受理日：2021年6月1日

表1 初診時検査所見

Hematology		Biochemistry		Tumor Markers	
WBC	8100 / μ l	TP	7.8 g/dl	CEA	0.7ng/ml
Neut	66.9 %	Alb	4.2 g/dl	SLX	22U/ml
Lymp	25.2 %	T.Bil	0.3 mg/dl	SCC	0.9ng/ml
Mono	5.4 %	AST	24 U/l	CYFRA	<1.0ng/ml
Eosi	1.6 %	ALT	26 U/l	NSE	8.8ng/ml
Baso	0.9 %	LDH	161 U/l	Pro-GRP	35.3pg/ml
RBC	419 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	12.4 mg/dl	sIL-2R	512U/ml
Hb	12.6 g/dl	Cre	0.6 mg/dl	Sputum	
Plt	37.6 \times 10 ³ / μ l	Na	141 mEq/l	Cytology	class II
		K	4.6 mEq/l	Bacterial	Normal flora
Serology		Cl	103 mEq/l	Acid-fast bacterial	
CRP	1.46 mg/dl	Ca	9.4 mg/dl	Smear	negative
β -D glucan	<6 pg/ml	Glu	84 mg/dl	TB PCR	negative
ACE	8.0 U/l	HbA1c	5.6 %	MAC PCR	negative
PR3-ANCA	1.1 U/ml			Culture	negative
MPO-ANCA	<1 U/ml	Immunology			
QFT-Plus	negative	<i>Aspergillus</i> Ag	negative		
TB1	<0.05 IU/ml	<i>Cryptococcus</i> Ag	negative		
TB2	<0.05 IU/ml				
Mitogen	5.75 IU/ml				
Nil	0.12 IU/ml				

以下の結節影を認めた (図2 C, 2 D, 2 E, 2 F). 肺門縦隔リンパ節の有意な腫大や石灰化は認めなかった. 臨床経過: 2回目の喀痰抗酸菌塗抹検査も陰性であった. 画像所見より悪性腫瘍を第一に疑ったが, 出生国や年齢より抗酸菌感染症やサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患との鑑別のため, 気管支鏡検査を施行した. 気管支内腔には異常所見を認めず, 右B²よりブラシ擦過と生検を施行した. 擦過細胞診では悪性細胞を検出せず, 壊死様の物質を背景にラングハンス型巨細胞様の多核組織球と類上皮細胞を認めた. 擦過洗浄液の抗酸菌塗抹検査は陰性であり, 細菌や真菌は検出されなかった. 組織診では気管支上皮と僅かな肺胞組織が採取されたのみで肉芽腫や悪性所見を認めなかった. ホルマリン未固定生検組織の抗酸菌塗抹検査は陰性であり, 細菌や真菌は検出されなかった. 気管支鏡検査では確定診断に至らず, 胸部X線写真上右中肺野の腫瘤影は初診時よりやや増大していたため, 気管支鏡検査後33日目に胸腔鏡下手術による右S²腫瘤の針生検と右S⁸b結節の楔状部分切除を施行した. 右S⁸b結節の組織診において著明な乾酪壊死とその周囲に多核巨細胞の集簇や類上皮細胞肉芽腫の形成, 線維化を認め, リンパ球や形質細胞が多数浸潤していた (図3). 悪性所見を認めず, Ziehl-Neelsen染色では抗酸菌を認めなかった. 右S⁸b結節のホルマリン未固定組織の抗酸菌塗抹検査は陰性であり, 細菌や真菌は検出されなかった. また, 右S²腫瘤の組織診においても右S⁸b結節と同様に壊死組織と多核巨細胞の集簇, リンパ球の浸潤を認め, 悪性所見を認めなかった. 右S²腫瘤と右S⁸結節の病理組織学的所見より抗酸菌感染症が

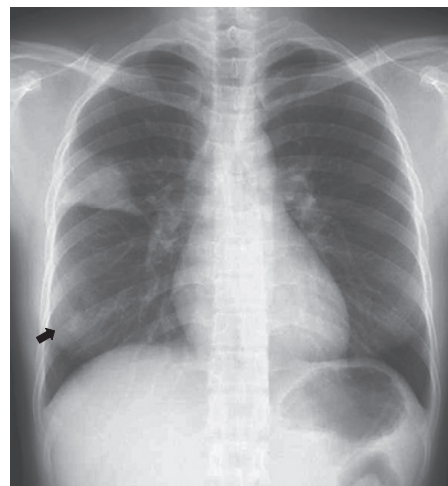


図1 初診時胸部X線写真

右中肺野に53mmの腫瘤影と右下肺野に10mmの結節影 (矢印) を認めた.

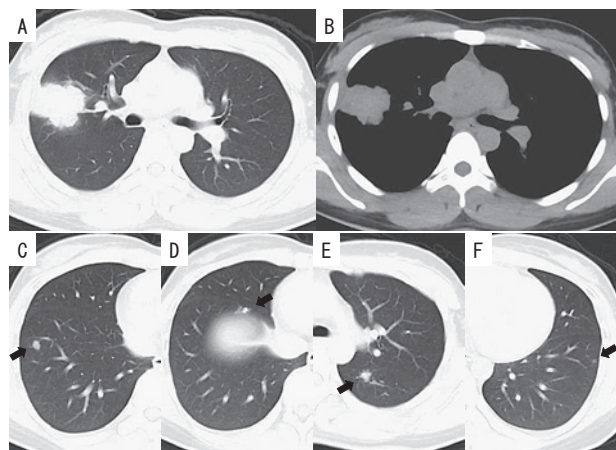
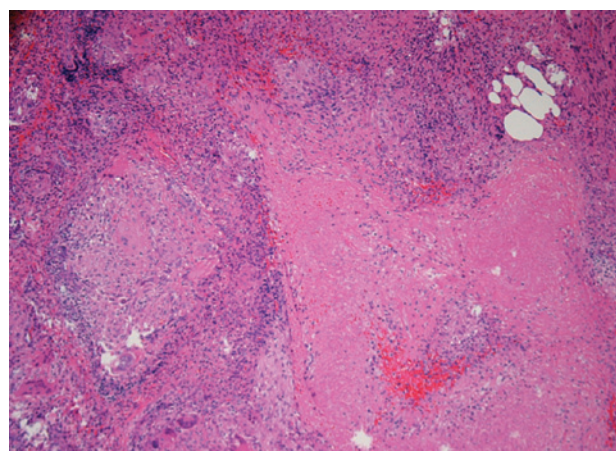


図2 初診時胸部CT

(A, B) 右S²に充実成分径52mm, 辺縁不整で内部に一部低吸収域を伴う腫瘤影を認めた. 腫瘤影内部の石灰化や腫瘤影周囲の散布性陰影は認めなかった.

(C, D, E, F) 右S⁸a, 右S⁸b, 左S⁸a, 左S⁸aに10mm以下の結節影 (矢印) を認めた.

図3 右S⁸b結節の病理組織像

著明な乾酪壊死とその周囲に多核巨細胞の集簇や類上皮細胞肉芽腫の形成, 線維化を認め, リンパ球や形質細胞が多数浸潤していた (hematoxylin-eosin染色 \times 100).



図4 治療3ヶ月後の胸部X線写真

右中肺野の腫瘤影と右下肺野の結節影はいずれも縮小していた。

示唆され、さらに気管支鏡検査後39日目に気管支鏡検査で採取した生検組織の抗酸菌培養検査（2%小川培地）において3コロニー（5週培養）が検出され、核酸増幅法検査で結核菌陽性と判明し肺結核の診断となった。結核菌薬剤感受性試験では薬剤耐性を認めなかった。気管支鏡検査後55日目よりイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドによる治療を開始した。右S⁸b結節のホルマリン未固定組織の抗酸菌培養検査においても4コロニー（5週培養）が検出され、結核菌と同定された。初診時の喀痰と擦過洗浄液の抗酸菌培養検査は陰性であった。治療3ヶ月後の胸部X線写真において右中肺野の腫瘤影と右下肺野の結節影はいずれも縮小していた（図4）。

考 察

ベトナム出身の若年成人において胸部CT 右上S²に52ミリの腫瘤影を呈し、診断に苦慮した肺結核の1例であった。2018年のベトナムにおける推定結核罹患率は182人（人口10万対）と結核高蔓延国である¹⁾ことから肺結核を鑑別診断として挙げている。

肺結核の画像所見は、小葉中心性の多発結節、腫瘤影、浸潤影、空洞性病変、石灰化、気管支拡張、肺虚脱など多岐にわたるが³⁾、その理由は結核菌が感染・発病する間にリンパ行性・血行性・管内性といった様々な菌の転移様式をとることと、個々の免疫能力の差によって発病形態や画像所見が異なることが原因と考えられている⁴⁾。肺結核を形態学的にアプローチする際の重要な所見の一つである「細葉性病変」は、病理学的には散布された結核菌に対する宿主の特異的免疫反応によって終末細気管支を中心として気腔内に形成される肉芽腫性病変であり、画像上、小葉中心性のハイコントラストな粒状

影、分岐状影として現れる⁵⁾。孤立性結節影や空洞影を呈する肺結核は肺癌との鑑別が問題となり、周囲に散在性の細葉性病変の陰影を探ることが診断の手がかりとなることが多いが⁵⁾、本症例では胸部CT 上腫瘤影の周囲に散在性陰影を認めなかったため肺癌との鑑別が困難であった。結核の病理像としては、結核菌に対する滲出性反応が発生し、次いで細胞性免疫の成立に伴う繁殖性反応、さらに修復機転としての線維化を伴う増殖性反応が起こり、良好な経過をとると病巣は収縮して硬化巣となって癒痕化する⁶⁾。結核免疫を獲得していない個体では滲出性病変の期間が長くなるため乾酪性肉芽腫病変を超えた広範かつ境界不明瞭な陰影を呈するが、時間経過とともに徐々に病巣部は縮小しかつ輪郭が鮮明な陰影に変化していく⁴⁾。本症例の胸部CT では初感染巣やそれに引き続いておこる肺門リンパ節の石灰化といった陳旧性結核病変を示唆する所見を認めず、IGRA 陰性であったことから結核免疫が成立する前の滲出性病変が広範囲に拡がり、50ミリを超える乾酪性肉芽腫病変を形成したと推測された。

IGRA は結核菌特異的抗原に対するCD4陽性T細胞による免疫応答（インターフェロン γ の産生）を評価する検査方法であり、活動性結核や潜在性結核感染症の診断補助として承認されている。T-SPOT[®].TBとQFT-Plusが臨床利用されており、QFT-PlusはCD8陽性T細胞の免疫応答も評価できる⁷⁾。QFT-Plusの活動性結核患者に対する感度は0.94、一般健康人に対する特異度は0.96と良好な感度・特異度が示されている⁸⁾。本症例では初診時のIGRAは陰性であり背景疾患として免疫不全を考慮しHIV検査、HTLV-1検査、末梢血CD4・CD8リンパ球数を確認したが、HIVやHTLV-1の感染はなく、CD4・CD8リンパ球数の低下も認めなかった。結核菌曝露からIGRAが陽転化するまでの期間は通常4～7週間と考えられているが、結核菌曝露から14～22週間で陽転化も起こり得る⁹⁾。本症例においても結核菌曝露後のIGRA陽転化前のためIGRA陰性であった可能性があり、初診より約半年後にQFT-Plusを用いたIGRAを再検したが陰性であった。

抗酸菌症の診断と治療において、菌株を用いた菌種同定検査と薬剤感受性試験は欠かすことができないため抗酸菌培養を行う必要がある。本邦では固形培地として小川培地、液体培地としてMGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) が主に用いられている。MGITは小川培地と比較して培地の値段が高価であるが感度と迅速性において優れており、MGITでは最短1週間程度で結核菌の検出が可能であるのに対して、小川培地では最短でも3週間程度を必要とする¹⁰⁾。培養検査の判定には数週間を要するため迅速診断に不適であり、迅速性に優れる

塗抹検査は培養検査より感度が低く、結核菌と非結核性抗酸菌の鑑別ができない¹¹⁾。そのため、迅速・簡便かつ高感度な遺伝子検査法が開発され、その多くは核酸増幅法を基礎としており、real time-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を原理とした Cobas®TaqMan® MTB が広く用いられている¹²⁾。小野原らは、培養（液体培地あるいは小川培地）で結核菌陽性となった49検体（塗抹陽性35検体、塗抹陰性14検体）のうち、Cobas®TaqMan® MTB 用いた核酸増幅法検査で43検体が陽性（感度88%）であり、塗抹陽性35検体では全検体陽性（感度100%）、塗抹陰性14検体では8検体陽性（感度57%）であったと報告している¹¹⁾。本症例では気管支鏡検査で採取した生検組織の抗酸菌塗抹検査は陰性であり、核酸増幅法検査を施行していなかったが、小川培地を用いた抗酸菌培養検査で結核菌を検出し肺結核の診断となった。気管支鏡検査で採取した検体の核酸増幅法検査や液体培地を用いた抗酸菌培養検査を施行することにより胸腔鏡下手術を回避できた可能性があり考慮すべきであったと思われる。

ま と め

肺結核の診断には喀痰抗酸菌検査と画像検査は重要であるが、本症例のように肺癌との鑑別が問題となる腫瘤影を呈し、喀痰抗酸菌検査では肺結核の診断が得られない場合がある。肺結核を鑑別診断に挙げて気管支鏡検査を行う場合、迅速な診断に努める必要があるため、検体の核酸増幅法検査や液体培地を用いた抗酸菌培養検査を考慮すべきであったと考えられ、教訓的な症例であった。

文 献

- 1) 厚生労働省. 2019年 結核登録者情報調査年報集計結果. Available from: URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00003.html
- 2) 西野亮平, 上野沙弥香, 佐々木啓介ほか. 胸部 CT 上腫瘤状陰影を呈し、診断に難渋した若年肺結核の 1 例. 結核. 2014; 89: 781-785.
- 3) 黒崎敦子. 結核および非結核性抗酸菌症の画像診断. The LUNG perspectives. 2019; 27: 124-127.
- 4) 尾形英雄. 肺結核の CT 画像と病理所見. 結核. 2009; 84: 559-568.
- 5) 徳田均. 肺結核症の画像所見－細葉性病変とその諸相. 結核. 2009; 84: 551-557.
- 6) 四元秀毅. 結核はどんな病気か: 長谷川直樹編. 医療者のための結核の知識. 5 版. 東京: 医学書院; 2019: 15-36.
- 7) 猪狩英俊. 抗原特異的インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA). Medical Technology. 2019; 47: 140-144.
- 8) Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. 2019; 79: 444-453.
- 9) Lee SW, Oh DK, Lee SH, et al. Time interval to conversion of interferon- γ release assay after exposure to tuberculosis. Eur Respir J. 2011; 37: 1447-1452.
- 10) 青野昭男. MGIT VS 小川培地. 臨床と微生物. 2014; 41: 473-476.
- 11) 小野原健一, 吉多仁子, 田澤友美ほか. 自動抗酸菌検出法「TRCReady MTB/MAC」を用いた結核菌群（結核菌）および *Mycobacterium avium* complex (MAC) 検出の検討. 医学検査. 2015; 64: 483-488.
- 12) 赤松紀彦, 柳原克紀. 同定検査・遺伝子検査. 臨床と微生物. 2016; 43: 415-421.