

症例報告

早期の全身ステロイド療法により気道の癒痕狭窄を 回避出来た気管支結核の1症例

大田原赤十字病院 リウマチ科

池野 義彦

獨協医科大学日光医療センター 膠原病・アレルギー内科

戸田 正夫

獨協医科大学日光医療センター 呼吸器内科

戸田 正夫 鹿島 隆一

獨協医科大学 内科学（呼吸器・アレルギー）

降旗 友恵 新井 良 阿久津郁夫 石井 芳樹 福田 健

独立行政法人国立病院機構宇都宮病院 呼吸器内科

岡田 壮令

大田原赤十字病院 呼吸器内科

眞塩 一樹 崎尾 浩由 近江 史人 阿久津郁夫

要 旨 35歳男性。入院約6週間より喀痰，咳嗽出現。数日前に左上肺空洞影指摘，喀痰中抗酸菌（3+）検出され入院。INH, RFP, PZA及びEBによる標準化学療法が開始された。咳嗽，呼吸困難，両肺野狭窄音聴取及び多量排菌持続し，気管支鏡所見上気管～両側主気管支に隆起性潰瘍病変を認め，気管支結核を確定。高度の呼吸器症状遷延のため中等量のステロイド点滴投与を開始し，症状ならびに気道粘膜病変は改善した。高率に気管・気管支癒痕収縮へ移行しうる気道粘膜像であったが，中等量の全身ステロイド療法により回避された。気道癒痕狭窄回避のため，気管支結核活動性病変には中等量以上の全身ステロイド療法を考慮すべきと考えられた。

Key Words : 気管支結核，気管支癒痕狭窄，ステロイド

緒 言

気管支結核は時に肺結核合併ないし単独でも発症し，それが軽微ないしほとんど認められない肺結核に比較し，喘鳴，多量な排菌及び頑固な咳など著しい，難治性の気道炎症ないし閉塞症候を示すことがある。さらに十分な抗結核化学療法によっても進行する例では気管・気管支癒痕狭窄を来とし，喘鳴，呼吸困難が遷延または増

悪，また無気肺，および反復，進行する閉塞性肺炎など重篤な合併症や後遺症を残し，外科的処置や気管支鏡の再形成処置が必要になることがある。今回我々は抗結核療法開始後も喘鳴，呼吸困難，激しい咳嗽などの症状が遷延した気管・気管支結核合併肺結核の症例に対し，抗結核薬に加え早期より中等量のステロイド全身投与を行い，症状の改善ならびに気管・気管支癒痕狭窄を回避することが出来た症例を経験したので報告し，また文献的考察を行う。

症 例

平成21年5月29日受付，平成21年6月19日受理
別刷請求先：池野義彦

〒324-8686 栃木県大田原市住吉町2-7-3
大田原赤十字病院 リウマチ科

患者：35歳，男性
主訴：発熱，呼吸困難，嗄声

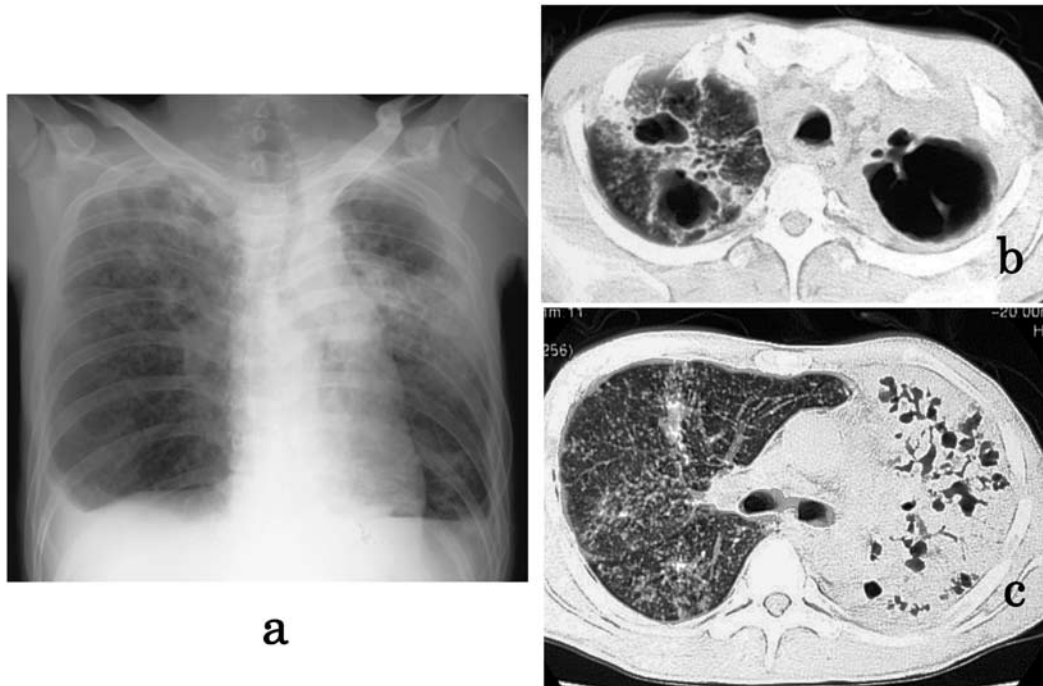


図1 入院時胸部画像所見

両側上肺野に多発性結節空洞病変，右上・中葉を中心に散布陰影を思わせる多発小粒状影，左上葉に広汎な荒蕪肺を認める。

既往歴：特記事項なし

喫煙歴：20本/日×15年

職歴：自動車運転代行業（運転手）

現病歴：2007年10月頃より咳嗽，喀痰が出現，自己経過にて改善なく，11月27日より38℃台の発熱と嘔声，呼吸困難を認め11月29日近医を受診した。胸部X線上，左上肺野に空洞性病変を認め，肺結核の疑いにて同日国立病院機構宇都宮病院へ紹介となった。喀痰抗酸菌陽性（3+）にて入院となった。

入院時現症：身長170 cm，体重54 kg（初診前-1 kg/月の体重減少），体温37.7℃，血圧88/40 mmHg，脈拍103 bpm，整，SpO₂ 97%（経鼻酸素 3L/min吸入時），意識清明，結膜に貧血・黄疸なし，表在リンパ節触知せず，胸部聴診上両側肺野に狭窄音聴取，心音異常なし，腹部平坦・軟，四肢浮腫なし。

入院時画像所見（図1）：両側上肺野に多発性結節空洞病変，右上・中葉気管支を中心に散布性多発小粒状影，左上葉広汎に荒蕪肺を認める。

入院時検査所見（表）：12,900/mm³（Neut 87.7%）と好中球優位の末梢白血球増多，血沈亢進（60 mm/hr）及びCRP上昇（10.3 mg/dl）を認めた。低アルブミン血症（2.3 g/dl）を示し，KL-6は1,090 U/mlと上昇した。喀痰塗抹抗酸菌は3+，結核菌（*M. tuberculosis*）DNA-PCR陽性を確認した。

入院経過：イソニアジド（INH），リファンピシン（RFP），ピラジナミド（PZA），エサンブトール（EB）で化学療法を開始した。抗結核薬投与開始後も著明な咳嗽，呼吸困難及び両側胸部狭窄音聴取が遷延することから気管支鏡検査を施行し，声門部より気管～両側主気管支にかけて全周性に粘膜下浮腫，一部肉芽による隆起性の粘膜内結節及び黄白色壊死物質を有する潰瘍病変を認めた（荒井の分類（2001）で隆起性潰瘍型（Ⅲb型）に相当）（図2）。潰瘍壊死物質から抗酸菌及び結核菌DNA-PCR陽性を確認し気管・気管支結核と診断し，山田ら¹⁾の用法・用量に準じて，メチルプレドニゾロン（mPSL）2 mg/kg/day点滴静注を開始，2週間の間隔で1.5 mg/kg/day，1.0 mg/kg/dayと漸減を行った。その後経口投与（プレドニゾロン40 mg/day）に変更，引き続き2週間毎に投与量を漸減した。ステロイドにより呼吸困難および咳嗽，両側肺野狭窄音などの自他覚所見は改善した。喀痰中の結核菌排菌量も減少し抗結核化学療法開始8週以降陰性となった。さらに約8週後の気管支鏡所見では，治療前に認められていた全周性の肉芽による隆起性の粘膜内結節及び壊死伴う潰瘍病変の治療を確認，わずかな粘膜発赤を残し，瘢痕，狭窄所見は認められなかった。（図3）その後PZAを中止，ステロイド内服を終了するも軽快した。抗結核薬投与終了後も再燃，再発をみていない。

表

末梢血検査値		生化学検査		血清学的検査	
WBC	12900/mm ³	TP	5.8 g/dl	CRP	10.3 mg/dl
Neu	87.7 %	Alb	2.3 g/dl	KL-6	1090 U/ml
Lymh	5.0 %	AST	30 IU/l	HBs Ag	(-)
Eo	0.1 %	ALT	17 IU/l	HCV Ab	(-)
Mono	7.1 %	ALP	401 IU/l	HIV Ab	(-)
Baso	0.1 %	LDH	290 IU/l	アスペルギルス抗原	(-)
RBC	436 × 10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	68 IU/l	抗TBGL抗体	1.3 U/ml
Hb	11.9 g/dl	T-Bil	0.4 mg/dl		
Hct	34.0 %	BUN	5.1 mg/dl		
Plt	50.5 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	0.43 mg/dl		
		Na	119 mEq/dl		
ESR	60 mm/hr	K	4.1 Eq/dl	抗酸菌塗抹	+++
		Cl	88 mEq/l	TBc PCR	(+)
		Glu	153 mg/dl	一般培養	常在菌のみ

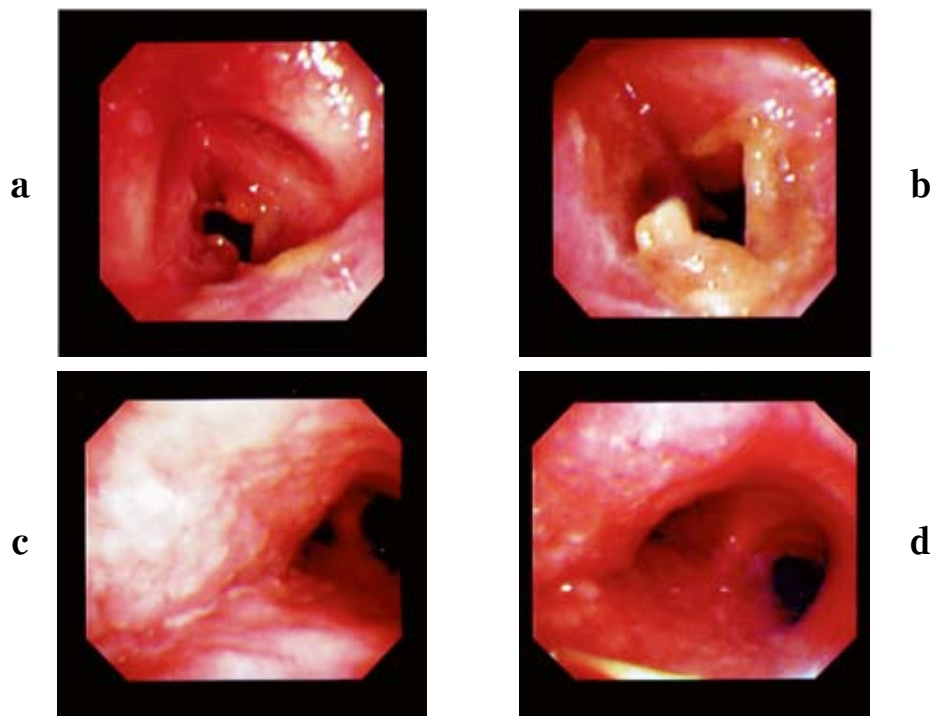


図2 治療開始時気管支鏡所見

- a: 声門～気道上部: 声門直下に黄白色壊死物質伴う潰瘍及び隆起肉芽を認める。一部は喉頭まで広がっている。気道内腔の狭窄が観察される。
- b: 気管上部: 膜様部全体に壊死物質の付着を伴う潰瘍, 一部隆起性肉芽を認める。また全周にわたり炎症変化を認め気道狭窄を呈している。
- c: 気管中部: 側壁部を中心に観察。潰瘍が無い部分でも粘膜下結節による粘膜表面不整像を全周性に認める。
- d: 気管下部: 気管分岐部を望む。全周性の炎症, 粘膜下結節による粘膜表面不整が両側気管支まで継続していることが観察される。

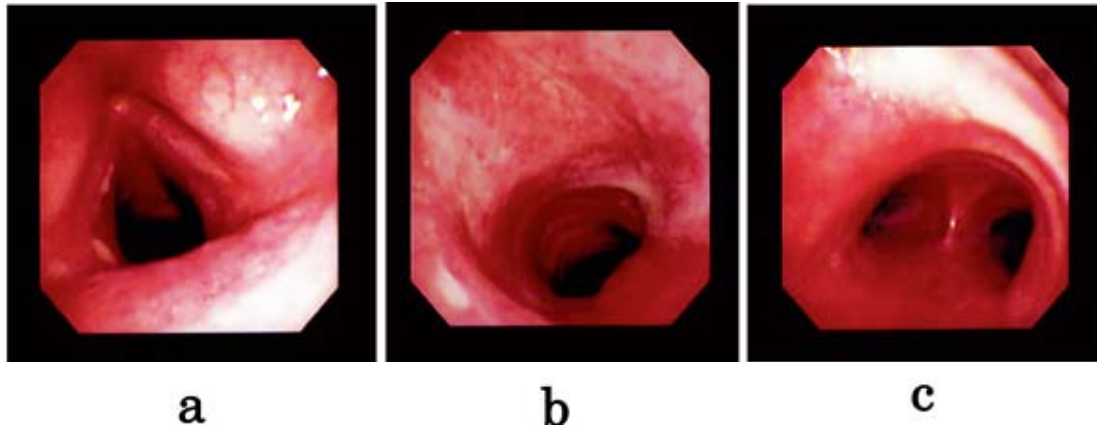


図3 入院約8週間後気管支鏡所見

- a: 声門～気道上部: 声門直下に認められた潰瘍, 隆起性肉芽は消失しており気道の狭窄も改善されている。
 b: 気道上部: 膜様部を中心に認めた隆起性肉芽及び潰瘍は消失している。粘膜の発赤を認めるが気管狭窄認めていない。
 c: 気道下部: 全周性に認めていた粘膜下結節消失している。膜様部の一部に縦走襞が確認出来る。

考 察

気管支結核は肺結核の一部であり, 気管・気管支粘膜に結核病巣を形成したものをいうが, 一般的には合併症や後遺症のリスクを考慮し, 区域枝より中枢での気管・気管支に生じたものをそれとすることが多い。肺結核の数%～30%に合併^{2,3)} すると言われ, 一方明らかな肺結核病変を認めないか軽微の症例も報告される⁴⁾。このようなケースでは結核が見逃され, 診断が遅れ感染を拡大させる危険性が問題となりうる^{4,5)}。古い報告では咳嗽, 喀痰, 喘鳴, 胸骨下の不快感が四大徴候⁶⁾ とされ, 特に頑固な咳嗽, 喀痰にて大量排菌を認める報告例⁷⁾ も多く周囲への感染拡大の原因となりやすい⁸⁾。進行例では治療過程において気管支癒痕狭窄や気管支閉塞を引き起こし, 高度気管支狭窄ないし閉塞による喘鳴・呼吸困難や無気肺, また繰り返し発症し進行する閉塞性肺炎の合併などの重篤な合併症や後遺症を残すことがあり, 気管・気管支形成術, 肺部分切除術などの外科的処置⁹⁾, バルーン拡張術, レーザー照射術, 気管・気管支ステント留置術などの経気管支鏡的処置^{10,11)} が必要となることが多い。またこれらの処置の時期を逃せば, 窒息により突然死に至る場合もある^{12,13)}。荒井は気管・気管支結核の気管支鏡所見の経時的な変化を検討し, 病変が全周性のもの, 粘膜下に達しているものが癒痕狭窄に至りやすいと報告した¹⁴⁾。隆起性潰瘍病変を示す症例の約60%が経過と共に癒痕を形成, またその90%に癒痕狭窄, すなわち何らかの気道狭窄を伴う癒痕が認められ, 治療中～治療後の癒痕狭窄とそれによる合併症に十分留意する必要があるとしている¹⁴⁾。気管・気管支結核は抗結核薬が十分

に投与されていても, 癒痕狭窄が急速に進行し窒息を呈した例¹¹⁾ も報告されており, 治療には抗結核薬に加えた, 癒痕狭窄を予防する治療法の必要性が考慮される。従来気管・気管支癒痕狭窄回避及び予防の手段としてイソニアジド吸入療法¹⁵⁻¹⁷⁾, ストレプトマイシン, ステロイド吸入療法^{18,19)} 及びステロイドの全身投与^{1,20-22)} など試みられてきた。それらの多くは十分な効果は確認されていないが, 全身ステロイド療法においては, 癒痕狭窄が防止出来たとする良好な成績が報告されている^{1,20-22)}。山田らは気管・気管支結核に対し抗結核薬の加療に加えmPSLを早期に高用量投与を行い癒痕狭窄の進行が抑えられたと報告した¹⁾。荒井の気管・気管支結核の気管支鏡所見分類(2001)¹⁴⁾で潰瘍型(Ⅲ型)及び肉芽腫型(Ⅳ型)にmPSLを2～3mg/kg/day, 癒痕型(Ⅴ型)にmPSLを4～5mg/kg/day投与を1週間から最大4週間まで全身投与を実施し, 癒痕狭窄への進展に対する予防効果を評価した結果, 潰瘍型(Ⅲ型)及び肉芽腫型(Ⅳ型)に関しては癒痕狭窄を認めず著明な改善を確認, また癒痕型(Ⅴ型)に関しては治療開始時に認められた癒痕狭窄より悪化傾向を認めないと報告した¹⁾。これに基づき, 今回我々は, 難治な気道炎症および閉塞症候が遷延し, 気管・気管支粘膜に広汎な隆起性潰瘍病変を有する気管・気管支結核合併肺結核症例に中等量のmPSL全身投与を行い, 症状の軽快と気道病変の治療により癒痕狭窄を回避し得た症例を経験した。

気管・気管支結核における全身ステロイド療法の有効性に対して否定的な意見もある²³⁾。気管・気管支結核における癒痕狭窄は気管・気管支粘膜下の膠原線維増生による線維化が主病態とされ, マクロファージ由来の

TGF- β などが線維化進行へ中心的な役割を果たしていると考えられている²⁴⁾。線維化病変にはステロイド薬は無効とされる²⁵⁾。TGF- β 産生をステロイドは抑制しないとの報告が多い。実際肺線維症にはその治療効果はほとんど認められない。一方ARDSなど急性間質性肺炎に関連した病態にはステロイド薬は使用される。ステロイドは転写因子であるNF- κ Bに作用し、IL-1, TNF- α など種々の炎症性サイトカインの遺伝子転写を制御してそれらの産生を抑制する²⁶⁾。間質性肺炎にステロイドが使われる場合は、線維化の前提にある炎症を抑制して、不可逆的な線維症へと進展するのを予防する可能性を考慮している。よって比較的初期の段階でステロイド治療を開始した場合の治療効果が期待される²⁷⁾。自験例は気管支鏡所見にて荒井の分類(2001)で隆起性潰瘍型(Ⅲb型)に相当する病変を呈しており、かつ病変が全周性を示していることから、他の予防的治療の介入がなければ気管・気管支癒痕狭窄が進行すると予想された症例であったが、早期に中等量のステロイドを全身投与することにより癒痕狭窄の進行が回避された。線維化への移行が予測される高度の炎症に対して、早期に中等量のステロイドを投与することにより、炎症が抑制され癒痕狭窄の進行を阻止されたものと推測される。全身ステロイド投与で有意な効果が認められなかったという報告²³⁾もあるが、それらの多くは比較的低用量での報告であることから、ステロイドの気管・気管支癒痕狭窄予防の有効性は本症例のように中等量以上が必要であることが示唆される。今回の我々の症例において、山田らと同様、ステロイド療法に際して重大な副作用の発現は認めていない。比較的長期にわたるステロイド療法においては、感染症リスクへの予防に対して留意されなければならない。本症例においては、ステロイド投与4週後より、口腔・食道真菌症やニューモシチス肺炎への予防投与を行った。

今後気管・気管支結核への全身ステロイド療法の症例を蓄積して、これら安全性に関する考慮を含め、適正な施行法に関してさらなる検討を進める予定である。

結 語

気管・気管支結核に対し早期に全身ステロイド療法を行い気管・気管支癒痕狭窄を回避しえた症例を経験した。

隆起性潰瘍など気管・気管支結核病変の進行例については、治療過程に高度の癒痕狭窄を生じ、重篤な合併症ならびに後遺症を発症し、時に窒息による死亡例も見られることから、抗結核化学療法に加えて気管・気管支の癒痕狭窄に対する予防療法が必要となりうる。

このような症例には、早期に中等量以上での全身ステロイド療法の積極的施行を考慮すべきと考える。

参考文献

- 1) 山田憲隆, 鹿島香織, 垂水修, 他: 気管支結核に対するmPSL併用療法の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌 **45**: 198, 2007.
- 2) Hoheisel G, Chan BKM, Chan CHS, et al: Endobronchial tuberculosis: diagnostic futures and therapeutic outcome. *Respiratory Medicine* **88**: 593-597, 1994
- 3) 倉澤卓也: 結核, 気管・気管支結核症. 第4版(泉 孝英監修), 医学書院, 東京, pp.221-228, 2006.
- 4) 田中英明, 中井良一, 坂本浩子: 胸部X線正常の気管支結核症. *気管支学* **19**: 19-24, 1997.
- 5) 佐々木結花, 八木毅典, 濱岡朋子, 他: 気管・気管支結核における発見の遅れの検討. *気管支学* **23**: 253, 2001.
- 6) 亀田和彦, 他: 頸部リンパ節結核の検討. *結核* **60**: 59-64, 1985.
- 7) 豊田恵美子, 工藤宏一郎, 小林信之, 他: 気管・気管支結核の臨床的問題点. *気管支学* **23**: 347-351, 2001.
- 8) 谷口浩和, 鈴木健介, 藤坂志帆, 他: 胸部レントゲン所見の出現の遅れが集団感染の原因となったと思われる気管支結核の1例. *日本呼吸器学会雑誌* **41**: 541-545, 2003.
- 9) Kato R, Kakizaki T, Hangai N, et al: Bronchoplastic procedures for tuberculous bronchial stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **106**: 1118-1121, 1993.
- 10) 小林政司, 松井薫, 益田典幸, 他: 結核性気管支狭窄に対する治療. *気管支学* **23**: 381-385, 2001.
- 11) 宮澤輝臣, 岩本康男, 宮津由香, 他: 結核性気管支狭窄に対する気管支鏡インターベンション. *呼吸* **22**: 140-145, 2003.
- 12) 小原一記: 肺結核治療中, 急速に気道狭窄をきたした気管・気管支結核と思われる1例. *結核* **82**: 555-556, 2007.
- 13) 倉澤卓也, 久保嘉朗, 久世文幸: 気管支結核症. *呼吸* **10**: 1401-1404, 1992.
- 14) 荒井他嘉司: 気管支結核の新しい気管支鏡所見分類の有用性について. *気管支学* **23**: 352-360, 2001.
- 15) 桑原 修, 木村 亮, 西川秀樹, 他: 気管支結核の現況とINH吸入療法の有用性. *気管支学* **9**: 62, 1987.
- 16) 峯下昌道, 宮澤輝臣, 土井正男, 他: 全身の化学療法に加えINH吸入療法が有効と思われた気管支結核の4例. *気管支学* **15**: 42-48, 1993.
- 17) 横田総一郎, 三木啓資: 気管支結核症に対するINH(イソニアジド)吸入療法の効果. *結核* **74**: 873-877, 1999.

- 18) 山口規夫：ストレプトマイシン吸入療法が奏効した気管支結核の2症例。結核 **61**：275, 1986.
- 19) 力丸徹, 三森佳子, 一木昌郎, 他：気管支結核に対するストレプトマイシン (SM) とステロイド併用吸入療法。気管支学 **19**：292, 1997.
- 20) Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, et al：Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood. Am Rev Respir Dis **95**：402-410, 1967.
- 21) Toppet M, Malfroot A, Derde MP, et al：Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. Arch Dis Child **65**：1222-1226, 1990.
- 22) 高橋典明, 堀江孝至：結核性気管支狭窄に対する内科的治療。結核 **74**：258, 1999.
- 23) In Won PARK, Byoung Whui CHOI, Sung Ho HUE：Prospective study of corticosteroid as an adjunct in the treatment of endobronchial tuberculosis in adults. Respirology **2**：275-281, 1997
- 24) 岩井和郎, 白石裕治, 中島由槻：気管支結核・狭窄型の病理。気管支学 **23**：312-319, 2001.
- 25) 林清二, 吉田光宏, 佐久間順子：間質性肺炎とサイトカイン。最新医学 **50**：2156-2161, 1995.
- 26) 谷口博之, 長谷川隆一：ステロイド。別冊医学のあゆみ, ARDSのすべて。医歯薬出版。東京, pp.308-313, 2004.
- 27) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会, 編。特発性間質性肺炎診断と治療の手引き。南江堂：2004.

Early Intervention with Methylprednisolone has Rescued from the Risk of Cicatricial Stenosis of Bronchi in a Patient with Endobronchial Tuberculosis (EBTB)

Yoshihiko Ikeno¹, Masao Toda^{2,3}, Tomoe Furihata⁴, Takenori Okada⁵, Ryuichi Kashima², Ryo Arai⁴, Kazuki Mashio⁶, Hiroyuki Sakio⁶, Fumito Omi⁶, Ikuo Akutsu^{4,6}, Yoshiki Ishii⁴, Takeshi Fukuda⁴

¹*Department of Rheumatology, Ohtawara Red Cross Hospital, Sumiyoshityo, Ohtawara, Tochigi 324-8686, Japan*

²*Department of Rheumatology and Clinical Immunology,*

³*Department of Respiratory Medicine, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center*

⁴*Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University*

⁵*Department of Respiratory Medicine, Utsunomiya National Hospital*

⁶*Department of Respiratory Medicine, Ohtawara Red Cross Hospital*

A 35-year-old man admitted to the hospital because of a cavitory lesion in the lung and acid-fast bacilli (AFB) (3+) in a sputum specimen, a polymerase-chain-reaction of which revealed positive for *M. tuberculosis*. He had been well until approximately 6 weeks before admission, when productive cough developed. He also had temperature of up to 38°C, hoarseness, and shortness of breath couple of days before. Intractable cough, dyspnea, wheeze in both lung fields, and numerous AFB in a sputum sustained, despite prompt introduction of conventional chemotherapy containing INH, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. Diagnosis of EBTB was confirmed by fibroptic bronchoscopy,

which revealed granulomatous ulceration in the mucosa of trachea and both main bronchi. Accordingly, intravenous medium-dose methylprednisolone was administered, resulting relief from serious respiratory manifestation and avoidance of cicatricial stenosis of trachea and bronchi. This outcome suggested that the current early intervention with glucocorticoid should be considered in serious active lesion of tracheal and bronchial mucosa in patients with EBTB.

Key words : endobronchial tuberculosis, cicatricial stenosis, glucocorticoid