

新型インフルエンザ A の感染を契機に呼吸器疾患を合併し入院となった成人例 6 例の臨床的検討と季節性インフルエンザとの比較

国立病院機構東京病院呼吸器科

三上 優 有賀 晴之 大島 信治 永井 英明

(平成 22 年 8 月 5 日受付)

(平成 22 年 12 月 7 日受理)

Key words: 2009 influenza A (H1N1), pneumonia, asthma

要 旨

2009 年春に発生した新型インフルエンザ A は全世界に広がり 5 月には日本で最初の症例が報告された。これまでに小児を中心に重症化した症例が報告されているが、成人でのまとまった報告は少ない。今回我々は新型インフルエンザ A 感染を契機に呼吸器合併症を生じ入院となった成人 6 症例に関して検討を行い、過去のシーズンと比較した。

入院となった 6 症例のうち 4 症例で喘息発作を生じ、うち 2 例ではウイルス性肺炎様の病像を呈した。その他の 2 例は細菌性肺炎を合併した。成人においては過去のシーズンと比較して入院率は高くなかったが、ウイルス性肺炎様の症例は他のシーズンでは認められなかった。

[感染症誌 85: 144~149, 2011]

序 文

2009 年 4 月に新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスに感染した症例が米国で報告された。その後メキシコで流行が確認¹⁾され、全世界に流行が拡大し、6 月 12 日、WHO によりパンデミックが宣言²⁾された。本邦においては 5 月 16 日に海外渡航歴のない国内最初の患者が確認された。新型インフルエンザの症状は基本的には季節性インフルエンザと同様であり、38℃以上の発熱を認め 1~5 日持続し、多くは抗ウイルス薬で軽快する。しかし、時に合併症を生じ、高齢者においては二次性肺炎を来すこと、小児や若年者で喘息発作を誘発すること、インフルエンザウイルス性肺炎 (以下ウイルス性肺炎)³⁾を生じることなどがあり、重篤化をみることもある。呼吸器合併症は小児科領域での報告は多いが⁴⁾成人例の報告は少ない。

今回我々はインフルエンザ A の発症を契機に呼吸器疾患を合併し入院を要する状態となった成人例 6 例について臨床的検討を行い、当院における過去の季節性インフルエンザとの比較を行ったので報告する。

症 例

6 症例のまとめを Table 1 に示す。

年齢は 23~76 歳で、男性 3 例、女性 3 例であった。入院時の主訴では全例発熱を認め、38℃以上の高熱を 4 例に認めた。また喘鳴を 4 例に、呼吸困難を 3 例に認めた。全例、インフルエンザ簡易診断キットによりインフルエンザ A と診断された。症例 1 のみ遺伝子検査で新型インフルエンザ A (H1N1) と確認されたが、他の症例は確定診断を行えなかった。入院理由は症例 1, 2 は喘息重積発作、症例 3 は喘息発作と激しい消耗、症例 4 は喘息重積発作と肺炎、症例 5, 6 は細菌性肺炎であった。喘鳴を認めた 4 例 (症例 1~4) は全例に基礎疾患としての喘息があったが、2 例 (症例 1, 2) は小児喘息であり、最終発作から数年経過していた。すなわち喘息治療が終了していたにもかかわらず喘息発作を生じていた。他の喘息 2 例は Churg-Strauss 症候群 (症例 3)、糖尿病症例 (症例 4) であった。喘息発作例 (症例 1, 2) では IgE が高値であったが、症例 3 は維持療法として steroid 内服中のため正常範囲であった。

ウイルス性肺炎様の所見を呈した症例は 2 例 (症例 3, 4) で、いずれも喘息発作を契機に入院し経過中にスリガラス様陰影を呈した。

別刷請求先: (〒204-8585) 東京都清瀬市竹丘 3 丁目 1-1
独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科
永井 英明

Table 1 Clinical data on six cases with respiratory complications

No.	Age/ Gender	Complica- tion	History and comorbid- ity	Medica- tion before admission	Clinical symptoms on admission	Days from onset to admis- sion	WBC (/ μ L)	CRP (mg/ dL)	IgE (IU/ mL)	SpO ₂ on admis- sion in room air (%)	Histol- ogy (TBLB)	Antivi- ral drug treat- ment (days)	Treat- ment for complica- tions	Outcome of respira- tory symp- toms	Hospi- taliza- tion (days)
1	25/M	asthma attack	childhood asthma (last attack at 15 years old)	None	fever (38°C), wheezing, dyspnea	2	8,700	5.9	5,178	98	n.d.	5	mPSL	Resolved	6
2	23/F	asthma attack	childhood asthma (last attack at 18 years old)	None	fever (38.4°C), wheezing, dyspnea, headache	3	7,600	2.3	1,536	87	n.d.	5	PSL	Resolved	6
3	55/F	asthma attack viral pneu- monia (suspected)	Churg- Strauss syndrome, cerebral infarction	PSL 12.5mg/ day	fever (38°C), sore throat, wheezing	5	6,900	8.04	70	97	n.d.	5	mPSL	Resolved	15
4	76/M	asthma attack viral pneu- monia (suspected)	asthma, diabetes mellitus, chronic heart failure	antileukot- riene, theophyl- line, ICS/ LABA,	fever (38.8°C), dyspnea, wheezing, cough	3	10,900	18.3	306	92	alveolitis and organiz- ing pneu- monia	10	mPSL, antibacte- rial drugs	Resolved except for cough	62
5	68/F	bacterial pneumo- nia	bronchiec- tasis, broncholi- thiasis, acti- nomycosis	None	fever (37°C)	22	4,800	2.59	36	96	n.d.	5	antibacte- rial drugs	Resolved	13
6	58/M	bacterial pneumo- nia	AIDS, pneumo- cystic pneumonia	HAART	fever, chest pain	5	11,000	14.5	n.d.	96	n.d.	5	antibacte- rial drugs	Resolved	19

PSL: prednisolone, mPSL: methyl prednisolone

ICS/LABA: inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist

HAART: highly active antiretroviral therapy

n.d.: not done

Note: None of the 6 subjects died

症例 3 は 55 歳女性で、45 歳の時、左下腿腫脹と紅斑が出現し、左腓骨神経生検にて神経周囲鞘に好酸球を主とする浸潤みられ、肉芽腫・血管炎があり Churg-Strauss 症候群と診断された。prednisolone (PSL) 50 mg の内服から開始し、徐々に漸減し 12.5mg で病状は長期間安定していた。今回入院 5 日前より悪寒があり、入院前日に上気道炎の診断にて経口セフェム系抗菌薬が処方された。翌日再診したところインフルエンザ簡易診断キットにて A 陽性、胸部聴診上 wheeze を聴取した。インフルエンザおよび気管支喘息発作により消耗が激しく入院となった。入院時胸部単純写真では明らかな肺炎像を認めず喘息発作の治療として β_2 刺激薬吸入と steroid 点滴およびインフルエンザ治療として oseltamivir 内服を開始したが、入院 3 日後に斑状のスリガラス様陰影が出現し (Fig. 1-a, b)、呼吸状態が悪化した。Churg-Strauss 症候群は長期間安定していたことや、喘息発作に対して steroid を投与していたにも関わらず出現したという経過、喀痰培養では病原細菌を認めなかったこと、非定型肺炎を示す検査はすべて陰性であったこと、好酸球性肺炎を生

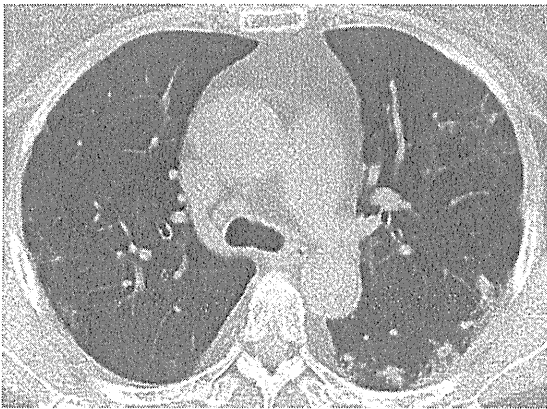
じた可能性は否定出来ないものの、以前合併したときは浸潤影であり今回のスリガラス様陰影とは明らかに異なる画像であったことから今回出現した陰影は、臨床的にウイルス性肺炎と考えた。呼吸困難が著しいため気管支内視鏡検査を施行できなかった。steroid を増量し、oseltamivir を継続することにより、画像および呼吸状態の改善を認めた。

症例 4 は 76 歳男性。基礎疾患に糖尿病、心不全、気管支喘息があり、近医で inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist (ICS/LABA) 吸入、抗 leukotriene 薬、theophylline 内服、insulin 治療を行っていた。入院 2 日前から喘鳴あり近医で steroid 点滴されるも改善がないため当院紹介入院となった。呼吸困難が強く、胸部聴診上喘鳴を聴取した。発熱を認めたためインフルエンザ簡易診断キットを施行したところ A 陽性となった。入院時胸部単純写真および胸部 CT にて両側肺に多発する浸潤影を認め、インフルエンザ A、気管支喘息発作、細菌性肺炎の合併と診断した。喘息発作に対して β_2 刺激薬吸入と steroid 点滴を行い、インフルエンザに対しては oseltamivir の内服、肺炎

Fig. 1-a Chest X-ray of case 3 on hospital day 3 showing opacity and consolidation in the left peripheral lung.



Fig. 1-b Chest CT of case 3 on hospital day 3 showing patchy opacity in left upper and lower and right upper lobes.



に対しては抗菌薬投与を開始した。しかし、呼吸状態は徐々に悪化し、入院7病日に画像上全肺野にスリガラス影を認めた (Fig. 2-a, b)。抗菌薬に反応せず、喀痰からは病原細菌を認めず、非定型肺炎を示す検査もすべて陰性であり、経過と画像からウイルス性肺炎を疑った。治療としては methyl prednisolone 1gパルス療法とウイルス性肺炎に対して oseltamivir の5日間の追加投与を行い、steroidは後療法として PSL 60 mgから漸減していった。これらの治療により人工呼吸器を使用することなく改善した。steroidパルス療法後の気管支肺生検では胞隔炎と器質性病変を認め、diffuse alveolar damageの所見は認められなかった。この症例は第62病日に軽快退院となった。

二次性の細菌性肺炎を合併した症例は2例 (症例5, 6)あり、いずれも外来にて neuraminidase 阻害剤によりインフルエンザが治癒した後に生じていた。基礎

Fig. 2-a Chest X-ray of case 4 exacerbation (hospital day 7) showing opacity and consolidation in all lung lobes.

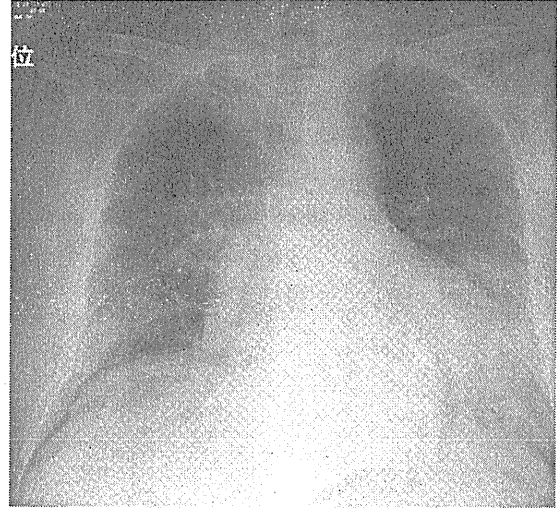
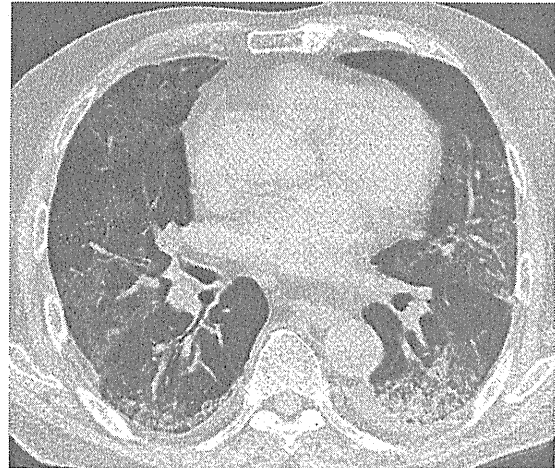


Fig. 2-b Chest CT of case 4 exacerbation (hospital day 7) showing bilateral patchy opacity.



疾患として1例は気管支拡張症と気管支結石, Actinomycesの既往があり、1例はHIV感染に対して抗HIV療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) 施行中の症例であった。両症例とも喀痰から起病菌は判明しなかったが、発熱、浸潤影、膿性痰を認め、非定型肺炎の検査はすべて陰性であることより細菌性肺炎と診断し、ABPC/SBT投与により短期間で軽快退院した。

【過去の季節インフルエンザとの比較】

当院は560床の病床のうち、呼吸器疾患病床が300床 (結核病床100床を含む) を占める病院であり、慢性呼吸器疾患患者の通院が非常に多い。小児科はない。

Fig. 3 NHO Tokyo National Hospital influenza A cases

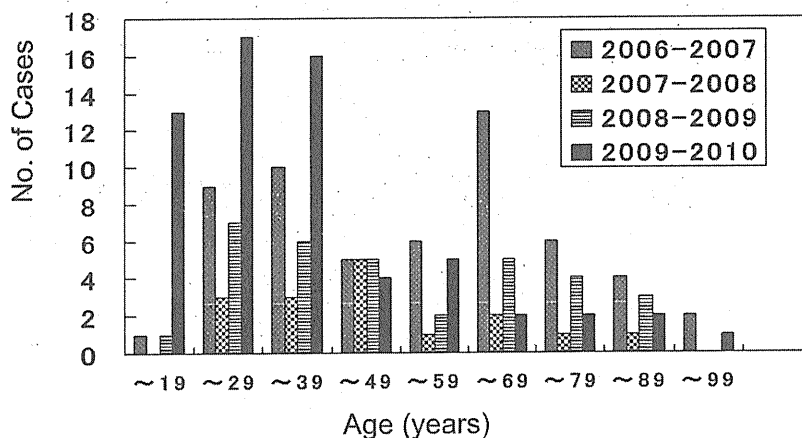


Table 2 Seasonal hospitalization with influenza A

Season (year)	Cases	Age (mean ± SD)	Hospitalizations due to influenza (%)	Reasons of Hospitalization					
				Asthmal attack	Pulmonary failure due to COPD or tuberculosis sequelae	Secondary bacterial pneumonia	Viral pneumonia (suspected)	Chest pain	Renal or cardiac failure
2006-07	56	53.0 ± 20.8	6 (10.7)	3	2	0	0	1	0
2007-08	16	46.3 ± 19.4	3 (18.8)	0	2	1	0	0	0
2008-09	33	48.3 ± 20.6	5 (15.2)	4	0	0	0	0	1
2009-10	62	34.9 ± 19.3	6 (9.7)	2	0	2	2	0	0
Total	167		20 (12.0)	9	4	3	2	1	1

Fig. 3に過去4シーズンに診断されたインフルエンザ患者の年齢分布を示すが、2009～2010年では60歳以上が少なく、40歳未満が多く、明らかに例年の年齢分布と異なっていた。Table 2に過去4シーズンに診断されたインフルエンザ患者についてのまとめを示した。患者数は2009～2010年が最も多かったが、2006～2007年のように多い年もあり、際だって多いとは言えなかった。2009～2010年の入院率は他のシーズンに比べむしろ低かった。喘息重発作による入院はほとんどの年でみられ、2009～2010年が特に多かったわけではない。2009～2010年に認められたウイルス性肺炎様の病像を呈した症例は、他のシーズンでは見られなかった。

考 察

上記の6症例のうち遺伝子学的に新型インフルエンザ A (H1N1) と診断された症例は症例1のみであるが、6例はいずれも2009年9月～12月の症例であり、当時の国立感染症研究所感染情報センターでの疫学調査からはインフルエンザ A はほとんどが新型であったので、全例新型インフルエンザ A (H1N1) と考えられた。

6例中4例が喘息発作を発症していた。新型インフルエンザでは喘息の増悪例が多いことが指摘されてお

り、新型インフルエンザによる入院患者の中では小児の29%、成人の27%に基礎疾患としての喘息を認めたという報告がある⁵⁾。わが国では小児において季節型インフルエンザと異なり新型インフルエンザが喘息重積発作を誘発しやすいとの報告があり⁶⁾、下気道で急速にウイルスが増殖し気管支炎・肺炎が引き起こされ、これによって生じた粘液栓が気道閉塞を生じ、時に気管支平滑筋の攣縮、粘膜浮腫なども関与して急速に気流制限がおこる機転が深く関与している可能性が示唆されている³⁾。成人については当院の過去のシーズンと比べ、喘息発作による入院が多いとは言えなかった。しかしながら、症例1, 2では小児喘息の既往があるが現在は安定しており未治療の状態であったにもかかわらず、インフルエンザ感染を契機に喘息発作が生じており、新型インフルエンザは成人においても喘息発作を誘発しやすい可能性がある。

季節性インフルエンザにおいて最も多い合併症として肺炎が挙げられ、インフルエンザウイルスそのものによるウイルス性肺炎と二次性の細菌性肺炎合併が知られている。細菌性肺炎は季節性インフルエンザに罹患した高齢者の1/4に合併が見られるとする報告⁷⁾や季節性インフルエンザに関連した死亡の25%に認められるとする報告⁸⁾があり、合併症として注意が必要

である。新型インフルエンザでは当初、二次性細菌性肺炎は少ないと言われていたが、症例が蓄積されるにつれ細菌性肺炎が重症化に関与することが判明した。ICUに入院するような重症例のうち20~30%が二次性細菌性肺炎であったという⁹⁾¹⁰⁾。細菌性肺炎の合併が生じやすい理由として、インフルエンザウイルスが気管・気管支上皮の線毛を直接的に傷害して、細菌の浄化機能が障害される機序¹¹⁾やインフルエンザウイルスのneuraminidase活性が、宿主細胞への肺炎球菌の接着や侵入を増幅する機序¹²⁾が季節性インフルエンザにおいて知られている。今回の検討では二次性細菌性肺炎を2例に認めたが、1例が気管支拡張症を基礎疾患に持ち、1例がHIV感染を基礎疾患に持っており、易感染状態も細菌性肺炎の合併に影響したものと考えられた。

当院ではウイルス性肺炎を疑わせる症例を2例経験したが、肺内からインフルエンザウイルスを検出したわけではなく、基礎疾患の関与も考えられ、明確にはウイルス性肺炎とは言えない。ウイルスゲノムの検出に努めるべきであった。しかしながら、発病からの経過からは強くウイルス性肺炎を疑わせる症例であった。

高柳¹³⁾によれば、季節性インフルエンザにおいてウイルス性肺炎は高齢で基礎疾患を有しワクチン非接種者に好発し冬季に多いと報告している一方、非高齢者でも少なからず発症していると報告しているが、経験上遭遇する機会は少ない。当院の過去4シーズンでもウイルス性肺炎を疑わせる症例はなかった。当院の2例とも基礎疾患として喘息を有し、steroidの内服や吸入を行っていた。ウイルス性肺炎の発症にアレルギーとしての喘息やsteroidの影響が関わっている可能性もある。しかしながら、今回の新型インフルエンザウイルスは、上気道粘膜のreceptorだけでなく、下気道粘膜や肺胞上皮細胞のreceptorにも結合し、前者のみに結合する季節性インフルエンザとは異なる動きをすると報告されている¹⁴⁾。この点がウイルス性肺炎を引き起こしやすいとも考えられる。ウイルス性肺炎の画像所見としては、末梢の多発性スリガラス陰影、気管支血管周囲のスリガラス陰影が特徴的である¹⁵⁾¹⁶⁾。当院の2例も同様の陰影を呈した (Fig. 1, 2)。

入院となった新型インフルエンザの呼吸器合併症は軽症も含めると68%に認められたとの報告¹⁷⁾もあり、新型インフルエンザ感染では喘息重積発作、合併症としての肺炎に注意を払うべきと考えられた。

当院には小児科がないため、新型インフルエンザ流行期では成人のインフルエンザ患者のみの診療であった。そのため多くの小児科で多数の患者の診療に追われた状況とは大きく異なり、季節性インフルエンザよ

りもやや患者数が多い程度であった。新型インフルエンザの第一波の流行は成人に対しては大きな影響を与えなかったと言える。その中で、ウイルス性肺炎様の臨床像を呈した症例は強く印象に残った。新型インフルエンザは死亡者数も少なく、重症化例は少ないと言われたが、ウイルス性肺炎様の症例は過去のシーズンでは経験したことがなく、新型インフルエンザが季節性インフルエンザと異なる性格を有していると思われる。

今後、第二波の流行も十分予想されるが、成人に対してどのような影響を及ぼすかきめ細かい臨床的観察が必要であろう。インフルエンザに対しては気管支喘息発作、二次性細菌性肺炎、ウイルス性肺炎などの合併症を生じる可能性を念頭に置き、積極的なワクチン接種が推奨される。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention Questions & Answers 2009 H1N1 Flu ("Swine Flu") and You <http://www.cdc.gov/h1n1flu/qa.htm>.
- 2) World Health Organization Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan 29 April 2009 Influenza A (H1N1) http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en/index.html.
- 3) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza: Clinical aspect of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.
- 4) Koliou M, Soteriades ES, Toumasi MM, Demosthenous A, Hadjidemetriou A: Epidemiological and clinical characteristics of influenza A (H1N1) v infection in children: The first 45 cases in Cyprus, June-August 2009. *Euro Surveill* 2009; 14 (33), pii: 19312.
- 5) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al.: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
- 6) 松井猛彦, 岩田 力, 勝沼俊雄, 南部光彦, 岡田賢司, 近藤直実: 小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例に関する第1次調査の解析. *日小児アレルギー会誌* 2009; 23: 697-704.
- 7) 河野 茂, 朝野和典: 起炎菌からみた呼吸器感染症の変遷. *日内会誌* 1998; 87: 4-10.
- 8) Simonsen L: The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17: S3-10.
- 9) The ANZIC Influenza Investigators: Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Aus-

- tralia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1925—34.
- 10) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, *et al.* : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009 ; 302 : 1872—9.
 - 11) Greenberg SB : Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991 ; 5 : 603—21.
 - 12) Peltola VT, Murti KG, McCullers JA : Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 249—57.
 - 13) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, 加藤貴子, 金澤 實, 斎藤大雄, 他 : インフルエンザ肺炎 84 例の臨床像. *日呼吸会誌* 2006 ; 44 : 681—8.
 - 14) Childs RA, Palma AS, Wharton S, Matrosovich T, Liu Y, Chai W, *et al.* : Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009 ; 27 : 797—9.
 - 15) Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, Conetta R, Feigin DS, Bray M, *et al.* : Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 1500—3.
 - 16) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, Müller NL : Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection : radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 1494—9.
 - 17) Janice KL, Meileen A, Kathleen W, Cynthia K, Shilpa G, Robert S, *et al.* : Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009 ; 302 : 1896—902.

Six Adult Cases of Respiratory Complications Caused by Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Compared to Seasonal Influenza

Yu MIKAMI, Haruyuki ARIGA, Nobuharu OHSHIMA & Hideaki NAGAI

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

The first case in Japan of 2009 pandemic influenza A (H1N1) was reported in May, with pediatric hospitalization exceeding that of adults. We evaluated six adults hospitalized for 2009 H1N1 respiratory complications and compared the pandemic to seasonal influenza. Hospitalization was due to aggravated asthma in four of the six, two of whom had simultaneous pneumonia probably virus-caused, and two cases of bacterial pneumonia. Among the three seasons examined, the number of adults increased slightly but the hospitalization rate was low in 2009-2010. Respiratory complications such as viral pneumonia were not seen outside of 2009-2010. Attention should therefore be paid to respiratory complications in adults with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus.



Reversion rates of QuantiFERON-TB Gold are related to pre-treatment IFN-gamma levels

Kosaku Komiya^{a,b,c,*}, Haruyuki Ariga^{a,c}, Hideaki Nagai^a,
Atsuyuki Kurashima^a, Syunsuke Shoji^a, Hiroshi Ishii^b, Yutsuki Nakajima^a

^a Center for Respiratory Disease, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital, Tokyo, Japan

^b Department of Internal Medicine 2, Oita University, Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan

Accepted 9 May 2011

KEYWORDS

Tuberculosis;
Interferon;
Reversion

Summary Objective: The quantitative interferon (IFN)-gamma in response to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens declines in tuberculosis patients after starting treatment, however, in some cases remains high despite clinical improvements. Our aim was to evaluate clinical parameters associated with remaining QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) positive after treatment.

Methods: A prospective cohort study of 101 culture-positive, positive QFT-G, HIV-uninfected patients with pulmonary tuberculosis. QFT-G was performed at diagnosis, at the end of intensive phase, at treatment completion, and 5–7 months post-treatment completion.

Results: There were 80 patients with complete results, 34 (43%) remaining QFT-G positive and 46 (58%) reverting to QFT-G negative at the 5–7 month post-treatment time point. There was a significant decline in IFN-gamma levels in response to both CFP-10 and ESAT-6 with tuberculosis treatment. Multivariate analysis revealed significant associations between IFN-gamma levels detected before treatment and remaining QFT-G positive post-treatment after adjustment for smear status, presence of cavitation, and positive sputum culture two months after starting treatment.

Conclusions: Quantitative QFT-G responses drop significantly in active tuberculosis patients undergoing treatment, with almost 60% becoming test negative. Reversion to a negative

Abbreviations: CFP, culture filtrate protein; DOT, directly observed therapy; ESAT, early secreted antigen target; HIV, human immunodeficiency virus; IFN, interferon; IGRA, interferon-gamma release assay; LTBI, latent tuberculosis infection; PCR, polymerase chain reaction; QFT, QuantiFERON; QFT-G-, QuantiFERON TB Gold; TST, tuberculin skin test.

* Corresponding author. Department of Internal Medicine 2, Oita University, Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan. Tel.: +81 97 549 4411; fax: +81 97 549 4245.

E-mail addresses: komiyakh1@oita-u.ac.jp (K. Komiya), arigah-in@tokyo-hosp.jp (H. Ariga), hnagai-in@tokyo-hosp.jp (H. Nagai), krsmgm@gmail.com (A. Kurashima), shoji-in@tokyo-hosp.jp (S. Shoji), hishii@oita-u.ac.jp (H. Ishii), nakajima-in@tokyo-hosp.jp (Y. Nakajima).

^c These authors contributed equally to this work.

QFT-G result was closely associated with the magnitude of the IFN-gamma response prior to treatment and increasing age.

© 2011 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Interferon (IFN)-gamma release assays (IGRAs) are approved as diagnostics for *Mycobacterium tuberculosis* infection in many countries.^{1,2} It has also been reported that these assays have usefulness for monitoring disease activity, post-treatment, in patients with either latent tuberculosis infection (LTBI)^{3–7} or active tuberculosis.^{8,9} Although there are several reports demonstrating that overall IGRA positive rates and quantitative IFN-gamma levels significantly decrease with treatment,^{3,4,8,9} we have occasionally encountered patients with active tuberculosis whose IGRA results remain positive results and with high IFN-gamma levels in spite of clinical improvement.¹⁰ Reasons for these clinical discrepancies have not fully been evaluated. There is insufficient evidence to determine whether severity of tuberculosis itself affects IFN-gamma responses, and whether those patients remaining IGRAs positive after treatment completion are more likely to suffer disease relapse, as has been demonstrated for positive sputum culture results at 2 months,¹¹ or the presence of cavity on chest radiograph at the end of treatment.¹²

We conducted a prospective observational study to evaluate which test and clinical parameters were associated with remaining QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) positive in active pulmonary tuberculosis patients undergoing treatment.

Materials and methods

This was a cohort study approved by the ethics committee of the National Hospital Organization, Tokyo National Hospital (Tokyo, Japan). Patients were prospectively recruited between June 2004 and November 2008 at National Hospital Organization, Tokyo National Hospital. All patients provided written informed consent.

Adult inpatients or outpatients with pulmonary tuberculosis, confirmed by positive culture and/or polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis* from sputum or bronchoalveolar lavage, were recruited. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) positive, receiving immunosuppressive therapy, malignancies, multi-resistant tuberculosis, and bedridden state were excluded. In addition to these criteria, the present study required eligible patients to have a positive QFT-G result before or within 2 weeks of treatment commencement. Culture and drug susceptibility testing were performed for at least one sputum specimen before treatment or during the intensive treatment phase. Chest radiograph findings were evaluated before treatment, at the end of the intensive phase, and at treatment completion. Baseline smear positive patients underwent repeat sputum smear examination at completion of the intensive phase, and all of the patients were tested by sputum culture 2 months after starting treatment. Six-month intensive chemotherapy was preferred as a treatment regimen, using three or four drugs

individualized for each patient. Patients with high risk for hepatotoxicity due to pyridinamide were prescribed a 9-month regimen of rifampicin and isoniazid, with ethambutol, especially during the first 2 months. Directly observed therapy (DOT) was the standard treatment delivery mode under the national tuberculosis programme. QFT-G was performed at the end of the intensive treatment phase, just after completion of treatment, and 5–7 months post-treatment completion. Final reversion judgments, remaining positive or reverting to negative result, were determined on the basis of the last QFT-G result, obtained 5–7 months after treatment completion.

QFT-G test

The QFT-G test was performed according to the recommendations of the manufacturer (Cellestis, Ltd, Carnegie, Victoria, Australia). The test was positive if the IFN-gamma measured in response to *M. tuberculosis*-specific antigens minus the negative control was 0.35 U/mL or more, and indeterminate if the positive control minus negative control was less than 0.5 IU/mL and the individual did not respond to the *M. tuberculosis*-specific antigens.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the PASW statistics 18.0 software package (IBM SPSS, Tokyo, Japan). Statistical significance was defined by a p value < 0.05 for all analyses. Continuous variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test, and compared using the Student's t -test or Mann–Whitney test distribution. Friedman's exact was performed to compare IFN-gamma levels over time in response to culture filtrate protein (CFP)-10 and early secreted antigen target (ESAT)-6. The Kruskal–Wallis test was used to compare positivity of QFT-G among 4 groups according to pre-treatment maximum IFN-gamma level in response to CFP-10 or ESAT-6. Dunn comparison as *post-hoc* was applied when multiple comparisons were done. The chi-square test was applied for comparing categorical variables, unless one of the categories had fewer than 20 observations, in which case, the Fisher's exact test was applied. For statistically different findings between remaining QFT-G positive and reversion to QFT-G negative, we used multiple logistic regression analysis to compare relevant outcomes.

Results

A total of 101 patients were recruited into the present study. All patients received DOT, with 57 (71%) patients completed treatment in 6 months, 17 (21%) in 9 months, and 6 (8%) in 12 months. None of the patients died. Four patients permanently defaulted treatment and 17 failed to return for testing at either the completion of treatment or

5–7 months after completion of treatment time points. Thus, complete study results were available for 80 patients (Fig. 1).

Patient characteristics

Baseline characteristics and the results of clinical examinations of the 80 patients, stratified according to the last QFT-G result, are shown in Table 1. Thirty three of the 34 patients remaining QFT-G positive 5–7 months after the completion of treatment were also positive results at the end of treatment time point. The one other patient, who relapsed six months after completion of the six-month regimen, had temporary reversion to negative at the end of completion time point. The only measured parameter that was statistically different between the group remaining positive and the group reverting to negative QFT-G was the pre-treatment IFN-gamma level in response to specific antigens. There were no significant differences between these two groups in sputum smear status, cavity on chest radiograph, or positive sputum culture two months after starting of treatment.

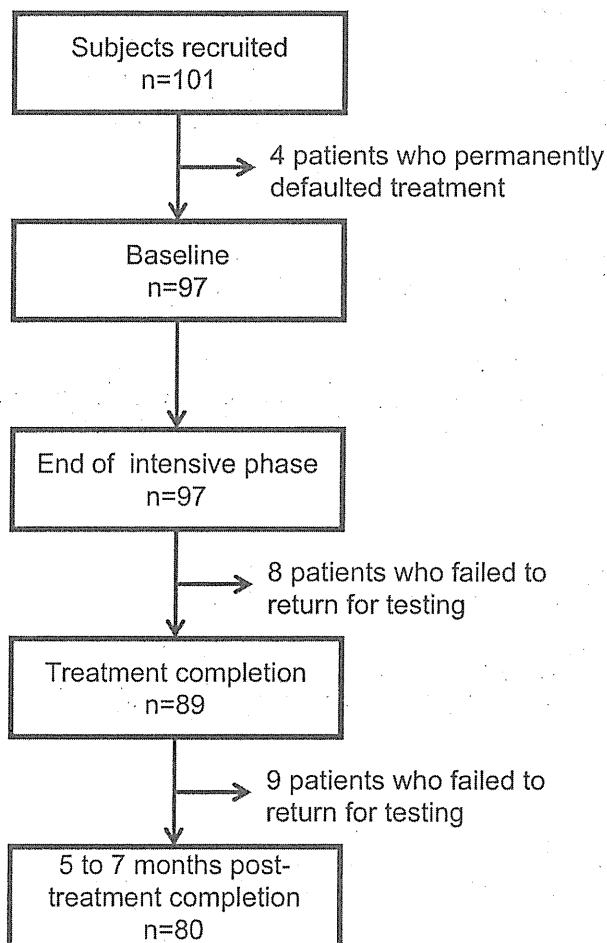


Figure 1 This chart outlines the flow of participants through the course of the study, and the number of subjects at each assay time point.

QFT-G results

The IFN-gamma levels determined by QFT-G before treatment, at the end of intensive phase, at the time of treatment completion, and 5–7 months after the treatment completion are shown in Fig. 2A and B for CFP-10 and ESAT-6 respectively. IFN-gamma levels in response to both CFP-10 and ESAT-6 decreased significantly after starting treatment; however, there were no significant differences between the levels at the time of treatment completion and 5–7 months after the treatment completion.

Factors predictive for QFT-G remaining positive

Table 2 shows the results of non-adjusted and adjusted models of multiple logistic-regression analyses, of measured parameters and remaining QFT positive after treatment. Both univariate and multivariate analyses showed that higher pre-treatment IFN-gamma levels of CFP-10 or ESAT-6 were independent predictors of remaining QFT-G positive. No significant association were found for gender, BMI, initial sputum smear status, treatment period, positive sputum culture 2 months after starting treatment, or cavity on chest radiograph.

Course of positive rates of QFT-G according to pre-treatment IFN-gamma levels

Patients were stratified into four subgroups based on their maximal level of IFN-gamma response to CFP-10 or ESAT-6 at the initial testing point (0.35–1.04 IU/mL, 1.05–2.02 IU/mL, 2.03–3.60 IU/mL and >3.61 IU/mL). As shown in Fig. 3, the rate of QFT-G positive results decreased after treatment commencement in all four subgroups. Positivity in patients with high pre-treatment levels of IFN-gamma (more than 3.61 IU/mL), remained high (more than 70%) even at 5–7 months after treatment completion. This was significantly different ($p = 0.027$) from the rate for patients with low pre-treatment levels of IFN-gamma (less than 1.05 IU/mL), where less than 40% remained positive at the end of the intensive phase of treatment and only 15% at treatment completion.

Discussion

This study demonstrated that the predominant measured factor that was associated with QFT-G results remaining positive after treatment was pre-treatment levels of IFN-gamma, as measured by the test. Increasing age was also associated by multivariate analysis. The severity of disease, as estimated sputum smear positivity, presence of cavitation on chest radiograph, or positive sputum culture results 2 months after starting treatment, were not associated.

Our results were similar to those of previous reports, in which IFN-gamma levels have significantly decreased with tuberculosis treatment.^{4,8,9} Chee and colleagues showed that mean IFN-gamma levels significantly decreased during the early phase of treatment, but did not alter significantly between treatment completion and six months after treatment completion.⁸ In addition, using the T-SPOT[®]-TB assay in tuberculosis contacts, it was reported that the number of IFN-gamma producing T-cells in response to CFP-10 but not

Table 1 Baseline characteristics.

Characteristics	Remaining positive (n = 34)	Reverting to negative (n = 46)	p Value
Age, yr ^a	51(24)	45(30)	0.114
Gender (male) ^b	27(79)	34(74)	0.383
BMI, kg/m ² ^a	20.9(4.6)	20.2(3.2)	0.662
Cavity on chest radiograph ^b	12(35)	20(43)	0.307
Sputum smear 3+ at starting of treatment ^b	6(18)	10(22)	0.436
Positive sputum culture at 2 months ^b	12(35)	18(39)	0.455
Observation period, days ^a	980(258)	950(108)	0.689
Treatment period, months ^a	6(2.5)	6(3.0)	0.377
Pre CFP-10 level, IU/mL ^a	1.047(2.722)	0.389(0.943)	0.016
Pre ESAT-6 level, IU/mL ^a	2.673(3.357)	1.099(1.418)	0.011
Pre maximum level of CFP-10 or ESAT-6, IU/mL ^a	2.971(4.372)	1.401(1.564)	<0.001

BMI, body mass index.

^a Values are presented as median (IQR).

^b Values are presented as No. (%).

to ESAT-6 significantly fell with LTBI treatment,^{5,13} whereas significant declines had been shown in T-cell response to both ESAT-6 and CFP-10 in patients with active tuberculosis.⁸ These findings are consistent with those in the present study.

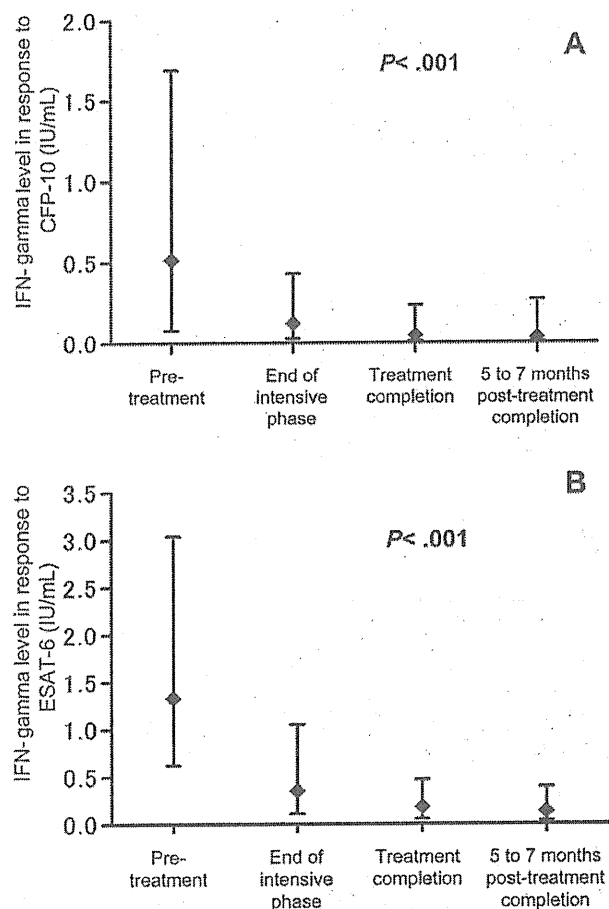


Figure 2 The IFN-gamma levels determined by QFT-G before treatment, at the end of intensive phase, at the time of treatment completion, and 5–7 months after the treatment completion in Fig. 2A for CFP-10 and Fig. 2B for ESAT-6.

In this study, remaining QFT-G positive 5–7 months after completion of treatment was related to the pre-treatment IFN-gamma levels, but not to sputum smear status, cavity on chest radiograph, and positive culture status two months after treatment initiation. These latter findings suggest that reverting to a negative QFT-G result after treatment is not associated with the severity of disease at diagnosis. However, there is no clear definition of severity of tuberculosis and sputum status and presence of cavities by chest radiograph may not be accurate markers.

Another explanation for our results may be related to the efficacy of treatment regimens. Although not reaching significance ($p = 0.104$; Table 2) there was a strong trend (OR 1.523) for patients who had received longer treatment regimens to become QFT-G negative as compared with shorter regimens. If we assume that maintenance of a positive QFT-G response is related to continual presence of antigen in vivo, and thus ongoing infection,¹⁴ this argues for the use of nine month (or longer) treatment regimens rather than those of six month if eradication of infection was the goal of treatment. Since there is no "gold standard" for proving eradication of infection, the goal of treatment may be prevention of recurrence in addition to reversion to negative in smear and culture of bacilli. This is supported to some extent by our finding that the one patient who relapsed in our study completed the short-course (6-month) regimen. This possibility might also be supported by our finding of a significant association between increasing age and remaining positive by QFT-G after treatment, as a combination of treatment and the immune response of a patient are likely both related to eradication of infection and immune responses to wane with increasing age.¹⁵ The depression of immune responses with increasing age may be associated with impairment of ability to kill bacilli, but not with a decline in the ability to produce IFN-gamma.

One of the greatest interests in using IGRAs for monitoring disease activities is whether IGRA can be used to predict relapses. We found no significant difference in relapse frequencies between those remaining positive and those reverting to negative, however the mean observational period in our study was short, about 3 years, and we only identified one case of relapse. Thus, we have no evidence to

Table 2 Association of measured parameters with positive QFT-G results 5–7 months after treatment completion.

Predictor	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Age	1.021	0.995–1.047	0.110	1.079	1.009–1.153	0.036
Gender (male)	1.290	0.516–3.225	0.586	0.675	0.185–7.019	0.675
BMI	1.069	0.810–1.412	0.637	1.474	0.892–2.438	0.130
Cavity on chest radiograph	0.700	0.196–2.498	0.583	0.174	0.013–2.307	0.185
Sputum smear status at starting treatment	0.740	0.427–1.282	0.284	0.676	0.185–2.468	0.554
Treatment period	1.119	0.881–1.422	0.356	1.523	0.917–2.530	0.104
Positive sputum culture at 2 months	0.833	0.231–3.003	0.780	0.956	0.039–23.504	0.978
Pre maximum level of CFP-10 or ESAT-6	1.493	1.174–1.898	0.001	1.901	1.002–3.607	0.049

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; CFP-10, culture filtrate protein-10; ESAT-6, early secreted antigen target-6.

support the suggestion that patients remaining QFT-G after completion of treatment are associated with an increased risk of relapse. The one patient who relapsed was QFT-G negative at the completion of therapy (6-month) but became positive by the 5–7 month post-treatment time point, prior to exacerbations in clinical symptoms, chest imaging and sputum smear status. In this context, monitoring for increasing QFT-G results in treated individuals might be important in evaluating the risk of disease relapse.

Another possible application for IGRAs is supported by our findings – monitoring responses after the initiation of treatment as an indicator of drug susceptibility. In our study, the patients demonstrated a decline in QFT-G responses with treatment. Presumably this is an indication that the *M. tuberculosis* strains infecting these patients were susceptible to the respective drugs regimens being used for each patient. This could be especially useful in situations where rapid susceptibility testing is unavailable or impossible (i.e. culture negative patients), and warrants further evaluation.

This study has several limitations. First, the present study required eligible patients to have a positive QFT-G result before or within 2 weeks of treatment commencement. We

did not evaluate the kinetics of QFT-G response with treatment in those who were test negative at the time of diagnosis. Second, our study adopted negative acid-fast bacilli smear and culture not but QFT-G as the indicator for successful of anti-TB therapy. Finally, this study was limited by study of a small population at a single center. The rate of relapse to active tuberculosis after standard therapy is reported to be very low,¹⁶ and was so in our study.

In conclusion, we found that QFT-G results remaining positive after completion of treatment were related to high pre-treatment IFN-gamma levels and increasing age, but not to other clinical parameters regarded as relapse risk factors. Larger long-term observational studies are required to ascertain if maintenance of a positive IGRAs result are related to relapse risk.

Conflict of interest statement

All of the authors have stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

Source of financial support

The Health and Labour Science Research Grant of Japan.

Acknowledgment

The authors thank Dr. Osamu Takahashi (St. Luke's Life science institute, Tokyo) for his advice and expertise in statistical analyses, Ayako Watanabe and Yasuko Inoue for their technical assistance in the laboratory assays, and Dr. Toshiaki Tamura, Dr. Hajime Goto, and all other physicians in National Hospital Organization, Tokyo National Hospital for their support.

References

- Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Centers for disease C, prevention: updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States. *MMWR Recomm Rep* 2010;2010(59):1–25.
- Guideline for the use of Quantiferon TB-2G. *Kekkaku* 2006;81:393–7.

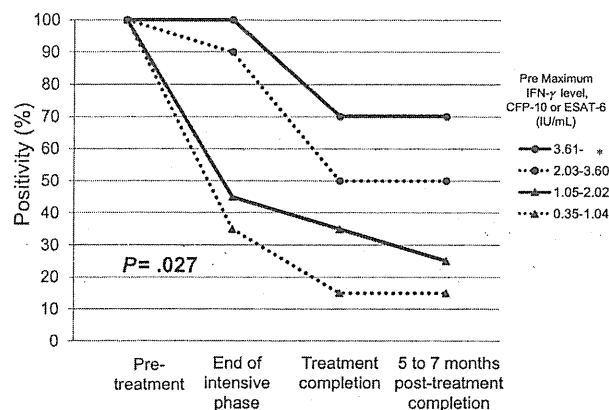


Figure 3 The rate of QFT-G positive results decreased after treatment commencement in each subgroup based on their maximal level of IFN-gamma response to CFP-10 or ESAT-6 at the initial testing point (0.35–1.04 IU/mL, 1.05–2.02 IU/mL, 2.03–3.60 IU/mL and >3.61 IU/mL).

3. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177–84.
4. Dyrhol-Riise AM, Gran G, Wentzel-Larsen T, Blomberg B, Haanshuus CG, Morkve O. Diagnosis and follow-up of treatment of latent tuberculosis; the utility of the QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in outpatients from a tuberculosis low-endemic country. *BMC Infect Dis* 2010;10:57.
5. Chee CB, KhinMar KW, Gan SH, Barkham TM, Pushparani M, Wang YT. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:282–7.
6. Goletti D, Parracino MP, Butera O, Bizzone F, Casetti R, Dainotto D, et al. Isoniazid prophylaxis differently modulates T-cell responses to RD1-epitopes in contacts recently exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study. *Respir Res* 2007;8:5.
7. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:831–9.
8. Chee CB, KhinMar KW, Gan SH, Barkham TM, Koh CK, Shen L, et al. Tuberculosis treatment effect on T-cell interferon-gamma responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Eur Respir J* 2010;36:355–61.
9. Katiyar SK, Sampath A, Bihari S, Mamtani M, Kulkarni H. Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1146–52.
10. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M, Narang P, Dogra S, Taksande B, et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection* 2007;35:98–103.
11. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;360:528–34.
12. Hamilton CD, Stout JE, Goodman PC, Mosher A, Menzies R, Schluger NW, et al. Tuberculosis trials C: the value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1059–64.
13. Aiken AM, Hill PC, Fox A, McAdam KP, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis* 2006;6:66.
14. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195–202.
15. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:690–9.
16. Vree M, Huong NT, Duong BD, Sy DN, Van LN, Hung NV, et al. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:392–7.

結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例

¹石井 崇史 ¹松井 芳憲 ¹長山 直弘 ¹檜垣 直子
¹戸根 一哉 ¹日下 圭 ¹妹尾 真美 ¹有賀 晴之
¹大島 信治 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔 ¹寺本 信嗣
¹山根 章 ¹田村 厚久 ¹永井 英明 ¹赤川志のぶ
¹豊田恵美子 ¹庄司 俊輔 ²中島 由槻

要旨：症例は55歳女性，発熱・右胸痛にて右側胸水貯留を発見され，胸水は抗酸菌塗抹陰性であったが，リンパ球優位の滲出性でADA 92.7 IU/Lと高値を示し，血液QFT陽性であることから結核性胸膜炎と診断された。胸腔ドレナージ後，抗結核薬4剤（INH, RFP, EB, PZA）による治療を開始され，後に胸水結核菌培養陽性（全感受性菌）と判明した。しかし治療開始18日後に再度発熱し，今度は左胸痛が出現し，左側胸水貯留が認められたため精査入院となった。右側と同様リンパ球優位の滲出性胸水で，局所麻酔下胸腔鏡を施行したところ壁側胸膜に多発性の白色小結節病変を認め，同部の生検組織培養より結核菌が検出された。抗結核薬開始後の初期悪化による対側胸膜炎と判断し，治療継続とした。左胸腔ドレナージ後は胸水貯留を認めず，経過良好である。

キーワード：結核性胸膜炎，初期悪化，対側胸水

緒言

結核性胸膜炎は結核診療において比較的遭遇する頻度の高い疾患であるが，抗結核薬による治療開始後，対側に結核性胸膜炎をきたす例は稀である。今回われわれは右側の結核性胸膜炎に対し治療開始後，対側に胸水貯留を認め，精査の結果，初期悪化による対側の結核性胸膜炎と診断した1例を経験したため，若干の文献的考察を含めて報告する。

症例

症例：55歳，女性。職業：銀行員。

主訴：発熱，胸痛。

既往歴：掌蹠膿疱症（51歳），左末梢性顔面神経麻痺（52歳），橋本病（54歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成20年12月健診にて右上肺野結節影を指摘され（Fig. 1a），前医にてclarithromycin 400 mg/day 14日間処方されたが，改善なくその後受診せず。平成22

年5月38℃の発熱と右胸痛が出現し，同医受診したところ，胸膜炎の診断にてlevofloxacin（LVFX）500 mg/dayを内服した。しかし，右胸水がさらに増加したため（Fig. 1b-1）10日後に同医入院した。胸腔ドレナージが施行され，その直後の胸部CT（Fig. 1b-2）では右側胸水と葉間・壁側胸膜の肥厚を認め，また左側にも軽度の葉間胸膜の不整な肥厚が認められた。右胸水は抗酸菌塗抹陰性であったが，リンパ球優位，TP 5.5 mg/dl，LDH 1012 U/lと滲出性，adenosine deaminase（ADA）高値（92.7 IU/L）を示し，血液QuantIFERON®-TBゴールド（QFT）陽性であった。結核性胸膜炎の疑いにて6月当院第1回目紹介入院となった。

喀痰なく，胸水はすでに消失しており，胃液検査も抗酸菌陰性であった。前医の検査所見から臨床的に結核性胸膜炎と診断され，抗結核薬4剤isoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），pyrazinamide（PZA）による治療が開始された。有害事象なく，退院となったが，抗結核薬開始後18日より38℃の発熱と左胸痛が出現し，胸部エックス線左側の胸水貯留が認められたため

(Fig. 1c-1), 当院第2回入院となった。この時点で近医にて施行された右胸水の結核菌培養陽性, 全感受性菌と判明した。

入院時身体所見: 身長163 cm, 体重58 kg, 血圧114/80 mmHg, 脈拍86回/分・整, 呼吸数14回/分, 体温37.3°C, 表在リンパ節は触知せず, 心音は整。呼吸音は左側肺で減弱を認めたが, ラ音は聴取せず。四肢に浮腫なし。

入院時検査成績 (Table): CRP 8.03 mg/dl と炎症反応

の亢進を認めた。

当院第2回入院時CT (平成22年7月, Fig. 1c-2): 左側胸水, 壁側胸膜肥厚, 下葉の索状影を認める。肺野病変は明らかでない。

入院後経過: 左胸腔穿刺施行したところ, 胸水は黄褐色滲出性でADA 99.6 IU/L と高値, 胸水のQFTは上澄み液 interferon γ (IFN- γ) 10.0 IU/ml, culture filtrate protein 10 (CFP10) 抗原刺激後IFN- γ 値は62.4 IU/mlであり,

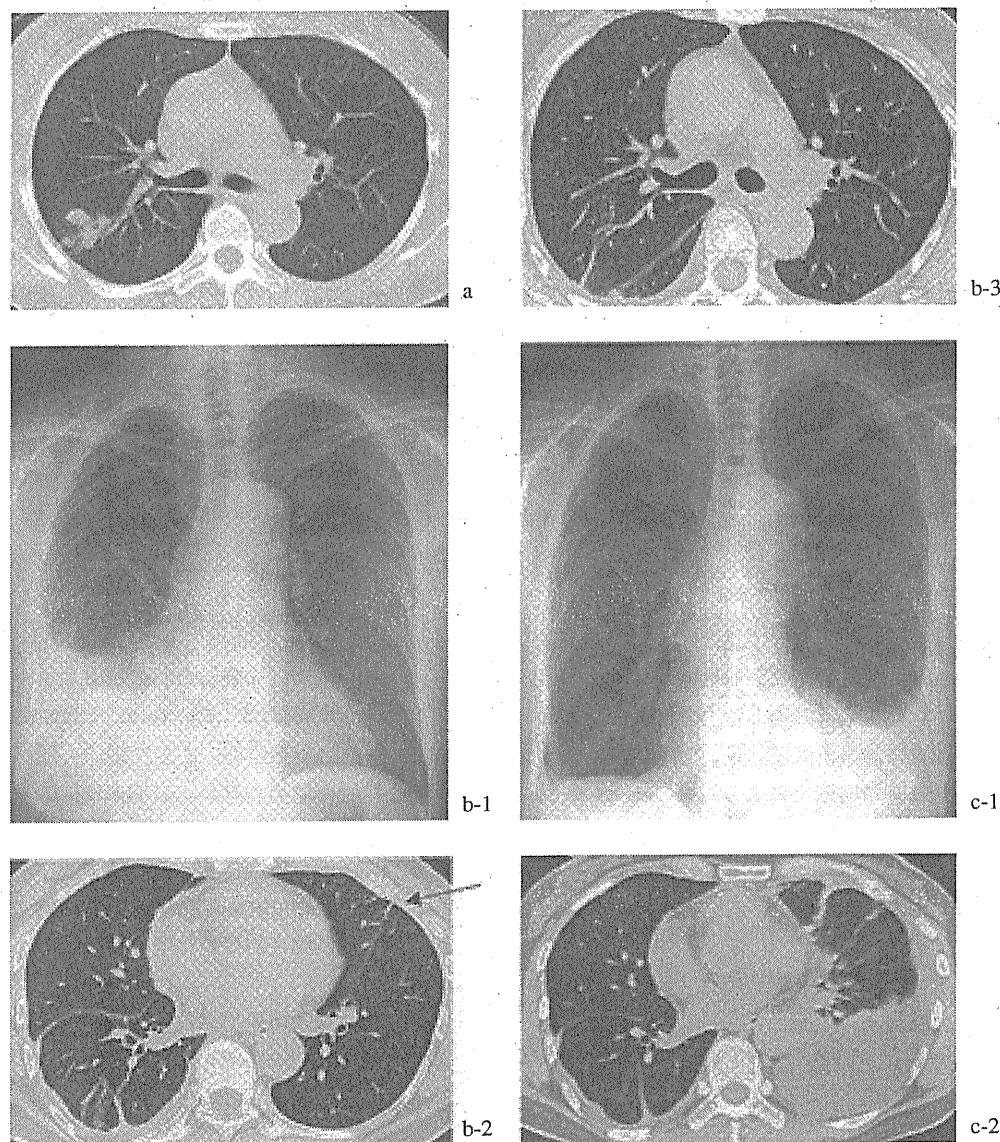


Fig. 1 (a) Chest CT on 2008 showed multiple small nodular shadows in the upper lobe of the right lung. (b) Chest X-ray (b-1) on admission to another hospital (May 2010) showed right pleural effusion. Chest CT (b-2) showed the same findings. In addition, left pleura was slightly thickened, indicating the beginning of inflammation on the left pleura (\leftarrow). Multiple small nodular shadows that were found in the chest CT on 2008 changed into subpleural linear shadow. (b-3) (c) Chest X-ray (c-1) on second admission to our hospital (July 2010) showed left pleural effusion. Right pleural effusion was steadily decreased. Chest CT (c-2) at the same time showed left pleural effusion and that pleural thickening progressed. No new lesion of lung field was detected.

当院基準によれば陽性であったが、胸水抗酸菌塗抹検査・結核菌PCR・培養はすべて陰性であった (Table)。結核性胸膜炎が強く疑われたが、確定診断のため第3病日に局所麻酔下胸腔鏡を施行した (左第7肋間中腋窩線上よりアプローチ)。左下葉は壁側胸膜と一部癒着、壁側胸膜は全般的に発赤調で一部に白色隆起性病変を認めた (Fig. 2)。胸水を1100 ml排液し、胸腔ドレーンを留置した。白色隆起性病変からの生検検体を摩滅して抗酸菌検査施行したところ、塗抹 (±)、結核菌PCR陽性、培養陽性であった。以上より、左側も結核性胸膜炎と診断したが、抗結核薬開始約2週後の対側胸膜炎であり、機

序として初期悪化が考えられたため、治療は継続とした。第8病日に胸腔ドレーン抜去し、その後胸水再貯留は認めなかった。一方、入院時より38℃前後の発熱を認め、薬剤熱の可能性も否定できなかったため、第14病日に抗結核薬をすべて中止したところ解熱した。INH, LVFXにて再開し、RFP, EBの順に追加し、最終的にINH, RFP, EB内服として第28病日に退院となった。PZAが被疑薬として考えられたが、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は陰性であった。以降、外来において3剤治療を継続しているが、経過良好である。

Table Laboratory findings on second admission

Hematology		Blood Chemistry		Thoracentesis (left effusion)	
WBC (μ l)	4400	TP (g/dl)	7.6	Gravity	1.038
Neu (%)	75	Alb (g/dl)	4.0	Protein (g/dl)	5.7
Mon (%)	6.9	AST (IU/l)	24	LDH (IU/l)	669
Lym (%)	15.8	ALT (IU/l)	16	CEA (ng/ml)	1.8
Eos (%)	2.3	LDH (IU/l)	198	ADA (IU/L)	99.6
Hb (g/dl)	13.0	CK (IU/l)	95	Cells	
Plt (μ l)	32.9×10^4	ALP (IU/l)	232	RBC	(1+)
ESR (mm/hr)	57	γ -GTP (IU/l)	35	Neu	(±)
		T-Bil (mg/dl)	0.67	Lym	(2+)
		BUN (mg/dl)	13.6	His	(1+)
		Cre (mg/dl)	0.63	QFT TB-3G	(+)
		Na (mEq/l)	136	TB (smear)	(-)
		K (mEq/l)	4.0	TB (culture)	(-)
		BNP (pg/ml)	8.4	TB (PCR)	(-)
				Pleural biopsy, left	
				TB (smear)	(+)
				TB (culture)	(+)
				TB (PCR)	(+)

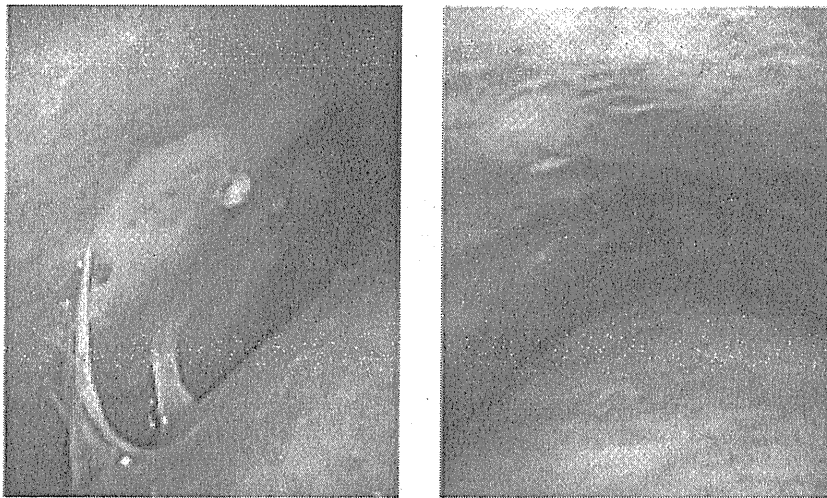


Fig. 2 Medical thoracoscopy was performed on the third admission day. White, eminent lesions were observed diffusely on the left parietal pleura. The smear and culture of biopsy sample from that lesion were positive for tuberculosis.

考 察

結核性胸膜炎は比較的良好に見られる疾患であり、肺外結核の20%以上を占めるといわれる²⁾が、両側性は比較的稀であり、結核性胸膜炎全体の1.8~4.6%程度と報告されている^{3)~5)}。一方、抗結核薬開始後に胸水の増加を見ることは少なくないが、本症例のように対側に胸水をきたす例はきわめて稀である。

結核性胸膜炎の機序としては、①初感染に引き続いて起こるもの(一次結核症)、②初感染後の内因性再燃によるもの、③肺結核に随伴して起こるもの、④抗結核薬治療開始後の初期悪化によるもの、が考えられる⁶⁾。経路としては、胸膜直下病変の胸腔内穿破や初感染巣からの血行性ないしリンパ行性の胸膜への散布が想定されている⁷⁾。画像上は肺実質・胸膜直下病変を認めないことが多いが、結核性胸膜炎患者の肺切除標本ではほぼすべての症例で胸膜直下の病変が認められている⁸⁾。本例の右胸膜炎については、平成20年より右上葉胸膜直下に結核に矛盾しない肺病変を認めており、それに随伴した結核性胸膜炎と考えられた。一方、左胸膜炎は抗結核薬開始18病日に急性発症しており、機序としていわゆる初期悪化を起こしたものと推測された。

初期悪化とは、適切な抗結核薬開始後、喀痰中の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こととされ、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^{7,9)}。機序としては、RFPのような強力な抗結核薬により短期間に多量の結核菌が死滅し、それにより引き出される大量の抗原に対する生体のアレルギー反応が想定されている^{7,9)}。結核性胸膜炎においては、Yoら¹⁰⁾は141例中16名(11.3%)に初期悪化を観察し、Al-Majedら¹¹⁾は61例中10例(16.4%)に初期悪化と思われる胸膜炎の増悪を認めたと報告しており、いずれも抗結核薬開始後1週~1カ月程度で発症している。結核性胸膜炎の初期悪化はほとんどが同側であり、対側の悪化はきわめて稀である¹²⁾。本例において初期悪化を示唆する根拠としては、①治療開始前のCT画像では左肺葉間胸膜の不整な肥厚を認めたが、胸水は認められなかったこと、②抗結核薬開始後約2週では解熱しており画像上も胸水増加は認めなかったが、その4日後で左胸水貯留を認め、一方で明らかな他の肺野病変出現は認めていなかったこと、③抗結核薬は内服されており、薬剤耐性試験も全感受性であったこと、が挙げられる。また、胸腔鏡で左壁側胸膜にまばらながらも結核性病変が認められ結核菌も培養されていることから、右側結核病変より左胸膜の微小結核病変が形成され、それを基点に初期悪化が発生したものと推測される。その経路として、経気道性・リン

パ行性・血行性いずれも考えられるが、平成22年5月CT所見上肺野病変を認めなかったが小葉間隔壁の肥厚が認められ、左側胸水貯留時CTでは同所見が進行していたことから、リンパ行性が中でも可能性が高いと考えられた。その後、治療開始によりその病変に対しリンパ球の集簇と大量のサイトカインが分泌され¹³⁾、結核性胸膜炎を発症したと考えるのが妥当と判断した。初期悪化は抗結核薬の継続で改善するとされており、本例も胸水ドレナージと抗結核薬の継続のみで改善した。

一般に結核性胸膜炎では胸水抗酸菌塗抹・培養検査は陰性であることが多いため、胸水のリンパ球優位・ADA高値で診断される場合が少なくない。鈴木ら⁹⁾は、結核性胸膜炎が強く疑われた症例の44.7%では胸水をはじめとする諸検体で施行した結核菌培養がすべて陰性であったと報告している。本例では右胸膜炎は胸水の抗酸菌塗抹陰性であったが、後に結核菌培養陽性と判明した。左側胸膜炎も当初は抗酸菌塗抹陰性であったが、局所麻酔下胸腔鏡によって結核性病変と思われる白色隆起性病変を確認でき(Fig. 2)、その部の胸膜生検検体の培養より結核菌培養陽性が得られた。このように胸腔鏡は、直接病変部を確認でき十分量の検体を得られるので、その組織培養が意味のある抗酸菌検査結果を導きうるメリットがある¹⁴⁾。また、血液と異なり、胸水のQFT検査は一般的でなく標準的測定法もないが、当院の有賀らは、①胸水上澄み液のIFN- γ 濃度が0.9 IU/ml以上、かつAIM-Vmediaを用いた抗原刺激での反応が0.4 IU/ml以上であること、②胸水上澄み液のIFN- γ 濃度が0.9 IU/ml以上、かつ抗原刺激でELISPOT 6個以上のSPOTを認める、の2つを組み合わせて結核性胸膜炎の診断を行っており、胸水ADA値・血液QFT値より感度・特異度に優れると報告している¹⁵⁾。本例においても胸水のQFTは陽性であり、結核性胸膜炎の補助診断法として有用と思われる。

結核性胸膜炎の治療中对側胸水を呈した1例を経験した。胸腔鏡検査により、対側にも結核菌の存在を証明することができた。対側の胸膜炎は、もともと左胸膜に存在していた結核病巣が、抗結核薬開始後に初期悪化をきたして発症したものと推測され、胸水ドレナージと抗結核薬内服継続により改善した。結核性胸膜炎の経過中に対側胸水が出現した場合、他疾患との鑑別のためにも胸腔鏡を含め積極的に精査すべきと考えられる。

文 献

- 1) Ariga H, Kawabe K, Nagai H, et al.: Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon- γ response of cavity fluid cells. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45: 1559-1567.
- 2) H. Simon S, Alimuddin Z, et al.: TUBERCULOSIS. 2009,

- 342-347.
- 3) Valdes L, Alvarez D, Valle JM, et al.: The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996; 109: 158-162.
 - 4) 国立療養所結核研究会・中村栄一, 芳賀敏彦: 国立療養所における結核性胸膜炎の現況. *結核*. 1990; 65: 205-221.
 - 5) Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, et al.: Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5480 cases. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2031-2035.
 - 6) Stead WW, Eichenholz A, Strauss HK: Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Respir Dis*. 1955; 30: 473-502.
 - 7) 日本結核病学会用語委員会: 「新しい結核用語辞典」. 南江堂, 東京, 2008, 64-65.
 - 8) Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Inf*. 1987; 15: 1-3.
 - 9) 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.
 - 10) Yo WC, Seok CJ, Heung SS, et al.: Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology*. 2002; 224: 493-502.
 - 11) Al-Majed SA: Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med*. 1996; 90: 211-214.
 - 12) Vialseca J, Lopez-Vivancos J, Arnau J, et al.: Contralateral pleural effusion during chemotherapy for tuberculous pleurisy. *Tubercle*. 1984; 65: 209-210.
 - 13) Marshall BG, Chambers MA: Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune system response. *J Infect*. 1998; 36: 3-4.
 - 14) 三木 誠, 益田公彦, 伊藤邦彦: 肺外結核の診断と治療. *結核*. 2008; 83: 741-749.

Case Report

A CASE OF TUBERCULOUS PLEURISY DEVELOPING CONTRALATERAL EFFUSION DURING ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

¹Takashi ISHII, ¹Yoshinori MATSUI, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Naoko HIGAKI,
¹Kazuya TONE, ¹Kei KUSAKA, ¹Mami SENOO, ¹Haruyuki ARIGA
¹Nobuharu OHSHIMA, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hirotohi MATSUI, ¹Shinji TERAMOTO,
¹Akira YAMANE, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA,
¹Emiko TOYOTA, ¹Shunsuke SHOJI, and ²Yutsuki NAKAJIMA

Abstract A 55-year-old woman was admitted to our hospital because of chest pain, fever, and right pleural effusion that was exudative and lymphocyte-dominant with a high level of adenosine deaminase (ADA). Since her blood QuantiFERON-TB®3G test (QFT) was positive, she was diagnosed with tuberculous pleurisy. After initiation of anti-tuberculosis chemotherapy with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide, her symptoms improved. Later, liquid culture of the pleural effusion turned positive for *Mycobacterium tuberculosis*. On the 18th day of treatment, her chest X-ray and computed tomography exhibited pleural effusion in a moderate amount in the left thorax, with subsiding pleural effusion in the right thorax. Thoracentesis demonstrated that the left thorax effusion was also exudative and lymphocyte-dominant, with elevated QFT response and high ADA concentration, suggesting tuberculous pleurisy. *Mycobacterium tuberculosis* was detected in the culture of a left pleural biopsy specimen obtained by thoracoscopy. We assumed that the left pleural effusion was due to paradoxical worsening because (1) on admission no effusion or lung parenchymal lesion was detected in the left hemithorax, (2) on the 14th day of treatment she was

afebrile without pleural effusion on both sides, and (3) the bacilli were sensitive to the drugs she had been taking regularly. We performed drainage of the left effusion and continued the same anti-tuberculosis drugs, which led to the elimination of all her symptoms and of the pleural effusion on both sides. In conclusion, paradoxical worsening should be included in the differential diagnosis when contralateral pleural effusion is detected during the treatment of tuberculosis.

Key words: Tuberculous pleurisy, Paradoxical worsening, Contralateral pleural effusion

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Takashi Ishii, Department of Respiratory Medicine, Center for Pulmonary Diseases, NHO Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: taishii-ky@umin.ac.jp)

結核標準治療が行えない症例における levofloxacin の使用状況と治療成績の検討

^{1,2}久能木真喜子 ^{1,3}川辺 芳子 ¹鈴木 純子 ¹島田 昌裕
^{1,4}金子 有吾 ¹松井 芳憲 ¹川島 正裕 ¹大島 信治
¹有賀 晴之 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔 ¹田村 厚久
¹永井 英明 ¹赤川志のぶ ¹長山 直弘 ¹豊田恵美子
^{1,5}町田 和子 ¹中島 由槻

要旨：〔目的〕当院の結核治療で、レボフロキサシン（LVFX）を抗結核薬として使用した状況、理由、治療成績を検討する。〔対象と方法〕2005年に当院結核病棟へ入院し結核治療を開始した331例を対象とし、LVFXを使用した48例（14.5%）の使用理由、使用状況、治療成績を検討する。さらに、初回標準治療開始後の処方変更でLVFXを使用した群とLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群での菌陰性化率を比較する。〔結果〕初回治療302例中41例（13.6%）、再治療29例中7例（24.1%）でLVFXは使用されていた。LVFXによる副作用で中止になった症例はなかった。初回標準治療で開始した269例中26例が処方変更でLVFXを使用し、その理由は抗結核薬の副作用が23例（88.5%）、薬剤耐性が3例（11.5%）であった。標準治療で開始し5カ月間菌検査の経過を追えた初回治療例228例のうち、処方変更後にLVFXを使用した22例の菌陰性化率は3カ月目68.2%、4カ月目95.5%、5カ月目100%であった。これは処方変更でLVFXを使用しなかった群と比較し菌陰性化率に差を認めなかった。〔結論〕初回標準治療が継続できない症例においてLVFXの使用は、LVFXによる顕著な副作用はなく菌陰性化においても有用であった。現在LVFXは抗結核薬として保険適応承認されていないが、結核治療で使用可能な薬剤が制限される際には必須薬剤となる。今後抗結核薬としてLVFXが適切に使用できることが望まれる。

キーワード：結核，レボフロキサシン，抗結核薬，菌陰性化率，処方変更

はじめに

レボフロキサシン（LVFX）は抗結核薬として保険適応承認されていないが、LVFXを含むニューキノロンの有効性は確認されており¹⁻⁴、日本結核病学会治療委員会は「結核医療の基準」の見直し⁵—2008年において標準治療が行えない状況でのLVFXの使用を推奨している⁶。しかし、標準治療が行えない状況でLVFXを使用した例の治療の現状や治療成績は報告されていない。そこで、今回当院における結核治療でのLVFXの使用状況と、その治療成績について検討した。

対象と方法

2005年に当院結核病棟へ入院した結核患者は、355例であった。早期死亡、早期転院の早期の定義を入院後1カ月とした。355例のうち早期死亡した12例、早期転院した1例、入院以前より治療を開始されていた11例を除き、新規に治療を開始した331例を今回の対象とした。内訳は初回治療302例、再治療29例であった。最終的に初回治療では41例、再治療では7例にLVFXが使用されており、その使用理由、使用状況、治療成績について検討した。次に、初回標準治療開始後の処方変更の際に

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科，²順天堂大学呼吸器内科，³川辺内科クリニック，⁴慈恵医科大学付属第3病院，⁵公害健康被害補償不服審査会

連絡先：久能木真喜子，順天堂大学呼吸器内科，〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1（E-mail: komanogi@juntendo.ac.jp）
 (Received 1 Dec. 2010 / Accepted 5 Jul. 2011)

LVFXを使用した群とLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群で菌陰性化までの治療成績を比較した。

結 果

(1) LVFX使用の経緯と使用頻度

対象331例(男/女:241/90)の背景をTable 1に示す。初回治療例は302例,再治療例は29例であった。初回治療302例で,イソニアジド(INH or H),リファンピシン(RFP or R),ピラジナミド(PZA or Z),エタンブール(EB or E)またはストレプトマイシン(SM or S)の4剤[HRZE(S)と略す]もしくはHRE(S)3剤での標準治療で開始したものは269例,入院時に合併症などの理由があり標準治療以外で開始したもの(非標準治療)は33例であった。平均年齢(平均±標準偏差)は標準治療57.7±21.9歳,非標準治療は72.4±13.3歳であった。標準治療例の中で肺結核は264例で,菌培養陽性者は253例(95.8%)であった。非標準治療例では,33例全例が肺結核で菌培養陽性者は32例(97.0%)であった。再治療29例では,HRZE(S)もしくはHRE(S)で開始したものは25例(69.4±16.9歳),他の治療方式で開始したものは4例(75.8±6.4歳)であった。

次に対象331例のLVFX使用の経緯をFig. 1に示す。初回治療302例のうち標準治療HRZE(S)もしくはHRE(S)で開始したものは269例であった。HRZE(S)4剤使用は154例であり,そのうち処方変更したものは39例(25.3%)で,処方変更後LVFXを使用したものは39例中13例(33.3%)であった。HRE(S)3剤で開始したものは115例であり,そのうち処方変更したものは43例(37.4%)で,LVFX使用は13例(30.2%)であった。初回治療で非標準治療での開始は33例で,そのうち最初からLVFXを処方したものは14例であった。非標準治療で開始時LVFXを使用していない19例のうち,途中で処方変

更したものは7例であった。そしてその後LVFXを使用したものは7例中1例であった。再治療29例では,標準治療方式で開始したものは25例であった。そのうちHRZE(S)4剤での開始は11例であった。その後の処方変更は4例でそのうちLVFX使用は2例であった。HRE(S)3剤で開始したものは14例であった。処方変更は5例ありそのうち2例でLVFXを使用していた。再治療例で,非標準治療方式で開始したのは4例あり最初からLVFXを使用したのは3例であった。以上より,LVFXの使用は初回治療では302例中41例(13.6%),再治療では29例中7例(24.1%)であり,全体では331例中48例(14.5%)であった。LVFX使用例において,LVFXの副作用により中止になった症例はなかった。

(2) LVFX使用の理由,開始時期,副作用

331例中,治療開始時よりLVFXを使用したのは17例(5.1%)であった。その使用理由をTable 2に示す。初回治療14例において,8例は開始時より眼障害(白内障,緑内障,糖尿病性網膜症)が著しくEBを使用せずLVFXを使用していた。また治療前より肝障害が著明であったためPZAは使わずLVFXを使用している例が6例あった。再治療3例では,全例が耐性の可能性を想定し,LVFXを使用していた。

治療途中で処方変更してLVFXを使用したのは31例(9.4%)で,その薬剤変更理由をTable 3に示す。そのうち初回標準治療開始後に処方変更でLVFXを使用したのは26例で,LVFX使用理由は抗結核薬の副作用によるものが23例(88.5%),薬剤耐性判明によるものが3例(11.5%)であった。副作用の内訳は,肝機能障害10例,次いで皮疹5例が多く,副作用により中止した薬剤に代わって使用されていた。再治療のうち標準治療方式で開始し処方変更でLVFXを使用した4例は皮疹出現による変更が2例,耐性による変更が2例であった。

なお,上記の31例において,①副作用の推定原因薬剤

Table 1 Characteristics of the patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005

	Initial treatment		Retreatment	
	Standard Tx	Non-standard Tx	Standard Tx	Non-standard Tx
Number	269	33	25	4
Mean age±SD	57.7±21.9	72.4±13.3	69.4±16.9	75.8±6.4
Sex (male/female)	195/74	26/7	16/9	4/0
Pulmonary TB	264	33	24	4
Cavity formation (+/-)	148/116	18/15	11/13	3/1
Smear/Culture				
(+/+)	224	29	19	4
(-/+)	29	3	3	0
(+/-)	4	0	1	0
(-/-)	7	1	1	0
Extra pulmonary TB	5	0	1	0

Tx: therapy TB: tuberculosis

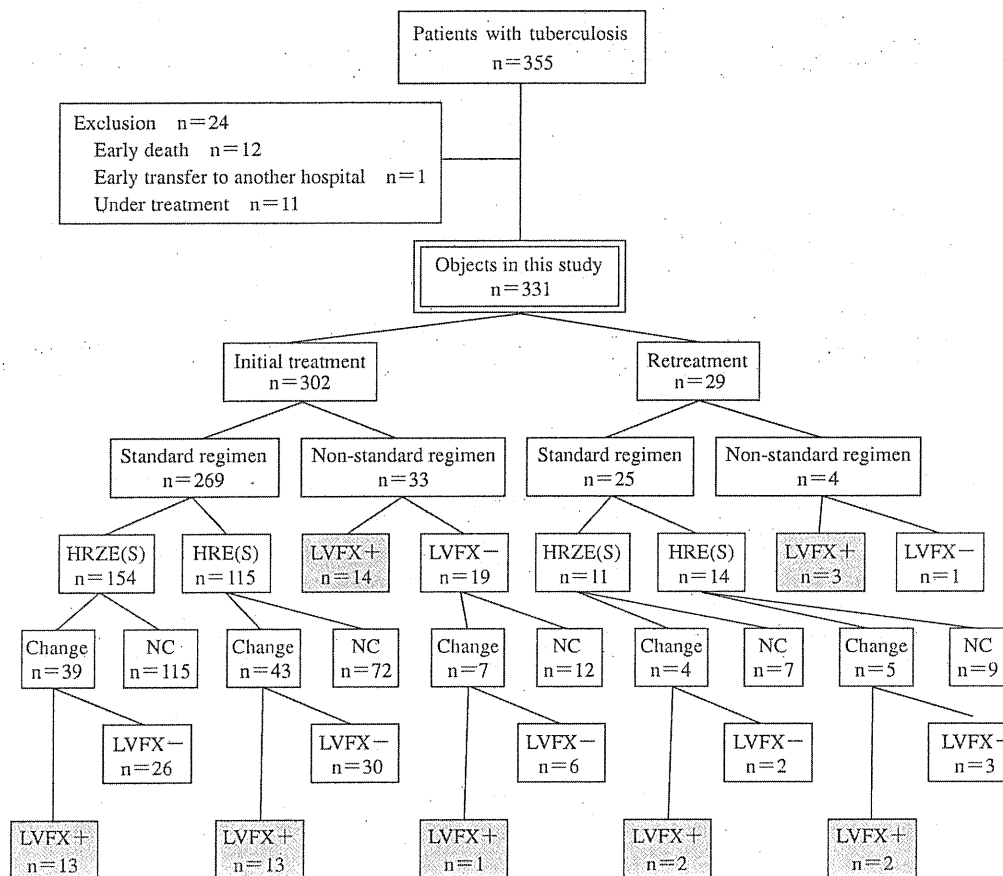


Fig. 1 Course of the treatment for patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005
 ▨ the patients who were used LVFX.
 H: isoniazid, R: rifampicin, Z: pyrazinamide, E: ethambutol, S: streptomycin, LVFX: levofloxacin, NC: no change

Table 2 The reason of using LVFX as primary regimen

	Initial treatment n=14	Retreatment n=3
Optic disorder	8 (57.1%)	
Liver function disorder	6 (42.9%)	
Resistance/possibility for resistance		3 (100%)

Table 3 The causes of alteration to the drugs including LVFX from regimen without LVFX

	Initial treatment		Retreatment
	Standard Tx n=26	Non-standard Tx n=1	Standard Tx n=4
Adverse reaction	23 (88.5%)	1 (100%)	2 (50.0%)
Liver function disorder	10	1	
Dermatosis	5		2
Optic disorder	1		
Renal function disorder	2		
Numbness	2		
Fever up	1		
Low number of platelets	1		
Vomitting	1		
Resistance	3 (11.5%)		2 (50.0%)