

63歳の非喫煙者である白人男性が2年間続く咳でクリニックを受診した。乾性咳嗽であり夜間に悪化した。咳は上気道感染、南アメリカ旅行の後から始まった。患者は家庭医によって抗生剤を処方されたが改善みられなかった。その後コンビネーション吸入薬(サルメテロールとフルチカゾン)による治療を受け、わずかな改善を認めた。

この患者は慢性咳嗽があった。慢性咳嗽とは8週間以上続く咳と定義している。非喫煙者における最も一般的な咳の原因は、上気道咳症候群 upper-airway cough syndrome (アレルギー性、非アレルギー性または感染)、喘息、逆流性食道炎(GERD)である。この患者の症状はGERDまたは上気道感染後の上気道咳症候群を示唆していた。長期間の咳は中等度の喘息を示唆しているかもしれないが、このコンビネーション吸入薬の適正な使用によって症状の大幅な改善を認めるべきである。

この患者の既往歴は少なくとも5年間続く間欠性関節痛、筋肉痛があり、また、現在は解決しているが今回受診する前まで2年間続く寝汗があった。関節痛は首、肩、手首、手、腰、足首に起こり、完全回復まで平均して2週間続く。患者はこれらの症状が始まって最初の2年間はリウマチ専門医に診てもらっていた。抗核抗体(リウマトイド因子、ENA(可溶性核抗原)、ACPA(抗環状シトルリン化ペプチド抗体))やHLA-B27は陰性であった。ツベルクリン皮膚反応、胸部X線、腹部超音波検査は陰性であった。過去2年間下肢両側に圧痕を残す浮腫(静脈うっ滞によるもの)があり、弾性ストッキングを使用した。他、臨床的に重要となる現病歴はない。この患者は非喫煙者で、最小限のアルコールしか飲まなかった。ペットは飼っていない。薬物治療は吸入とイブプロフェンのみであった。

アレルギーや鼻炎の既往がないことを考慮すると、上気道咳症候群はありそうにない。喘息と鼻茸を伴った副鼻腔炎の患者にとってイブプロフェンは気管支痙攣や鼻閉のリスクファクターとなりうる。この患者の寝汗と関節痛の既往は現在の症状と関連しているかもしれない。患者は結節性紅斑や肺門リンパ節腫

脹の既往のようなサルコイドーシスを示唆する新たな所見はない。

画像が間質性肺疾患の所見と合致していても、喘息または GERD は咳の原因としてありそうである。もし患者に喘息があるとしたら、それは（間違った吸入器の扱い、治療に対する不十分なアドヒアランス、trigger を回避しようとしなかったこと、声帯機能障害の存在、または未治療の鼻症状などの）複数の理由で吸入治療の反応性がよくないことによるものかもしれない。

フローボリューム曲線を含むスパイロメトリーは正常であった。メサコリン誘発試験（連続して 16mg/ml まで吸入する）は陰性であった。努力性呼気の一秒量 FEV1.0 は 9%落ちた（最終的な 1 秒量は 3.6L で予測値の 89%であった。）
）CT では中等度の気管支拡張症を認めたが、他の臨床的に重要な異常所見は認めなかった。

正常なフローボリューム曲線であったので臨床的に声帯機能障害または腫瘍によつての不可逆性狭窄は除外した。メサコリン誘発試験(cut off 値は 8～10mg/ml のメサコリン濃度で FEV1.0 の減少が 20%)は高い陰性的中率(NPV)を示す。この結果（FEV1.0 が最大で 20%未満の減少しか認めなかった）から喘息は否定的であることがわかった。

この患者は GERD が次に最もありそうな原因である。24 時間 pH モニタリングが考慮された。プロトンポンプ阻害剤による治療が適切であると考えられた。

患者は pH モニタリングは断ったが、プロトンポンプ阻害剤による治療に同意した。しかし、外来通院しなかった。

3 年後、患者は戻ってきてここ 6 ヶ月続いている新しい症状について訴えた。症状は激しいガス痛、膨満感、少量の下痢で始まった。下痢は 6 週間で自然に改善していき、ガスと膨満感は数ヶ月で改善していった。このことで患者は食物繊維を多くとるようになった。消化管症状の出現から 2 ヶ月後、突然の激しい下肢痛と歩行困難に襲われた。激しい下肢痛は数日で改善したが、筋痛と関節痛が、プロトンポンプ阻害剤で改善しない間欠的な咳嗽と同じように続いていた。

下肢痛のエピソードから 1 ヶ月後、激しい頭痛が 2 日間続き、一時的に両目の視力を失った。救急部を受診した。CRP (44.7mg/l 正常値<3.0mg/dl)、赤

血球沈降速度 (69mm/h 正常値<25mm/h) の上昇を認めた。ヘモグロビン値は 13.5g/dl で白血球数は $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (好中球 $7.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、リンパ球 $0.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、単球 $0.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好酸球 $0.2 \times 10^3/\text{mm}^3$)。電解質やクレアチニン値は正常であった。頭部 CT は正常であった。予測診断は側頭動脈炎とリウマチ性多発筋痛症であった。プレドニゾロン (60mg/日) の内服を始め、リウマチ専門医に診てもらった。

頭痛は 2 日間で改善し、視力の喪失は再発しなかった。数週間後の側頭動脈生検では血管炎の所見はなかった。プレドニゾロン内服中に神経症状が急速に改善したので、患者はこの薬を飲み続け、数ヶ月様子を見た。慢性的な関節痛と筋肉痛の著明な改善を認め、咳嗽、長年の末梢の浮腫がわずかに改善した。10mg/day までテーパリングしていった。しかし、咳嗽と関節痛が悪化した。(神経症状の再発はない。) 患者は再び呼吸器科医の診察を受けた。

巨細胞性動脈炎の患者の咳嗽は、気道の血管炎によるものなので湿性咳嗽は来さない。この患者のプレドニゾロンで悪化する咳は炎症によるものである可能性がある。生検における偽陰性の結果は一時的な血管炎であったという事かもしれない。今回の症例では生検は陰性であった一時的な血管炎よりはグルココルチコイド投与におけるリスクの方を考えなければならない。他の鑑別疾患をさらに考えていく事とする。

胸腹部 CT 画像では軽度の肺間質の浮腫と両側胸水が認められた。主肺動脈は直径 30.9mm と拡大しており少量心嚢液の貯留も認めた。腹腔リンパ節の腫脹があり、これはリンパ腫のマーカーにもなる。腹部 CT 所見からはリンパ増殖性疾患か十二指腸を含む他の臓器の癌が疑われる。リンパ節腫脹は結核などの感染でも説明できる。ツベルクリン反応が陰性であっても結核は否定できない、なぜなら播種性結核の患者のツ反はたいてい陰性であるためだ。この患者の抹消リンパ節に関しては生検に基づいて特定されるだろう。胸部 CT 所見からは心不全が示され、心筋症や弁膜疾患の評価が必要となってくる。この患者は触知できるリンパ節腫脹はないが、臨床的にリンパ腫を強く疑わせる所見があり、試験的腹腔鏡で摘出生検がすすめられた。検体の微生物学検査ではグラム陽性の細菌が判明し、血液検査所見からは Whipple 病の可能性が示唆された。16S 遺伝子配列は *Tropheryma Whipplei* DNA であった。リンパ節生検の病理学的所見は多数の泡状組織球を伴う炎症性肉芽種であった。PAS 染色では T. Whipple に特徴的な形態であった。なお、血液培養は陰性であった。Whipple 病は慢性関節症、咳嗽、リンパ節腫脹、リンパ球減少などの、患者が呈する症状を統一した疾患名である。診断のためには術前に低侵襲の検査(小腸内視鏡など)を行う必要がある。今回の症例では慢性下痢症がないが、これは Whipple 病に非特異的である。感染性疾患も疑われたので、頸静脈的に 2 週間のセフトリアキソン投与が行われ、経口でトリメトプリムとサルファメソザロールの合剤を投与された。プレドニゾロンは減量した。2 週間後、以前はなかった収縮期雑音が聴取された。心エコー検査では縦 7mm、横 6mm の mass を大動脈二尖弁に認めた。また、軽度の動脈弁狭窄症と中等度閉鎖不全があった。発熱、心症状、心内膜炎の塞栓症状はなかった。患者は、循環器科に紹介されその vegetation は Whipple 病の合併症であるとされ抗菌薬療法が必要であるとなった。患者は最初の抗菌薬投与後、咳嗽、末梢浮腫、関節症、筋肉痛を 2 ヶ月間の疲労感を認めていた。心エコーでおいかけると、6 ヶ月の抗菌薬により vegetation は小さくなってきた。一過性の視力障害も心内膜炎の塞栓症状の可能性はある。疣贅が縮小していくのと同じように咳嗽や他の症状も消えていったことから Whipple 病が考えられる。

8 週以上続いている慢性咳は、一般的で、多くの場合気管支痙攣、GERD、好酸性気管支炎または上気道咳症候群（後鼻漏）に起因します。

我々の患者はこれらの疾患にかかっておらず、他の徴候（浮腫、関節痛、筋肉痛、寝汗、下痢と頭痛）の存在も彼の咳がこれらの疾患ではないことを示唆していました。

この患者はホイップル病であり、この病気は多臓器に影響を及ぼす慢性感染症です。

年間 100 万に 1 人未満の発生率のまれな疾患です。

原因は *T. whipplei*（遍在する環境生物）です。 *T. whipplei* は糞口感染によって感染すると考えられて、汚水・下水で見つかります。

この菌は成長を宿主細胞に依存しており、人間に感染する病原性バクテリアうち最も潜伏期間の長いものの 1 つで 18 日を要します。

この病気はヨーロッパ系の人種で多くまた男性に比べ女性で多くみられます。（男性：女性の比率（4:1））。また全年齢層で見られますが中年で最も多くみられます。

ホイップル病は様々な症状を呈します。典型的な症状としては、体重減少（92%）、下痢（76%）、関節痛（67%）、腹痛（55%）、熱（38%）、核上眼筋麻痺（32%）、頭痛（10%）、貧血（85%）、リンパ節腫脹（60%）、心内膜炎（30%：通常血培は陰性）と肺障害（30~40%（咳を呈する患者の約半数））があり、典型的な経過では関節炎がしつこい下痢と体重減少に先行します。；（関節炎は、長年までに胃腸症状に先行することがあります）

神経学的徴候は、処置にもかかわらず元に戻らない場合があります。

ホイップルの病気は慢性咳の原因としては、稀ですがホイップル病患者では咳は良くみられます。我々の患者においても咳は中心的な症状でした。

肺障害を伴うホイップル病の患者を対象に行われた小さなケース・シリーズにおいて、呼吸困難と間質性咳嗽はホイップル病の一般的な症状であり、胸部画像では間質性病変、胸水と縦隔リンパ節腫脹が見られました。

我々の患者はリンパ腫を疑われリンパ節生検を行われたがホイップル病に対する診断学的検査としては上部消化管内視鏡、組織生検が望ましいです。肉眼的特徴としては、淡黄色の十二指腸粘膜と拡張リンパ管が挙げられます。免疫組織学的検査は、組織学的診断より確実なものにします。

糞便や唾液などからのポリメラーゼ連鎖反応分析での 16S リボソーム RNA 遺伝子の特定は感度も特異度も高い検査ですがそれ単体で診断することはできません。というのはこの微生物が成長するのに数か月を要することがあったり、検査には特殊な技術を必要とするからです。；血清学的テストは非特異性です。

ランダム化試験がないため、推奨治療は、ケース・シリーズによって導かれます。

通常の第一選択の治療ではセフトリアキソン 2 週間とそれに続いてトリメトプリン-スルファメトキサゾールを少なくとも 1 年以上行います。

あるケース・シリーズではこの療法を受けている患者の 92%に鎮静がみられました。

また特に中枢神経系を含んでいる再発に関する鎮静率は、テトラサイクリンを用いた場合より高かったです。

サルファ剤のアレルギー患者や経口療法だけを希望する患者では、セフトリアキソンとトリメトプリム-スルファメトキサゾールの一方もしくは両方をドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキンに変更することは可能であり治療効果としても標準療法と同等の効果が報告されています。抗生物質のみの治療はホイップル病に起因する血培陰性の心内膜炎の治療に効果的でした。

ホイップル病は他の炎症性疾患に間違われることで良く知られており、多くのケースは経験的にグルココルチコイドで治療されました。何例かのレポートでグルココルチコイドによる治療で改善を認めたという報告がありますがそのうちのほとんどで鎮静は継続的なものではなく、またこの治療で悪化したという報告も多数存在します。

今回のケースでは、ホイップル病の診断がいかに難しいかが分かります。;

その希少性と多くの慢性炎症性疾患でも見られる非特異的な臨床特徴のより診断はしばしば遅れます。(いくらかのケース・シリーズによって、症状発現の後の最高 2~6 年)

ホイップルの病気がまれですが、*T. whipplei* による慢性感染症は持続的で説明不可能な関節炎、胃腸症状、全身性症状を呈する患者では全例で考慮されなければなりません。

Whipple's disease

George H Whippleがこの疾患を最初に発見してから100年が経つが、Whipple病の診断と治療に関してはまだ議論されているところである。Whipple病は慢性の全身性疾患である。感染はまれであるが菌血症をきたす原因となる。*Trophyma whippleri*はいたるところ存在する。

Whipple病の罹患率：年間で100万人に1人以下

臓器別症状

- ・ 消化器：下痢、体重減少、吸収不良、腹腔リンパ節腫脹、リンパ管拡張を伴う十二指腸粘膜変化(疑ったら全症例十二指腸生検をすべき)
- ・ CNS：頭痛、認知症、意識レベル低下、記憶障害、錯乱、視神経症状など。CNS合併症はwhipple病の10-40%の患者で見られ、最も治療効果が期待される。
- ・ 関節：関節炎
- ・ 心内膜：血液培養陰性の心内膜炎
- ・ その他：生検でPAS染色陽性の泡沫上マクロファージの存在

治療

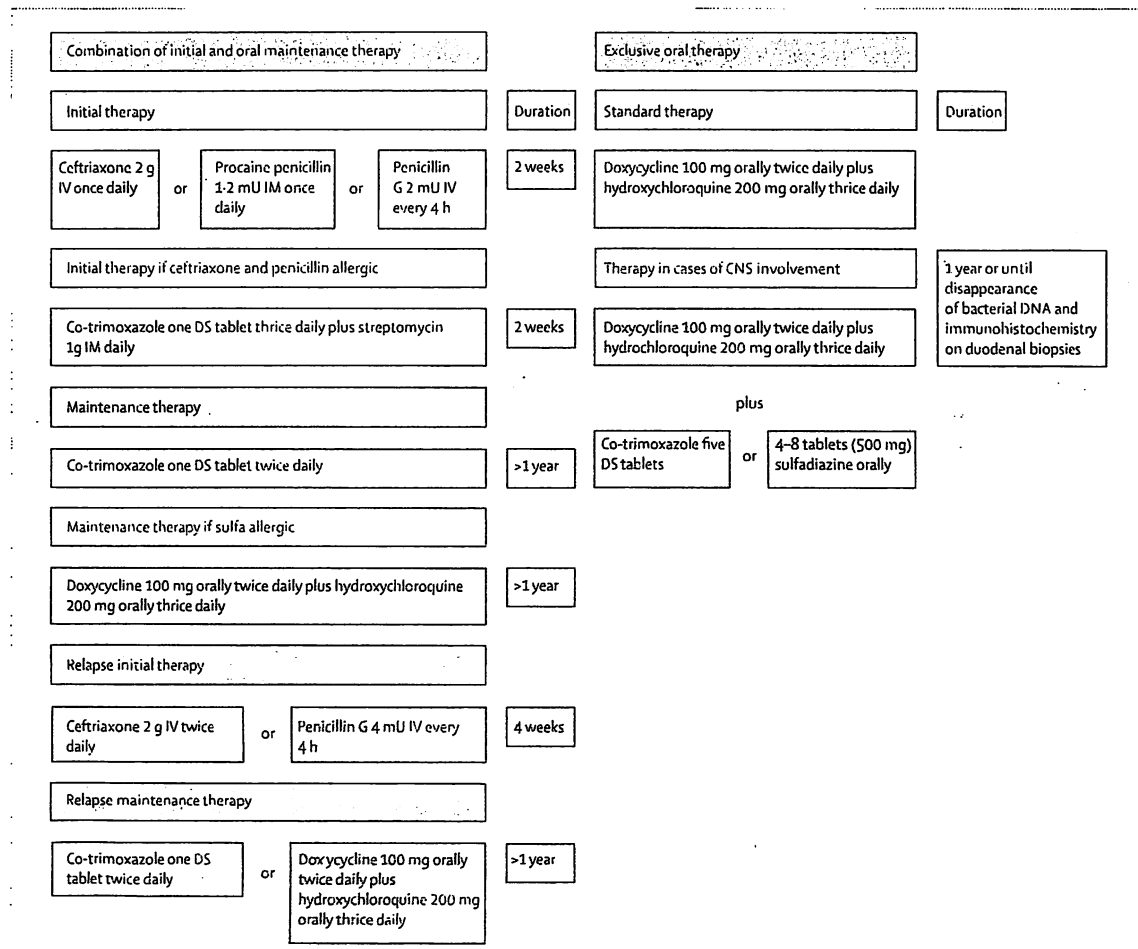


Figure 7: Flow diagram of recommended therapies for Whipple's disease based on clinical experience
 DS=double strength, IM=intramuscularly, IV=intravenously.