

## On the Nose

67歳の男性は、胸の圧迫感、喘鳴、咳、呼吸困難が3日間続き、初診を訪れた。彼は、喘息と同様のエピソードがあることを報告し、それは環境のアレルゲン(カビ、猫、草、およびブタクサ)によって誘発された。若い時は喘息で入院を必要としていたが、彼の症状はその後吸入トリウムシノロン、サルメテロール、およびロラタジンで制御されており、20年間は大きな増悪はなかった。彼はめったにアルブテロール吸入器を必要としなかった。彼は新たなアレルゲンまたは環境曝露、発熱、痰、喀血、起座呼吸、発作性の夜間呼吸困難、浮腫、体重の減少を報告しなかった。肺の検査は、通常の呼吸速度、喘鳴もなく、異常はなかった。胸のレントゲン写真は正常だった。彼はプレドニソンを処方され、喘息の増悪を推定し2週間の期間をかけて徐々に減量された。

自覚的に喘息増悪のものに似ており、喘息、現在の症状の既往を考えると、推定される喘息増悪の治療が妥当である。明確なトリガーが存在しないことは、特に前に記述されたアレルギーを有する患者では、喘息を除外できない。しかし、彼の最後の悪化以来、長い間隔があることは診断の可能性を下げる。

彼の症状がは一時的に軽減するがプレドニソンの減量の完了後すぐに再発した。彼は初診の所に連絡し、そこは別のプレドニソンの減量を規定し、将来の増悪を治療するためにプレドニソンの再補充の処方箋を提供した。その後数ヶ月の間、患者は自分のプレドニソン用量が1日20ミリグラム以下に減少するたびに、症状が再発したと報告した。彼は時折日あたり最大100ミリグラムの用量で、レスキューの方法で追加のプレドニソンの投与量を内服した。彼は症状がない時のピークフローは、毎分約550リットル、症状があったときは毎分400~450リットルだった。プロトンポンプ阻害剤と一連の経口抗生物質は何の効果もなかった。左下腹部の疲労、関節痛、および痛みが増悪し、体重が減った。

症状の新しい一群があり、複数のプレドニソンのコースにもかかわらず、症状の持続性は気になる。既往は、グルココルチコイドに反応するプロセスを示唆しているが、私はグルココルチコイドの反応に応じた鑑別診断を制限しないだろう。グルココルチコイドの無期限で使用すること不都合な影響のリスクを与え、1日あたり20ミリグラム以上の用量でプレドニソンの長期使用による感染の危険性の増大を含め、明確な診断が存在しない場合に特に厄介である。私はグルココルチコイドを減量していこう。患者の旅行歴(最近で遠く離れた)と環境曝露の慎重な検討が保証され、さらに画像診断が考慮されるべきである。

最初の四ヶ月の病歴の後、患者は、肺および全身症状が続いたので、グルココルチコイド療法を継続した。彼の身体検査は異常がないままだった。血液検査はHct34.4%(ベースライン[1年前]は46.9%)、WBC10700/cm<sup>3</sup>、Plt569000/cm<sup>3</sup>を示した。胸腹部と骨盤のCTは、6センチの膿瘍がある憩室炎と浸潤影に一致した左肺の底部の不明瞭化を明らかにした。患者は、検査のため救急部門を受診することを勧められ、彼はCTの2日後そのようにした。造影剤を使用した腹部のCTによって、膿瘍のある憩室炎と、後ろの下葉におけるすりガラス陰影、不透明で直径が3cmよりも大きい、左下葉で不完全に映った壊死した塊が見つかった。これらの所見は、彼に入院を促した。

患者の年齢は、多くの場合、複数菌である憩室炎のリスクがある。そのため広域スペクトル抗生物質の適用が示唆される。憩室周囲膿瘍と彼の前の肺の症状の唯一の関連性はプレドニゾンかもしれない。それは憩室炎の臨床症状を抑制し、それによって穿孔や膿瘍への進行に貢献したかもしれない。

患者の既往歴は、高コレステロール血症、高血圧、大腸腺腫、良性前立腺肥大症、および静脈ストリッピングに起因する慢性的な足の浮腫が含まれる。18歳で連鎖球菌感染に起因していた長期の咽頭炎があったが、宗教的な理由で治療を拒否していた。彼はベッドで安静にしている間、深部静脈血栓症がひどくなった。入院時の追加の薬物は、ロスバスタチン、イルベサルタン、ヒドロクロロチアジド、およびエゼチミブが含まれている。彼には既知の薬物アレルギーはなかったが、副作用のため、アムロジピンとニフェジピンを内服することができなかった。

患者が保険数理士として働いており、妻と犬と一緒に住んでいた。彼はパイプを吸っていて、昔にタバコの使用(10パッキイヤー、40年以上のタバコを吸っていない)があった。彼は酒を飲んだり、違法薬物を使用しなかったと報告している。彼の家族歴に、がんや胃腸疾患はなかった。入院時、レボフロキサシンおよびメロニダゾールを開始し、経皮的腹腔ドレナージを行った。しかし、彼はさらに侵襲的処置を受けることに消極的だったので、肺生検の検討のための協議を拒否した。細菌培養物は、20以上のα溶血性連鎖球菌のコロニー(第一象限に限る)と混合嫌気性菌叢の増加となった。真菌培養は陰性だった。白血球数は、入院時14430/cm<sup>3</sup>で2日後11560/cm<sup>3</sup>に減少した。ヘマトクリットおよび血小板の値は、入院時のものから変化しなかった。経口抗生物質を服用し、腹部のドレーンが合う状態で彼は退院したが、訪問介護が提供されていた。彼は外来で肺の評価を追求するよう促された。

この患者における画像診断は、彼が評価を辞退した壊死性肺病変を明らかにした。私は、生検はおそらく診断と適切な治療の開始を可能にするが、診断と治療を遅らせることはさらなる進行や合併症につながる可能性があるとの患者に強く助言した。しかし、患者が意思決定をする能力がある限り、彼は辞退する権利を有する。

患者が退院した数日後、柔らかい青紫色の結節が、彼の鼻の先端の右側に現れ、次の3週間で急速に直径1.5 cmに拡大した。患者はその後、左右の足の浮腫がひどくなったと気づいた。足の超音波検査は、両側大腿、浅大腿および膝窩静脈における深部静脈血栓症を明らかにした。彼はさらなる治療、迅速な評価のため入院し、追求する合意を得た。

彼の両側の血栓症は、深部静脈血栓症の彼の既往を考えると、以前に診断されていない血栓形成傾向を反映しているのかもしれない。しかし、肺の異常によって深部静脈血栓症の傾向がでてきたかもしれない。がんや急性感染症の両方が静脈血栓塞栓症のリスクを高めうる。

胸部写真での異常所見と遷延する症状から、さらなる呼吸器検査が指示されたが、鼻病変も注目すべき所見である。日光暴露によって病変の大きさが急速に拡大したこと、病変の硬さから、ケラトアkantomaが最も疑わしいと考えられた。他の扁平上皮性腫瘍は非免疫不全者ではそれほど急速に増大するものではない。基底細胞がんは、すみれ色であることや急速に病変が拡大することから否定的であった。内臓がんからの皮膚播種は、まれではあるが考慮する必要があった。

リンパ節は細菌、非定形細菌、真菌などの感染を反映しうる。呼吸器や皮膚の所見は、ノカルジア、クリプトコッカス、スポロトリックスや、地理的に分布が限られる真菌のヒストプラズマやプラストミセスなどの多くの微生物の感染として説明しうるものだった。ヒストプラズマ感染症は非免疫抑制患者では皮膚症状をきたしにくいが、この患者では、長期にわたるステロイドが素因となった可能性がある。

関節リウマチは、サルコイドーシスや多発性血管炎を伴った肉芽腫など、皮膚や呼吸器の異常をきたすが、原因としては考えにくかった。

患者は、MidWestに生まれ、イオワ、ウィスコンシン、イリノイに住んだ後、十代のときにマサチューセッツに移住している。国外旅行歴はなく、最近の旅行は発症の2カ月前に行ったシカゴ旅行であった。旅行歴からは、H.CapsulatumやB.dermatitidisが鑑別として挙げられ、いずれもMidwestで感染がみられる。

患者は入院を了承した。栄養状態もよく、急性の抑うつ症状もないようだった。

#### <身体所見>

体温は36.5℃ 血圧116/76、脈拍90bpm、呼吸数16回、SpO2 100% (RA) だった。

口腔咽頭：カンジダや他の病変なし

内頸静脈圧は上昇なし

肺：聴診上異常所見はなし。

脈：正常、雑音や摩擦音、ギャロップなし

腹部：軟、腸音正常、肝脾腫なし

頸部、鎖骨上窩、腋窩、鼠径部のリンパ節腫大なし

四肢温かく、下肢に2度の下腿浮腫あり

右鼻翼に1.5 cmのすみれ色の結節があり、皮膚はFitz-Patrick type II (やけどしやすく、日焼けしやすい)、結節は可動性があり、うろこ状の表面をしていて、圧痛があり、膿性液の自然排出がみられた。

鼻の病変は扁平上皮癌の可能性はあるが、がんの場合、圧痛はない。さらに、膿性排液は、腫瘍よりも感染を示唆する。排液中のクリプトコッカス抗原や抗核抗体、ANCA、HIV検査が必要である。生検を行うべきであり、気管支鏡も考慮する必要がある。

#### <検査所見>

WBC4800 (71%Neu、20%Lym、7%Mo、2%Eos)

Ht36%、MCV96.2%、Plt36.3万

一般的な生化学検査、凝固検査は正常範囲内

Fe58 μg/dlm、総鉄結合能231 μg/dl、フェリチン873ng/ml →慢性炎症性貧血

HIV抗体陰性

凝固検査：活性化プロテインC抵抗性、プロテインCの平均値、プロテインS、ホモシステイン、ATIII、ループスアンチコアグラント、プロトンビン遺伝子変異はすべて陰性

浸出液のグラム染色：低倍率で 1-5 個の好中球、微生物なし

培養：コアグラールゼ陰性ブドウ球菌検出

浸出液の培養では他の微生物は検出されなかった。これまでに述べた真菌やノカルジアは、検出のために特別な培地や追加培養が必要となる。Wet mount やカリウム添加により真菌の検出が可能となる。

生検組織では、メテナミン銀染色が真菌の同定に役立つ。もし酵母様の形がみられたらムチカルミン染色により、*C.neoformis* のカプセル構造が同定できる。グラム染色は陰性であったため、ノカルジアは考えにくい。ノカルジアは細い、分岐のあるグラム染色陽性のバシルスである。

播種性の真菌感染を疑うとき、非侵襲的で最も有用な検査はクリプトコッカス抗原とヒストプラズマ抗原検査である。

肺 CT 血管造影では、局所の肺塞栓が右葉にみられ、左舌区にリンパ節腫大を伴わない 4.5×2.7 cm の mass がみられた。エノキサパリン(抗凝固薬)が開始された。PET では肺の mass にわずかな取り込みと、鼻部に強い取り込みがみられた。PET 検査は、本症例では高価かつ有用性が限られている。取り込みは炎症性、腫瘍性いずれにおいてもみられる。

ヒストプラズマやブラストマイコーシス感染地域に患者の居住歴があったこと、リンパ節腫大がなかったこと、鼻病変が急速に拡大したことから、おそらく真菌による播種性感染がおこったものと思われる。鼻部の生検で診断にいたる可能性があった。

患者は鼻病変の切除に同意した。病理学的所見は、高分化性のケラトアkantoma 様の扁平上皮癌であった。これまでに述べたように、真菌感染ははじめの染色段階で見逃されやすい。適切な染色が行われていれば、鼻生検の結果を再検していただろうし、染色結果が陰性、または検査できなかつたとすれば、肺生検が指示されただろう。

肺の針生検では、壊死した肉芽腫性炎症所見が得られた。ゴモリのメテナミン銀染色では、ブラストマイコーシスに一致する真菌がみられた。(図 3)

ムチカルミン染色、acid-fast bacilli 染色、グラム染色、マッソン染色は陰性であった。鼻の生検組織を再検すると、過ヨウ素酸染色により、扁平上皮癌に似た、巨大な偽上皮性の過形成病変(=ブラストマイコーシスの所見)が確認された(図 4)

尿中ブラストマイコーシス抗原は、免疫アッセイで 4.3U の陽性結果であった。患者は、イトラコナゾール 6 カ月間内服を開始した。症状は内服開始後 1 カ月で完全に消失し、肺の異常所見は 3 カ月で有意に改善した。尿中のブラストマイコーシス抗原の値も徐々に低下し、治療終了時には検出不可となった。診断から 1 年後、完治した。

## Commentary

患者の状態や臨床症状だけでブラストミセス症を疑うことは難しいため、いつも診断が遅れる。この患者では、呼吸状態、肺の画像所見、渡航歴などから早期に診断することができたが、鼻の病変がでるまでは、渡航歴が関係ありそうだとは思っていなかった。

ブラストミセス症は *B.dermatitidis* が原因である。北アメリカでは *B.dermatitidis* は風土病であり、ミシシッピ州やオハイオ川やカナダのマニトバ州やアメリカの南東部だけでなく、五大湖やセントローレンス川にもいる。*B.dermatitidis* は孢子として体内にとりこまれ、体温で発芽酵母になることによって、病気をもたらす。

暴露は主に吸引によって起こるので、肺の症状が一般的である。肺ブラストミセス症は無症状、急性もしくは慢性で、化膿菌、結核菌、真菌または癌に似ている。症状は痰や呼吸困難などの軽いインフルエンザの様な症状で、まれに糖尿病や抗菌薬の投与を受けた人たちに、急性呼吸窮迫症候群を引き起こす。

肺ブラストミセス症のレントゲン写真は、腫瘤や結節、間質性疾患、すりガラス状陰影、空洞性病変などがみられる。慢性の場合は腫瘤病変で、急性の場合はすりガラス状陰影を呈する。胸水やリンパ節腫脹は稀である。

血行性播種により肺外に感染することもあります。皮膚は肺外の感染部位として多く、肺ブラストミセス症の 80%に見られる。ヒストプラズマ症とは対照的で、免疫抑制の宿主はもちろん、免疫正常の宿主にも生じる。原発性の皮膚ブラストミセス症は稀ですが、直接皮膚に *B.dermatitidis* が接触することで発生する可能性もある。原発性、続発性両方の皮膚ブラストミセス症は潰瘍、結節、扁平上皮癌と誤解されるいぼ状の病変として現れる。病理組織学的にこれらの病変の多くは、表皮内の微小膿瘍や、酵母菌の発芽などを伴った、pseudoeplitheliomatous 過形成を示している。他の播種する部位として、泌尿生殖器、骨、中枢神経などがある。播種のリスクは妊婦や臓器移植患者や HIV 感染者、ステロイド使用者などの免疫抑制者である。

肺外ブラストミセス症は、マテナミン銀や過ヨウ素酸シッフ染色での直接顕微

鏡でみるのが、一般的な診断方法である。B.dermatitidis は喀痰や気管支洗浄液から培養することができる。免疫測定法を使った、尿中 B.dermatitidis 抗原検査は、感度 79%、特異度 93%である。しかし、交差反応性はいくつかの真菌でもある。

中等度から重症の肺または播種性のブラストミセス症の治療は 6~12 ヶ月のイトラコナゾールの投与と 1~2 週間のアムホテリシン B の投与である。皮膚だけや軽症のブラストミセス症は 6~12 ヶ月のイトラコナゾールの単独療法が推奨されている。イトラコナゾールの血中濃度を、2 週間後に測定する必要がある。今回の症例では、治療に反応しない初期診断への危険性や、病理標本を含む主要データの見直しや暴露歴がいかに重要であることを強調している。侵襲的な検査を拒否したので、確定診断に持っていくのは難しかったが、ブラストミセス症が流行している地域での居住歴を聞くこと、は鑑別診断するうえで今回の症例では非常に重要であった。最終的に正しい診断と効果的な治療がなされたが、低侵襲検査で早期診断が可能であったらう。