

2015

症例 37 : 76 歳男性、発熱、白血球減少、肺浸潤

症例呈示

持続する発熱、白血球減少、肺浸潤を伴う 76 歳の男性が入院となった。

入院の 5 週間前、それまで健康であったが、38.9℃の発熱、悪寒、咳嗽、夜間の発汗、下痢、疲労感、脱力感、食欲不振を認めた。入院の 4 週間前に内科医の診察を受け、7ヶ月前より 5kg の体重減少を指摘された。検尿、尿培養、血液培養は陰性であった。胸部レントゲンと腹部骨盤単純 ct を施行されたが、有意な所見は得られなかった。下痢は改善したが、他の症状は続いていた。入院の 3 週間前に胸部 ct でびまん性、対称性に見られる間質の肺小結節、小さな肋膜浸出物、軽度の脾腫を認めた。

2 日後、患者は重度の脱力感により倒れ、他の病院に入院となった。彼は高血圧、高脂血症、COPD、バイパス術後の冠動脈病変、うっ血性心不全、大腿動脈のバイパス術後の末梢血管病変、インスリン非依存性の糖尿病、痛風、良性の前立腺肥大を抱えていた。また彼は 7ヶ月に施行された BCG 療法によって寛解を得た膀胱ガンを抱えていた。シタグリプチン、メトホルミン、リシノプリル、アトルバスタチン、アテノロール、クロピドグレル、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、あるぷリノール、シラロプラム、葉酸、マルチビタミン、イプラトロピウム、アルブテロールを自宅に持ち帰っていた。

診察所見 ; バイタルは体温 39.9℃、血圧 110/82、心拍 86、呼吸数 20、SpO₂ : 93% (RA)・97% (酸素 2l)。腹部膨満、右上腹部に圧痛あり。凝固と T-Bill、D-Bill は正常、他の検査値は Table1。腹部エコーにて馬蹄腎、軽症のかんぞうの異常を指摘された。胸部レントゲンで中肺野の斑状影を認めた (Figure1A)。経胸壁エコーでは心膜炎は指摘されなかった。初めの 1 週間でインフルエンザウイルス、HIV,EBV,CMV,ライム病ボレリア、エーリキア、アナプラズマ、アナプラズマ・ファゴサイトフィルム、バベシア、リケッチア、パルボウイルス、HAV、HBV、HCV の検査は陰性であった。尿培養、血液培養は陰性であった。汎白血球減少を認めたため、骨髄生検が施行されたが、正常であった。両側の間質の肺浮腫は進行した。貯留液は限局され、フロセミドが投与された。

第 5 病日、胸部レントゲンにて中肺野の斑状影と肺底部のびまん性の網状影を認めた。翌日、胸部 CT にて両肺野にびまん性のスリガラス影を認めた ; スリ

ラス影は下葉に優位で、肋膜の浸出物をわずかに認めた。

検査結果は Table1 に示す。第 9 病日、喀血を認め、体温は 39.1℃まで上昇し、SpO₂ は酸素 1L で 89%まで低下し、酸素は 3L まで増量された。気管支肺胞洗浄では肺胞出血や悪性腫瘍の所見は得られなかった。リウマチ科の医師にコンサルト後、1日 1g のメチルプレドニゾンが 3 日間投与され、その後 1日 60mg のプレドニゾンが投与された。発熱は初めは改善されたが、再発をした。第 15 病日、ビデオ補助下胸腔鏡手術が施行された。肺生検の病理検査で広範囲の両気管支、リンパ管中心性の非乾酪性の肉芽種病変が指摘された。第 18 病日、再び喀血し、SpO₂ は安静時の RA で 86%まで低下した。

2 回目の胸部 CT (Figure2) で胸膜下の浸出物を伴う両下葉のスリガラス影を認めた。これらの所見は両側の肋膜下の浸出物の面積が縮小していることより見てわかる。これらは右上葉と下葉、皮下気腫の楔状の切除したあとがあった。バンコマイシンとピペラシリン・タゾバクタムが投与された。この投与前の日に、就寝中のミオクローヌスと 38.9℃の発熱を伴う意識の錯乱状態を認めた。ルンパールと頭部 CT 及び MRI が施行され、萎縮は認めたが、梗塞、出血、占拠性病変は認めなかった。ステロイドの投与量は減量された。第 22 病日の胸部レントゲンでは持続する右の中肺野の浸潤影と皮下気腫が確認された。エタンプトール、リファンピシン、イソニアジドが投与された。検査結果は Table1 のようであった。患者は当院転院となった。

患者は造影剤にアレルギーがある。独居で、建築産業の仕事から引退しており、石綿への被曝歴があった。46-pack-year の喫煙歴があり、10 年前に禁煙していた。20 年前より禁酒しており、違法薬物の使用歴もない。大昔にメキシコへの旅行歴がある。近くに住む息子は鳥を飼っている。彼は狩猟家であり、過去 5ヶ月の間に鹿、兎、キジ肉の曝露歴がある。彼の父親と兄弟は関節リウマチがある。

診察上、患者は体調が優れないように見え、また紅潮していた。呼吸数は 18 回で、SpO₂ は 93% (RA) であったが、その他のバイタルは正常であった。右の硬口蓋に浅い潰瘍があり、両肺からクラックルを聴取し、時折呼吸時のウィーズを聴取した。左の足関節に圧痕性の浮腫を認めた。その他の診察は異常なかった。凝固とリン、T-Bill、D-Bill は正常であった。Goodpasture 抗原の抗体検査と過敏性肺炎の検査は陰性であった。他の検査結果は Table1 の通りである。抗生物質とステロイドは投与しなかった。3 日目に診断の為の検査を施行した。

Differential Diagnosis

Dr. Josalyn L.Cho :

この患者は咳嗽に伴う間欠的な喀血、肺の浸潤影に加え、数週間続く虚弱症状を呈した。胸部画像検査を反復し、胸膜下の網上影と不透明なスリガラス影が判明した。この患者は高用量グルココルチコイドにより治療されていたが、彼の状態は臨床的にも放射線医学的にも増悪していった。症状と放射線医学的所見とが非特異的だったにもかかわらず、肺生検の標本検査により乾酪性肉芽腫を認めたことが、鑑別診断を絞り込む役に立った。

【癌】

体重減少、咳嗽、喀血のある患者では、肺に浸潤する腫瘍が考えられる。非典型的な腺腫状過形成や原発部位にとどまる腺癌（細気管支肺胞上皮癌）、癌性リンパ管炎を含む多くの腫瘍性病変により胸部 CT でのスリガラス影が生じる。肉芽腫は原発性肺リンパ腫でもリンパ腫様肉芽腫症でも生じる。しかし、いずれの状態もこの症例で見られた放射線医学的所見にはよく合致しなかった。したがって腫瘍はこの患者の疾患を引き起こした原因とは考えにくい。

【炎症性・特発性疾患】

●肺胞・血管出血

喀血とスリガラス影は肺胞・血管出血の結果としても生じうる。肉芽腫性多発血管炎や Churg-Strauss 症候群を含む肺血管炎は、肺の肉芽腫性炎症を引き起こすが、典型的には炎症は乾酪性である。肺胞出血は Goodpasture 症候群や結合組織疾患により生じることがあるが、これらの疾患で肉芽腫は認められない。この症例では、気管支鏡検査により肺胞出血が除外された。更に副鼻腔や腎の関連はなく、抗好中球細胞質抗体、抗核抗体、リウマトイド因子、抗糸球体基底膜抗体の検査も陰性であった。したがって、このグループの疾患は除外することができる。

●特発性間質性肺炎

特発性間質性肺炎の患者はしばしば呼吸器症状とスリガラス陰影を呈する。特発性間質性肺炎のうち、肉芽腫を伴うのは唯一リンパ球性間質性肺炎のみである。リンパ球性間質性肺炎はしばしば、シェーグレン症候群や低γグロブリン血症、HIV 感染など、免疫障害を有する患者に生じる。この患者では IgG と IgM が軽度に抑制されていた。HIV 検査は陰性であった。リンパ球性間質性肺炎は典型的には気付かぬうちに発症し、臨床症状として乾性咳嗽を伴う呼吸困難感が出現する傾向がある。喀血は稀だが、虚弱症状は 1/3 の患者に生じる。この患者は呼吸困難感を呈しておらず、したがってリンパ球性間質性肺炎の診断とは合致しにくい。

【サルコイドーシス】

サルコイドーシスは全身性肉芽腫性疾患で、90%の症例で肺病変が存在する。疲労感、発熱、食欲不振、体重減少、咳嗽、呼吸困難感、胸痛、そして喀血といった症状が出現する。この患者の年齢層で発症することは一般的でない。サルコイドーシスのレントゲン所見には、肺実質の結節、網状影やスリガラス影に加え、両側肺門部と縦隔のリンパ節腫大がある。この症例のレントゲン所見はサルコイドーシスに典型的なものではないが、非乾酪性肉下種が存在することから、サルコイドーシスは考慮しておかなければならない。

アメリカでは、サルコイドーシスは肺の非感染性肉芽腫性病変の中で最も多い。しかし診断につながる特異的な検査が存在しないことから、サルコイドーシスは除外診断である。サルコイドーシスにおけるグルココルチコイドの効果ははっきりしていないが、これが **first-line** の治療である。したがって、高用量グルココルチコイドの投与によって患者の症状が悪化したことから、すぐに他の診断を考慮すべきである。

【感染】

細菌、ウイルス、真菌、抗酸菌による疾患は、発熱や咳、喀血を引き起こす可能性があり、鑑別診断として考慮すべきだ。この患者の臨床経過は典型的な細菌性もしくはウイルス性肺炎と矛盾しているし、これらの感染で肉芽腫性炎症は特徴的ではない。血液と気管支肺胞洗浄液の培養は陰性で、インフルエンザとサイトメガロウイルスの検査も同様であった。

この患者は、高齢、糖尿病、最近の癌の病歴のために軽度免疫低下状態である。したがって、真菌や抗酸菌の肺感染は考慮する必要がある。これらはいずれも肺の肉芽腫の原因となりうるし、生検標本で気管支中心性やリンパ管性の分布を示しうる。この地域に特有の真菌は、発熱や咳嗽、喀血、肺浸潤影を伴う疾患を引き起こしうる。*Pneumocystis jirovecii* もまた咳嗽、発熱、喀血と両側対称性の網状影・スリガラス影の原因となる。しかし、この患者は *Pneumocystis* の明らかなリスク因子は有しておらず、症状はグルココルチコイド投与より前に生じていた。発熱や夜間盗汗、体重減少、喀血を伴う咳嗽を有する患者では、非結核性抗酸菌や結核は常に考慮しておかねばならない。

【曝露】

考慮しておくべき最後の疾患カテゴリは、職業、環境、薬剤曝露によるものである。肉芽腫性肺疾患に関連する薬剤は多く、メソトレキセートやエタネルセプトもその一つだ。この患者はこれらの薬剤のいずれも投与されていなかった。砕いた鉱石の噴射によっても肺にタルクが沈着し、肉芽腫性炎症を引き起こすことがある。この患者はアスベストの職業的曝露歴があったが、タルクやベリリウムには曝露していなかった。したがって、薬剤や職業的な曝露も、この患者の疾患の原因から除外される。

この症例では過敏性肺臓炎が強く疑われる。これは吸入された有機物の抗原に対して免疫的な反応が生じている状態だ。過敏性肺臓炎を引き起こす特異的な抗原は多いが、微生物、動物性蛋白質、低分子化学物質に分類される。この症例では、患者はニワトリへの曝露歴があったが、これも過敏性肺臓炎の原因として知られている。発熱、気分不良、体重減少、咳嗽は、亜急性過敏性肺臓炎の診断に矛盾しないが、喀血は非典型的だ。この患者は、過敏性肺臓炎に関連する可能性のある抗原に対して、IgG 抗体の凝集が陰性だった。この血清試験のが陽性であると診断の裏付けとして有用だが、陰性でも除外には使えない。

過敏性肺臓炎治療の大黒柱は、患者の周囲から原因となる抗原を除去することである。重症例では全身グルココルチコイド投与が必要となるが、この治療を支持する対照試験は知られていない。この患者はメチルプレドニゾロン 1g/day を 3 日間、続いて高用量プレドニゾロンを投与されたが、これは恐らく過敏性肺臓炎の経験的治療といってよい。不運にもこの治療のあと患者の状態は増悪し、したがって肺生検を施行することになった。

【病理学的検査】

Dr. Eugene J. Mark :

この患者は当院へ搬送される前に肺生検を施行されており、前医に問い合わせ生検標本を再評価した(Fig.3)。標本には広範な肉芽腫性炎症が認められ、細気管支周囲と肺胞壁に関連していた。軽度の線維化と多数の組織球性巨細胞も存在した。壊死は認めなかった。

この細気管支に沿う分布と肉芽腫形成の過程から、亜急性過敏性肺臓炎が示唆される。この症例で病理組織の特徴のみに基づいて考えれば、むしろこの診断を選ぶだろう。病理組織の所見では、サルコイドーシスや吸入、活動性感染のような特徴を認めない。

Dr. Cho :

肉芽腫の存在、タイプと分布から、鑑別診断はほぼ過敏性肺臓炎か感染に絞られる。

【過敏性肺臓炎】

過敏性肺臓炎の典型的な病理組織の特徴は細気管支炎だ。気管支に沿って散発する小さく低形成の非壊死性肉芽腫を伴う、著明な慢性間質性炎症である。Hot-tub lung という、非結核性抗酸菌複合体に対する反応は、過敏性肺臓炎に似ているが、大きく成熟した肉芽腫を形成する。Hot tubs は、非結核性抗酸菌複合体が成長するのに理想的な温度と、エアロゾル化や吸入の手段を提供する。過敏性肺臓炎でも hot-tub lung でも、肉芽腫は気道やエアスペースの周囲に認められる。この症例の病理組織学的特徴は過敏性肺臓炎に矛盾しないが、グルココルチコイド投与後に症状増悪を認めた点で、診断に反する。

Case 37-2015

真菌感染

肺の肉下種性病変の原因として最も一般的なものはクリプトコッカス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、プラストミセスである。クリプトコッカスはどこにでもいるが、症候性の肺疾患を示すことは少ない。コクシジオイデスは米国西南部、メキシコの一部、中央アメリカ、南アメリカに特有の真菌である。この患者はメキシコに滞在していたが旅行は最近行っておらず否定的。ヒストプラズマとプラストミセスは主に米国中部～頭部で見られる。この患者の病態としては免疫機構に十分に抑えられていない播種性の進行性の感染と考えて矛盾はない。そのような真菌感染のケースでは肉下種性病をきたすのは一般的ではない。それ故にそのような感染では血液検査、喀痰検査、肺洗浄液は診断に有用となる。このような理由で真菌感染はこの患者の病態を説明できない。

マイコバクテリア感染症

考慮しなければいけない他の感染としてマイコバクテリア感染がある。マイコバクテリアは結核と非結核性に分けられる。

非結核性マイコバクテリアは至る所におり、しばしば肺疾患を引き起こす。とりわけ高齢者においては非結核性マイコバクテリア感染は肺の基礎疾患の有無にかかわらず起こる。咳嗽、倦怠感、しばしば喀血のような症状は非結核性の感染の方が結核性の感染よりも強く出ない傾向にある。発熱や体重減少も非結核性の方が一般的に症状として出にくい。レントゲンや CT では浸潤影、上肺野の空洞、結節影、tree-in-bud、気管支拡張像など多様な像を呈するが今回の患者では認めなかった。結核は結核菌群である *M. tuberculosis*, *M. bovis*, and *M. africanum* の3つのどれによっても引き起こされる。多くのケースではヒト型結核菌によって引き起こされ、感染経路は結核菌を吸い込み、菌が肺の組織に沈着することによって生じる。HIV 陰性の成人において90%が潜伏感染が再活性化によって生じ、上葉の肺尖後区、上葉下葉区が好発部位である。またこの患者で認められた中葉や下葉の浸潤影や胸水は結果的に認められるレントゲン像である。ヒト型結核菌の血行性の播種はまれな合併症である。

播種性結核の患者の50%以上は肺の症状がある。また胃腸症状も一般的であり、腹部圧痛、下痢などこの患者が示していた症状も出現する。播種性結核の10-30%で結核性髄膜炎が報告されている。この患者は経過中に精神状態が変化していたが、髄液検査や CT、MRI では脳に異常は認めなかった。血液検査ではしばしば正球性貧血などの血液学的な異常を認める。汎血球減少がある場合は結核菌が骨髄にいないか今回行ったように評価する必要がある。多くの患者ではアルカリホスファターゼの上昇を認め（この患者は初期から上昇していた）、半数の患者ではアミノトランスフェラーゼの上昇を認める。ツベルクリン反応が陰性であることは播種性結核では良くあるが、半数の患者で認められる。このようにツベルクリン反応陰性であることで結核は除外できない。同様にインターフェロン γ 遊離試験陰性

では活動性結核を除外できない。

この患者はヒト型結核のリスクファクターはなかった。しかし、膀胱の移行上皮癌の既往がありそれに対して BCG 両方を7か月行っている。BCG はウシ型結核菌を弱毒化したものであり、膀胱表彼岸の主要な治療法である。BCG 膀胱内注入療法における全身性の合併症は珍しく、患者の1%未満で起きる。BCG 膀胱内注入療法での肺の合併症は間質性肺炎と非乾酪性肉芽腫も含まれる。発病の機序は完全には分かっていないが、尿路上皮の破綻した場所から血行性やリンパ行性に全身に広がると考えられる。肉下種の形成と活動性の感染が報告されており、中には BCG による治療の数か月や数年後に発症した例も報告されている。ウシ型結核菌による結核はヒト型結核菌による結核と臨床的にもレントゲン像でも区別がつかない。

この患者では臨床症状も、放射線検査の所見も病理学的にもウシ型結核菌による結核で矛盾しない。私は肺胞洗浄液でも喀痰でも検査は陽性であったらうと思います。

Dr. Eric S. Rosenberg (Pathology): Dr. Tsibris はこの患者の診察をした際どのような印象を持ちましたか？

Dr. Athe M. Tsibris: 我々は汎血球減少、非乾酪性肉芽腫、不明熱に絞って鑑別を行いました。肉芽腫は細胞内病原体を示唆しており、非結核性のマイコバクテリア感染症を疑いました。ウシ型結核菌による感染も考慮しましたが、経過が不定型であった。我々は抗マイコバクテリア療法を始める前にマイコバクテリア感染である証拠を探した。我々は動物との接触をこの患者には見出すことができなかった。

Clinical diagnosis

非結核性マイコバクテリア感染が原因と考えられる過敏性肺臓炎

Dr. Josalyn L. Cho's diagnosis

BCG 療法後の結核症（ウシ型結核菌による）

Management and follow-up

Dr. Tsibris: この患者は10日間の入院治療の間も発熱していた。退院の時点でも培養は陰性のままだった。不明熱の精査のために行われた PET では肺にびまん性の吸収を認めたため、この時点での診断は過敏性肺臓炎だった。患者はステロイド内服を処方され、短い期間での follow-up を予定し退院となっていた。この入院の約2か月後、尿培養・喀痰培養からウシ型結核菌（BCG タイプ）が検出された。患者はイソニアジド、リファンピシン、エタンブトールによる治療を開始し、解熱を得た。またステロイドは漸減した。

Pathological Discussion

Dr. Mark: 我々は BCG 療法がこの患者に反応を引き起こし、ほかの不定型の症状もマイコバクテリアの感染によって引き起こされたと考えた。加えてこの患者のほかの病院での過敏性肺臓炎の可能性を示唆する所見のために Hot-tub lung が鑑別診断に含められた。ウシ型結核菌が培養で陽性となったとき、私は病院に染色されていない肺組織をマイコバクテリアを観察するために提供するように聞いた。我々は6つの標本で試みたが、いずれの標

本でもマイコバクテリアは観察されなかった。我々は非定型マイコバクテリアのエアロゾルにサウナや加湿器などで曝露された可能性について聞いたが、そのような可能性はないと答えた。各体培養で病原体が生えたものの、私はこの患者が過敏性肺臓炎があったのか、感染によるものであったのか、そのどちらもが起こっていたのかを確証できなかった。播種性のマイコバクテリアをさらに精査するために骨髄穿刺が施行された。骨髄中にはいくつかの肉芽腫、脂肪織の中に散在性に存在する組織球の集合が認められた。この標本の抗酸性染色では病原体は陰性だった。

Dr. Cho : BCG 療法の全身合併症のケースレポートでは無菌性の肉芽腫性の炎症と病原体が生存可能な組織における活動性の感染の両方が書かれている。私はこの患者がウシ型結核菌による感染があったことは明白であったと考えます。しかし同時に臓器で過敏な反応も起こっていたと考えます。

内科医 : BCG 療法を受け、高容量のステロイドによる治療を受けようとしている患者に推奨される予防法はありますか。

Dr. Tsibris : 播種性の感染は 1% 以下であるため、BCG 注入療法を受けた患者には一般的にウシ型結核菌の潜伏感染はないとされています。そのため推奨される予防法はありません

Final diagnosis

播種性ウシ型結核菌感染症