

症例提示

58歳の女性

【主訴】

労作時息切れ

【現病歴】

生来健康。

8か月前 毎日行っている4マイルのジョギング中に息切れに気づいた。

症状は徐々に進行し、ジョギング開始7分で、あるいは階段昇降により、息切れと足の疲れがでるようになった。

1か月前 他院を受診。

バイタルサインと酸素飽和度は正常。

口腔咽頭粘膜は数石状、全肺野に wheeze。

ピークフロー値は 400L/min(予測値 470)

胸部レントゲン: 上肺野末梢に網状線状影あり、気胸や胸水貯留なし

心電図: 正常範囲内

処方薬: 運動前に使用、ルチカゾン吸入薬(110 μ g \times 2プッシュ、1日2回)

アルブテロール吸入薬

他院受診5日後 呼吸機能テストと D-dimer 値正常

初診時

胸部レントゲン: 肺容量の軽度低下、肺尖部近くに胸膜肥厚、末梢に結節性陰影がみられた。(図1)

1週間後

胸部単純 CT: 両側性に末梢性の結節性陰影あり

広範囲にみられ、結節性の胸膜肥厚と接していて、肺葉間溝にまで及ぶ

実質の線状陰影は、末梢にある多くの結節とつながりあり

中肺野にもいくつかの結節性陰影あり、下肺野には異常所見なし

肺門リンパ節、縦隔リンパ節の腫脹なし

【既往歴】: 2年前に大腸腺腫の切除術を、もっと以前に内視鏡的扁桃切除術

【内服薬】: アレンドロン酸ナトリウム水和物、シンバスタチン、不眠症のためのロラゼパム

【アレルギー】: なし

【生活歴】: 仕事はオフィス勤務、機会飲酒、3年ほど喫煙歴あり、30年前に禁煙、違法薬物の使用歴なし

4マイルのウォーキングやジョギングを毎日、

【家族歴】: 父親に心筋梗塞、姉妹に乳癌と SLE、兄弟に I 型糖尿病、子供①に糖尿病、子供②に上室性の不整脈

【身体所見】: 異常なし

(陰性症状) チアノーゼ、ばち状指、リンパ節腫脹、起坐呼吸、発作性の夜間呼吸困難、ウィーズ、下腿の浮腫、咳嗽、痰、

発疹、悪寒、胸痛、動悸、便秘変化、泌尿器症状

【検査所見】:呼吸機能試験正常

強制時呼気量 3.45L(推定値比 101%)

強制呼気試験 1 秒量 2.62L(97%)

%1 秒率 0.76

全排気量 5.3L(97%)

一酸化炭素拡散能 22.4(92%)

AST56U/L、ALT60U/L

ANA 陽性(40 倍)、homogeneous and speckled pattern

(陰性項目): 血算、白血球分画、アニオンギャップ、電解質、グルコース、BUN、クレアチニン、

カルシウム、総蛋白、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、ALP、ACE

リウマチ因子、抗 CCP 抗体、ANCA、環境アレルゲンに対する IgE 抗体

(陽性所見)骨粗鬆症、片頭痛、脂質異常症、季節性アレルギー、乳房石灰化

2.5 カ月後 フォローアップ

胸部造影 CT: 大部分の所見は変わりなし(図 2)

末梢性結節影が上肺野にみられ、初回の撮影時と比較して変化なし

肺尖部に 8 mm 大の結節。胸膜肥厚は major fissure で最も強い。

6月2日内科妙読会 日本語訳

「A 58-years old woman with shortness of breath」

鑑別診断

本症例の重要な特徴

DR Barry : この生来健康であった中年女性の潜行性の呼吸困難の発症と著しい運動耐用の低下は8ヶ月間のあいだに起こった。慢性的な呼吸困難を来す疾患の症状は病歴からは見られない。症状が進行性で非突発的であり、咳嗽、喘鳴、胸部不快感が見られない事から喘息は考えにくい。また、喫煙歴が短く、禁煙してから長年経過しているから COPD は考えにくく、虚血性心疾患を示唆する症状も見られない。以前の身体診察では気道の障害を示唆する吸気性の喘鳴を認めたが、今回呼吸器外来で行われた身体診察では異常はなかった。血液検査ではアミノトランスフェラーゼの軽度上昇以外は有意な所見は認めなかった。さらに驚くべきことに患者の呼吸困難が重篤で、呼吸機能が低下しているにもかかわらず、肺機能検査の結果は正常であった。この結果は本症例のキーポイントになるので、また後で振り返りたいと思う。まずは鑑別診断を絞り込むのに役立つレントゲン上の異常から議論しよう。

感染症、悪性腫瘍、血管炎

胸部画像で多巣性の結節影や陰影増強が見られたときは、鑑別診断に感染、悪性腫瘍、血管炎を挙げるべきである。本症例では、症状の持続期間より典型的なウイルス性肺炎、細菌性肺炎は考えにくい。ヒストプラズマ症やプラストミセス症、結核のような肺の上部に対する慢性的な感染症は考慮しなければならないが、咳嗽や発熱、全身症状がないことからこれらの慢性的な感染症は鑑別として考えにくくなる。その上、患者の病歴に結核への曝露や風土病のある地域への渡航歴もない。

もしこの患者が悪性腫瘍を抱えていたら、彼女の疾患が持つ多巣的な性質は、転移性の疾患を示唆するだろう。しかし、典型的な肺転移の腫瘍像は肺尖部よりは肺底部に散在する結節像を呈する。結節状の胸膜肥厚は悪性中皮腫の患者に見られることがあるが、多巣性の病変は滅多に無く、また悪性中皮腫の患者の大多数がアスベストへの曝露歴と関連がある。

ANCA 関連血管炎や多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎やチャージストラウス症候群の患者では多巣性の結節や、区域に密集した胸部画像を呈することがある。これらの疾患は ANCA が陰性でも生じうるが、発熱や全身症状がないことは多発血管炎性肉芽腫症や顕微鏡的多発性血管炎の診断に反し、また末梢血の好酸球増加がないこと、喘息の既往がないことはチャージストラウス症候群の可能性を下げる。したがって、感染症、悪性腫瘍、血管炎は本症例では考えにくいことから、レントゲン写真上はおそらく間質性肺炎の存在が考えられるかもしれない。

上肺野に顕著な間質性肺炎

呼吸器内科医が、上肺野に顕著な間質性肺炎に遭遇したとき、たくさんの疾患が頭に浮かぶだろう。それらの中にはサルコイドーシスと過敏性肺臓炎といった極めてコモンな疾患から、ランゲルハンス組織球症や塵肺症といった稀な疾患も含まれる。本症例の CT 所見はランゲルハンス組織球症、過敏性肺臓炎、塵肺症のいずれの特徴も示していない。さらに、一般的に最近の喫煙歴のない患者にランゲルハンス組織球症は見られにくく、また、過敏性肺臓炎や塵肺症を示唆する曝露環境も病歴には見られない。サルコイドーシスの患者は様々なレントゲン像を示しうるが、そのほとんどが両側肺門部、もしくは縦隔のリンパ節腫脹を示し、また一般的に気管支血管束に沿った網状影や結節影をしめすことが多い。サルコイドーシスは除外するのが難しいが、私は本症例では可能性が低いと考える。従って、レントゲン写真の異常からは、これらのように上肺野に顕著な像を示す古典的な間質性肺炎は考えにくい。

特発性間質性肺炎

間質性肺炎の多くが原因不明であり、特発性間質性肺炎は特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患、剥離型間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎の 7 つの病理学的に全く異なる分類に分かれる。これらの疾患は典型的なレントゲン像を示すが、この患者の CT 所見は特発性器質化肺炎以外の疾患とは合致しない。特発性器質化肺炎の患者のレントゲンは典型的には片側もしくは両側性の斑状の含気のある浸潤影を示す。珍しい例では、含気のある浸潤影が胸膜下の狭い空間に見られることがある。特発性器質化肺炎では認めないこともあるものの、全身症状を伴った亜急性発症の咳嗽と呼吸困難が典型的な臨床症状である。本症例では特発性器質化肺炎を鑑別診断に入れなければならない。しかし、重要なこととして、特発性器質化肺炎のレントゲン像と病理組織像は、ウイルス感染を初めとした、間質性肺炎に関連した結合織疾患や薬剤性の間質性肺炎でも認めうることを述べなければならない。従って、特発性器質化肺炎は、器質化肺炎の原因が除外された場合にのみ成立する除外診断である。

慢性好酸球性肺炎

慢性好酸球性肺炎は胸部画像で抹消の陰影や肺水腫の陰性所見と関連がある特発性間質性肺炎である。大体の慢性好酸球性肺炎患者では咳や全身症状、抹消の好酸球増加が見られるが、10-20%では見られないこともある。50-60%の患者ではアトピーの既往がある。今回は典型的な所見はそろっていないが、多巣性で抹消のプラーク状の陰影があることから、鑑別診断としてはあがる。好酸球性肺炎は臨床的所見と画像所見が特発性肺炎と似ている。だから生検では好酸球性の炎症と閉塞性細気管支炎の両方の所見がみられることがよくある。慢性好酸球性肺炎は薬剤性肺疾患などの好酸球増多の原因を除外して初めて診断することができる除外診断である。

膠原病による間質性肺炎

間質性肺炎は全身性硬化症、関節リウマチ、皮膚筋炎、多発筋炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、SLE などの膠原病でよく見られる症状である。間質性肺炎と関係がある膠原病は、レントゲンや病理での所見が特発性間質性肺炎のそれと似ている。今回の場合は膠原病の臨床的所見はなかったが、間質性肺炎は膠原病の全身症状に先行することがある。皮膚筋炎、多発筋炎の患者は筋肉疲労や労作性呼吸困難、間質性肺炎がよくみられ、ANCA 陽性となることが多い。しかし 20%以上の患者では陰性である。多発筋炎も除外診断で、炎症性筋炎をおこす他の原因や薬剤性のミオパチーが除外されて初めて診断できる。

スタチン誘発性ミオパチーと間質性肺疾患

鑑別診断として特発性肺炎と慢性好酸球性肺炎と炎症性筋炎の3つがあがる。これら3つは完璧に合致はしていないが、除外診断であること、そして薬剤と関連があるところの少なくとも2つが共通している。

ここで一旦今回の重要な特徴に戻ってみよう。呼吸機能検査正常と胸部画像の微小変化はこの患者の症状とは非常に不釣り合いである。肺の疾患だけで患者の呼吸機能が大幅に落ちたとは考えにくい。よって呼吸器以外の原因が考えられる。

肺の異常を無視した時、中年の女性が進行する呼吸困難と運動能の低下、下肢の疲労、アミノトランスフェラーゼの軽度上昇といったことが目立ってくる。これらの症状はスタチン誘発性のミオパチーの症状を示唆している。スタチンは血清クレアチニンキナーゼの上昇から横紋筋融解症まで幅広く筋障害を引き起こす。スタチンを飲んでいる患者の10%で筋肉痛が見られる。肝機能障害もよくみられ、これらは手がかりの一つである。

非常に稀であるが、スタチン誘発性の間質性肺疾患は報告がある。FDA では 162 の症例があったと報告している。肺の所見ではびまん性のすりガラス状陰影や多巣性陰影、および繊維化をふくめ胸膜への関連もあった。好酸球の上昇は抹消血と気管支肺泡洗浄液の両方にみられることもあった。さらにいくつかの症例ではスタチン誘発性の間質性肺炎は SLE や皮膚筋炎の発症と関連していた。また最近の報告では喫煙者のスタチンの使用はなんらかの間質性の肺疾患を引き起こすことがわかってきた。

サマリー

この患者の診断はスタチンによるミオパチーと間質性肺疾患である。診断の鍵となるのは患者の症状と検査結果の不一致である。足のしびれやアミノトランスフェラーゼの上昇、スタチン使用の有無を聞くことが重要である。血清筋酵素を測定し、筋炎の評価をしてスタチンの中止を考慮し、呼吸困難や運動制限をおこす非呼吸器系の原因を評価すべきである。

この患者の新たな 2 つの特徴は重要な情報である可能性がある。1 つ目は、呼吸困難がみられる数年前に、運動ができなくなるほどの足まで広がる背部痛をもっていたこと。2 つめは、彼女の子供が頭部外傷をうけ機能障害がのこった子供がいて、それが彼女のストレスになっていたことである。この経験から彼女は警戒していたものにはすごく敏感になっていた。

左肺の胸腔鏡での観察では癒着はなく、胸膜プラークが肺尖部にみられたが、画像での肺尖部結節はなかったようにみえた。肺尖部の生検をした。

臨床診断

間質性肺疾患、おそらく特発性器質化肺炎。

医師 BARRY S.SHEA の診断

スタチンによるミオパチーおよび間質性肺疾患。

病理学的考察

Mark 医師: 主要な病理学的特徴は、緻密な線維組織による胸膜肥厚が顕著であったことだ(図3A 肺生検標本)。小葉間隔壁に沿って肺実質への延長があり、胸膜下領域では正常な肺構造の変形があったが、その過程は比較的胸膜に限定された(図3B、3C)。いくつかの活動的な線維芽細胞の病巣は、線維症が下肺へ進展する領域に存在した(図3D)。これらの所見は、一般的に通常の間質性肺炎に関連しているが、それらは他の条件の患者に見ることもある。弾性組織の染色は弾性組織の顕著な成分を明らかにした(図3E)。これらの病理学的特徴は、特有で特発性の上葉限局性肺線維症(PPFE)に特徴的である。

特発性 PPFE に関連した病理組織学的所見は、瘢痕のコラーゲンよりも多くの弾性組織で、特に密な弾性の胸膜下帯がある。下方の肺の間質への線維症の伸展があるかもしれない。いくつかの活動的な線維芽細胞の病巣は、胸膜下肺実質内の弾性瘢痕の境界に存在するかもしれない。びまん性のリンパ球浸潤の欠如は、非特異的な間質性肺炎からこの状態を区別するのに役立つ、一時的な均一性の欠如がこの状態と通常の間質性肺炎を区別するのに役立つ。

臨床的特徴は、病理学的特徴より特異なものではないかもしれない。上肺区域の顕著な関与と慢性進行性の経過が一般的である。気胸は比較的一般的である。少数の報告例がある;これらは、数十年前の症例報告と最近の数十年の少数の症例報告で主に構成されている。この時点での分類にはバリエーションがあり、特発性の PPFE は間質性肺疾患の特定の型として見るべきかどうかについての完全な合意がない。

PPFE の病理組織学的鑑別診断には、特に広範囲な胸膜の肺尖部、アスベスト関連胸膜線維症、顕著な胸膜の関与がある間質の線維化を引き起こすコラーゲン血管性疾患、薬物反応、無数の原因によるびまん性の胸膜瘢痕がある。特発性 PPFE の病理学的メカニズムは不明である。疾患が通常型間質性肺炎または非特異的な間質性肺炎とは異なること、疾患が塵肺のいくつかの形態であること、肺移植を受けた患者のいくつかの場合は慢性同種移植片拒絶反応を表すこと、または疾患が胸膜肺尖部が誇張されていることがありうる。いくつかの家族性症例が報告されている。

PPFE の原因は不明であるため、我々は、会議の直前に提出された Shea 医師の診断に興味をそそられ、実際にこの場合の病気がスタチンの使用に関連するかどうか考えた。しかし、患者の病歴のさらなる見直しで、スタチンは肺の診療所への訪問のわずか数週間前に導入されていたので、彼女の症状や肺疾患を説明することができないことがわかった。また、遅ればせながら息切れの症状と運動耐容能との矛盾が十分に強調されていなかったことに気づいた;患者は、運動と呼吸困難を訴えたが、それでも彼女の日課の 4 マイルのウォーキング、ジョギングをこなすことができた。

Shea 医師、我々はこれらの見落としについて謝罪し、さらに症例を議論するあなたの意欲に深く感謝している。

Shea 医師: PPFЕ は、最近の数十年間に明確な臨床病理学的実体として同定されている興味深い病理診断である。英語の文献での PPFЕ の症例報告は、臓側胸膜と隣接肺実質の密な線維弾性症を特徴とした上肺区域に関与する疾患をもった一連の患者を報告している。この最初の報告と、いくつかのその後の報告では、この病気の多くの人は、抗がん剤の暴露がある、骨髄移植を受けた、またはその両方があった。1つのケースでは、患者がスタチンを受け取っており、他のケースでは、約半数の患者が基礎となる自己免疫のプロセスを示唆する血清学的特徴を持っていた。そのため PPFЕ は多くの場合で特発性かもしれないが、根底にある状態に反応する二次的な過程として生じるのかもしれない。PPFЕ を有する患者の大部分は、臨床的に重大な肺障害機能を有するようであり、そしてほとんどが、グルココルチコイドおよび免疫抑制療法で積極的に治療されている場合でも疾患の進行がある。

PPFЕ の病理診断は、このケースで見られる X 線写真異常と合致する。しかし、病気の最小限の程度や肺機能検査の正常な結果を考えると、病歴における運動耐容性の劇的な減少を説明できないだろう。患者の機能低下が、彼女が示しているぐらい実在したならば、別の説明を詮索する必要がある。しかし、彼女の機能障害は、病歴で暗示されているほど実在しなかったように思われる。

Mark 医師: Sharma 医師、この診断における画像診断の所見にコメント頂けませんか？

Sharma 医師: CT 所見は病理学的所見と相関する。Shea 医師の鑑別診断は、上肺区域で顕著で末梢にもある、病気の分布を評価する方法を説明する。胸膜肥厚、線密度、および胸膜実質の陰影の組み合わせは、PPFЕ を除けば、考えた条件で説明することは困難である。それは非常にまれだが、将来よりその多くを見るかもしれない。

Shea 医師: 重要な問題は、自己免疫疾患がこの疾患において役割を果たしているのかどうかである。強直性脊椎炎は、上肺区域の顕著な関与がある胸膜実質の線維症に関連することがある。

Mark 医師: どれだけ多くの人が特発性 PPFЕ を考えたり、診断したりしたのか？ 専門家のグループの中でさえ、この診断は十分に認識されていない。

Martin P. Solomon 医師 (内科, Brigham and Women's 病院): 私は患者のプライマリケア医であり、いくつか確認したい。一つは彼女の症状は息切れだったことだ。我々は喘息として彼女を治療したが胸部 X 線写真とさらなる評価で先へ進んだ。疲労が言及されているが、彼女の主な症状はまだ息切れである。Gaisert 医師による病歴の社会的側面は非常に重要である。この女性は病気と悲劇に囲まれている; 彼女の子供は彼女の前で車にひかれ、治療のため彼女に依存していた。

最後の点は、この女性は、不安で恐れていたが、初めに癌を持っているかもしれないと言われ、肺移植を必要とするかもしれない稀な疾患を持っていると言われた、そのことが彼女をパニックの状態にした。彼女の呼吸困難は悪化していないし、彼女は通常の運動の日課を実行することができるが、彼女は精神的苦痛の状態にある。現在対処すべきことの多くは、実在する医原性パニックである。

患者には全身性エリテマトーデスの病歴のある妹と 1 型糖尿病の兄がいるので、私は自己免疫疾患の可能性が重要だと思う。

解剖学的診断

特発性の PPFЕ。

Case 14-2015 — A 58-Year-Old Woman with Shortness of Breath
Barry S. Shea, M.D., Amita Sharma, M.D., and Eugene J. Mark, M.D. N Engl J Med
2015; 372:1749-1758