

Case 32-2015:A 57-Year-Old Man with Severe Pneumonia and Hypoxemic Respiratory Failure

Dr.Gregory L.Hundemer(Medicine):57歳の男性が冬、重症肺炎と急性低酸素性呼吸不全でこの病院のICUに入院となった。

患者は入院21日前まで元気であったが、筋肉痛、関節痛、悪寒、39.2°Cの発熱、上気道症状が出現した。7日後、症状が悪化したため内科医の診察を受けた。インフルエンザウイルスの迅速結果は陰性だった。次の日他の病院の救急外来を受診し、胸部Xpを撮像したところ左肺上葉の肺炎像を認めた。セフトリアキソンとアジスロマイシンが経静脈的に投与され、アジスロマイシンとアルブテロール(β2刺激薬)の吸入薬が処方され、患者は帰宅した。

2日後(今回の入院の11日前)に患者は症状が持続していたため、その内科医の元を訪れ、プレドニゾンと咳止めシロップを処方された。さらにその2日後、他の病院の外来診療所の感染症の専門家を受診した。患者は疲労、アセトアミノフェンなしでの38.9°Cの発熱、血痰、眠れないほどの胸膜性の胸痛を訴えた。呼吸困難もあった。血圧は148/71mmHg、脈拍数は88~120回/分、呼吸数は24回/分、SpO2は94%(ambient air、安静時)であった。左肺底部と左腋窩部でcrackleを聴取した。検査値はTable1に示している。胸部X線写真では左肺野に浸潤影を認めた。重症市中肺炎と診断され、患者は他の病院に紹介となった。セフトリアキソンとモキシフロキサシンが投与された。

Dr.Jeanne B.Ackman: 入院6日前に撮像された前後、側面胸部Xp (Fig.1 and 1B)では左肺上葉に重度の浸潤影を認め、それと比較すると軽い浸潤影を右肺上葉に認め、左胸水貯留があり、はっきりとしたリンパ節腫脹は認めなかった。その後5日後に撮像されたポータブルの前後胸部Xp (Fig.1C)では左肺の透過性の低下が進行し、右肺の浸潤影が多巣性に悪化し特に右肺上葉が最も深刻であった。

Dr.Hundemer: バンコマイシンによる治療が前の病院で3日目より開始となりイミペネムによる治療が5日目より開始された。6日目(この病院に入院する4日前)には、低酸素血症が出現し、酸素補充量を増加させる必要があった。α1-アンチトリプシンは270mg/dl(基準範囲93~209)であった。アニオンギャップ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、T-Bil、IgG、IgMは正常であった。他の試験結果はTable1に示している。患者はICU入室となった。気管支鏡では粘液栓や嚢胞を伴わない膿性の分泌物が明らかになった。喀痰培養は陰性であった。心エコー検査では両室機能良好で、壁運動正常で左室駆出率は60~65%であった。他の病院の9日目にはBiPAPが開始され、幾分か改善を認めた。その後挿管されメチルプレドニゾンが開始された。喀痰培養ではカンジタが検出されたが、血液培養は陰性であった。

10日目、患者は家族の要望によりヘリコプターでこの病院に転院となり、ICUに入室となった。フェンタニル、ミダゾラム、ノルアドレナリン、ノルエピネフリンが静注され、

ベクロニウム、イミペネム、モキシフロキサシン、バンコマイシン、パントプラゾール、オンダンセトロン、メチルプレドニゾロン、コハク酸ナトリウム、アセトアミノフェン、エノキサパリン、アルブテロール(ネブライザー)、フルチカゾン点鼻薬、ナイスタチン懸濁液が使用された。

患者は痛風があり、インドメタシンが必要であった。今シーズンインフルエンザのワクチン接種も受けていた。アレルギーはなかった。結婚しており、子供がおり、New Englandの田舎に住んでいた。製造業に従事しており入院1ヶ月前にインドネシアや日本に滞在しており、前年はNorthern New Englandやセントローレンス川沿いに頻繁に行っていた。同僚は病気にかかっていない。患者はアウトドアのスポーツ活動に参加したという報告はしていない。40pack-year喫煙しており、入院6ヶ月前に禁煙した。アルコール摂取はまれであり、違法薬物は使用していない。母親と姉妹に $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症があり、母親はCOPDに罹患しており、父親は63歳の時心筋梗塞で死去した。

患者は挿管され、鎮静管理をされ、発熱を認めなかった。血圧は89/22mmHg、脈拍数50回/min、補助換気下で呼吸数28回/minであった。両側性に水疱音を聴取し、びまん性に腕、足に2+の浮腫を認めた。心音と腹部は正常であった。血漿アニオンギャップとタンパク質電気泳動血清テスト(SPEP)の結果は正常であり、ALT、T-Bil、D-Bil、グロブリン、アミラーゼ、リパーゼ、IgG、IgM、C3、C4も同様に正常であった。他の結果はTable 1に示している。尿検査では混濁あり、黄色尿であり、アルブミン1+、ウロビリノーゲン2+であった。(ディップスティック試験紙法)高倍率視野で5~10の赤血球、3~5の白血球、扁平上皮細胞は少量であり、移行上皮細胞はほとんどなく、腎尿細管細胞もほとんどなかった。低倍率視野で20~100の硝子様円柱と20~100の顆粒円柱を認めた。

Dr.Ackman:この病院に転院となった際に撮像された胸部Xpでは、気管内チューブと胃食道チューブが確認できる。気胸や胸水はないが、両側に多巣性に浸潤影の悪化を認めた。(Figure 1D)

Dr.Hundemer:吸入中酸素濃度(FiO₂)を1.0まで上げ、動脈血酸素分圧(PaO₂)93mmHg、SpO₂95%まで上昇した。メチルプレドニゾロン、メロペネム、持続フェンタニル静注、バソプレシン、プロポフォールが投与され、イミペネムが中止された。喀痰グラム染色では中等量の多核白血球を認め、微生物を認めなかった。アデノウイルス、パラインフルエンザ、RSウイルスの試験は陰性で、インフルエンザA、Bの核酸増幅検査も陰性であった。

Differential Diagnosis

Dr. Michael: この患者は生来健康な 57 歳の男性で発熱と右肺上葉の急速な浸潤影と市中肺炎に対するエンピリカル治療が効かない呼吸不全を呈している。PaO₂:FiO₂ 比は 91mmHg で ARDS を示唆する所見であった。患者は挿管されショックの際に昇圧薬の投与など受けるため ICU へ搬送された。心血管病変、自己免疫疾患や腫瘍など患者の現病歴の原因となる疾患が検索された。しかしながら、気管から膿性物質が吸引されたり、発熱、急速な臨床症状の悪化の存在、抗核抗体と補体が正常値であることなど全てにおいて感染症であることが示唆できる。感染症の鑑別をしていく上で、まず大切なのは彼が正常な免疫システムをもっているかどうかである。先天性免疫不全など疑ったが、彼はこどもの時に病気になった既往はなかったため、我々は成人で発症する免疫異常を考えなければならなかった。それはいくつかあって、成人発症慢性肉芽種症、高 IgE 症候群、GATA2 欠損症などである。好酸球が上昇していなかったことから高 IgE 症候群は否定的である。加えて、この患者は本人にも家族にもここ最近の感染歴がなく、また慢性肉芽腫症で 6 ヶ月生存していることは稀である。HIV ウイルス感染を含む他の後天性免疫不全や免疫抑制剤などの使用はどうだったであろうか。この患者は経験的にグルココルチコイドを投与されていて医原性の免疫抑制の可能性が浮上した。慢性的なグルココルチコイド投与による呼吸器感染はニューモシスチス肺炎、線虫などが考えられ、これはどちらの世界中で蔓延している。ニューモシスチスは重症の呼吸器感染で低酸素血症をきたし死に至る。線虫は 10 年単位で休眠状態でいて、グルココルチコイドなどの投与をきっかけに再活性化し、肺胞破裂やびまん性肺出血を引き起こす。これらの感染症はたいてい週単位のグルココルチコイド投与の際に起こりうるが、この患者では数日で起こった。我々は免疫不全に関して鑑別のためにより多くの検査をすべきだが、彼は既往疾患がなく正常な免疫応答者であると考えられる。

この患者は重症死中肺炎になったのだろうか。市中肺炎の原因は肺炎球菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア、インフルエンザなどのウイルス感染が考えられる。幾つかの呼吸器検体のグラム染色では何もなく、ルーチンで行われる培養においても生えてくるものはなかった。加えてインフルエンザ迅速検査は陰性であった。

最近のレジオネラのアウトブレイクは New York におけるもので、市中肺炎の 30% がレジオネラであった。レジオネラは肺炎の治療だけでなく、肝炎や電解質異常などの治療も必要となる。今回マクロライドやキノロン療法をしたが効果なく、原因菌はレジオネラではないことが予想された。

広域抗菌薬治療での症状改善がなかったこと、市中肺炎に対するルーチン検査が全て陰性だったことは普通の感染症ではないということを示している。患者の長期渡航歴に関して、我々は彼が発病前に訪れたその地域ごとに感染症を分けて鑑別することにした。

NEW ENGLAND

New England では急性呼吸不全の原因は野兔病、ハンタウイルス感染症と非典型的である。*Francisella Tularensis* による野兔病の臨床的兆候は予防接種のルートに依る。ダニによって媒介され重症肺炎を引き起こす。この患者の症状からは野兔病も考えられるが、患者が罹患したのは寒冷期の New England であり、暴露したとは考え難い。メイン州やバーモント州ではシロアシネズミがハンタウイルス肺炎を媒介する。この出血症候群は急性呼吸不全や血小板低下、心筋炎などの症状が出現する。この患者は肺炎、呼吸不全はあったが、血液、循環器的な合併症はなかったことからハンタウイルス肺症候群は考え難い。

SOUTHEAST ASIA

患者は発症 1 ヶ月前に東南アジアを訪れているがルートなどの関しては詳細不明である。もし彼がサウジアラビアなどの中東地域を通してインドネシアや日本へ行ったのなら、我々は MERS の可能性も考えなければならない。このウイルスは SARS を引き起こしたウイルスと似ているコロナウイルスで、これは急性呼吸不全や ARDS を引き起こす。彼の発症のタイミング的には MERS も考えられるが、中東経由はしていないため否定的である。

ペスト感染による肺炎はインドネシアで生じていて、野兔病に似ている。肺ペストは感染力が強く短い潜伏期間で発症する。患者は隔離されていたが、彼の同僚は誰一人影響を受けていない。

東南アジアにおける感染症の原因となる他の病原体は *Burkholderia pseudomallei* で、これはメリオイドーシス(類鼻疽)である。この病原体は豪雨のあとに多く、結核のような無痛性結節性の肺炎を引き起こす。さらに感染した患者はたいてい進行性の糖尿病で、大酒呑みであり慢性肺疾患のあるような人が多い。この患者は生来健康であった。

Paragonimus westermi は東南アジアの風土病でザリガニなどの甲殻類を十分に調理せずに食べることで感染し、腹壁や横隔膜に付着し肺でシストを形成しゆくゆくは空洞形成をする。発症のタイミングはあっているが、肺に空洞形成の病変がないため診断は難しい。

Penicillium marneffeii は日本やインドネシアにいる二形性の真菌であり、肺に感染すると今回の患者のような呼吸不全をきたす。しかしこれに感染する多くの患者は免疫障害の患者であり今回の症例では当てはまらない。

NORTH AMERICA

患者が住んでおり仕事でも度々訪れていた北アメリカでは肺病変を伴うことは少ないが伴った場合は重度の肺病変をきたすいくつかの真菌感染症が報告されています。クリプトコッカスは至る所にある酵母であり肺炎をひきおこす。しかし、一般的な種である *Cryptococcus neoformans*, は主に免疫不全患者に感染する。C gatti は免疫不全でなくても感染し重篤な区域性の肺炎、髄膜炎を引き起こす。この患者は *C. neoformans* の宿主としては典型的でなく、Cgatti はアメリカ中で散発的に報告されているが主に西海岸で起こる感染症である。コクシジオイデス・イミティスは急速に進行する肺病変を引き起こす心筋感染症であるが風土特性が高く、発生はアメリカ南西部に局限している。この患者はその地域への旅行歴はない。セントローレンス川領域に見られる特異的な真菌はブラストミセス・ダーマチチジスと *Histoplasma capsulatum* である。これらの感染症では肺病変が主でありヒストプラズマ症と違いブラストミセス症は10%で肺障害を伴うARDSを引き起こす。ARDSは通例この患者の様に免疫不全でない患者に起こりARDSが起きた場合の死亡率は60-80%と高い。ブラストミセスは気管支分泌物内に検出されるがヒストプラズマは肺生検をしないと検出ができない。これらの二つの疾患は全身に病変が広がることがあり、ヒストプラズマは細胞内寄生真菌でマクロファージの中に潜んでおり、リンパ節生検にて組織球内に発見されることもある。そのためヒストプラズマ症では胸部Xpにて肺の縦隔リンパ節腫脹を伴う場合がおおい。この患者は免疫不全状態ではなくショック・ARDSを引き起こし広域抗菌薬の治療でも改善を認めなかった。画像検査やルーチンの微生物の細菌検査が陰性であったことからこの患者は侵略的で稀な病原体に感染したことが考えられます。これらの特徴から私はヒストプラズマやブラストミセスなどの北アメリカでの真菌感染症を考える。ARDS、多葉性の病変、肺門部のリンパ節腫脹の欠如はブラストミセス症がよりかんがえられる。診断を確定的なものにするために、肺胞洗浄液および肺生検標本を得るために可能であれば気管支鏡検査を行うことを勧める。

Chana Sacks 博士

この患者の最初の印象はどういったものだったのですか？

Hundemer 博士：

我々は彼が3週目に発熱と呼吸機能増悪にてこの病院に転送された時患者に会いました。

我々の最初の鑑別診断が非常に広いまだだったが、我々の主要な診断細菌感染合併をとまなうウイルス性肺炎でした。

患者の状態が幅広いスペクトル抗菌性治療にもかかわらずよくならなかったため真菌感染症も考慮しました。またウイルス感染が起因となる間質性肺炎も考慮しました。肺病変の重症度と確定診断が欠如していることから気管支鏡検査を行うことになりました。

病理学的検討

診断法は、気管支鏡検査でした。気管支肺胞洗浄液は舌区と右の上肺のものを含んでおり、洗浄は気管分岐部のあたりで行われた。気管支肺胞洗浄液のギムザ染色では好中球浸潤がほとんどない大きく、芽が出そうな酵母が示され *B. dermatitidis* 陽性となりました。血清免疫検査は入院 2 日後にはおこなわれ、ブラストミセスは陰性でした。β-D グルカンの検査は陽性でブラストミセスでは陽性を示しますが感度は低いです。最後に尿中ヒストプラズマ抗原は陽性になり、尿中ブラストミセス抗原は測定されませんでした。尿中ヒストプラズマ抗原が陽性であることはブラストミセスの診断と矛盾しませんでした。なぜならヒストプラズマ抗原とブラストミセス抗原は交差反応があるからです。例えばある研究ではブラストミセス症の患者の 90% が交差反応を示したと書かれています。このように検査結果は肺ブラストミセス症を示しています。

診断がつくとすぐにアンホテリシン B の治療が開始されました。次の日、尿量が低下し、高度の低酸素血症になりました。また容量負荷が増大したためブメタニドの持続投与が開始されました。努力もむなしく無尿、高 K 血症になり、静脈血液濾過透析が開始されました。低酸素血症は更に進み ECMO（膜型人工肺装置）を使われました。ECMO を使う少し前、胃腸から活動性出血があり昇圧剤の投与も行われました。その後臨床状態の改善なく亡くなられ、家族は検死を希望されました。

検死で、両肺は灰色の変色を伴った密度の濃いコンソリデーションがあり、上肺に顕著であった。これらのことは上肺に空洞形成するこの疾患の分布や性質を示し、肺ブラストミセス症患者のレントゲン所見と一致するものであった。壊死の範囲はコンソリデーションの部分に分布していた。組織学的に見てみると肺胞は顆粒球の浸潤が見られ、酵母菌も見られました。大多数の酵母菌は *B. dermatitidis* で矛盾しなかった。酵母菌の検出にはゴモリ-メテナミン銀染色が有用です。フォンタナ-マッソン染色はメラニン様の色素で酵母の細胞壁を染色します。メラニンは抗真菌薬アムホテリシン B とエキノキャンディンの試験管内での効力を減らすことが示されている。他の肺組織は広範に損傷を受けていました。ゴモリ-メテナミン銀染色は肺門リンパ節、脾臓での酵母も検出しました。検死は腎臓での急性尿細管壊死を示し、またトリクローム染色は早期肝硬変を示していました。

グルココルチコイド治療は患者にどう影響したと思いますか？

グルココルチコイド治療の追加がブラストミセス症を悪化させて、病气進行を早めると、大部分の研究や臨床経験から示されています。

もし冬に患者が来ていたら、あなたはブラストミセス症と考えますか？

移植または免疫抑制治療を受けている患者を診察する時我々は潜伏感染を考慮する必要があります。そして、真菌感染やの結核の感染症も含んでいます。

これに加えて患者の免疫機能を変えることができる要因があるか評価しなければならない。この患者の感染症既往がないことは彼が免疫は正常であり、ひどい一次性ブラストミセス症に感染したと私は考えています。しかしながら彼の真菌検知レセプターもしくは重要な細胞内シグナリング分子が突然変異していたかどうかは私にはわかりません。彼は肝硬変の病理所見を有しておりそれは真菌感染の原因になりうる。

最終診断

肺門リンパ節、脾臓を含む肺ブラストミセス症と早期の肝硬変と急性尿細管壊死。