

Case8-2016 — 繰り返す発熱、低酸素血症および肺浸潤影がある 71 歳男性

Jason P.Cooper 医師（内科）:71歳の男性が繰り返す発熱、呼吸不全、低酸素血症、および変動する肺浸潤影を主訴に来院した。

来院の6か月前までは健康であったが、倦怠感、発熱、悪寒、息切れ、右下肢の浮腫が出現し、増強してきた。近医受診し X線で左葉の無気肺を指摘されている。同日撮影の CT では両側の多発性すりガラス様陰影が全肺野にわたって見られ、舌区と下肺野に浸潤影があり、加えて縦隔リンパ節の腫大があった。また患者によると右下肢病変については蜂窩織炎の診断がなされたとのことであった。ドキシサイクリンとセファゾリンによる治療が開始され、患者の状態が改善したため退院して抗菌薬服用を一週間継続することとなった。

その後の6か月間で発熱（39.4°C）、深刻な衰弱、呼吸不全、低酸素血症に続いて持続的な倦怠感、食思不振が出現した。この間に患者は2軒の病院を6回以上受診している。来院の6週間前までに複数回胸部 CT が撮影されており、下肺野の陰影が改善している一方で上肺野のすりガラス様陰影の改善が見られないことが指摘されている。この間抗菌薬が処方され、1-4日で症状の改善がみられている。また、副腎皮質ステロイドの投与がなかった場合8日以内に症状が再発している。感染経路は特定されなかった。来院3.5か月前の気管支鏡検査で BAL が採取され、BAL 中の細胞分画は以下の通りであった。

好中球 30% リンパ球 24% マクロファージ 32% 好酸球 2%

（正常 好中球 <3.0% リンパ球 4-25% マクロファージ 75-95% 好酸球 <1.0%）
微生物学的検査および細胞診は陰性であった。経胸壁心エコーは正常であり、嚥下造影検査（VSS）では軽度の中咽頭の嚥下障害がみられ、自然発生的な続発性の嚥下によって解消されている。過敏性肺臓炎疑いと診断された。

受診のおよそ5週間前、患者はある病院を退院し同日精査のため他院受診した。NT-proBNP（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント）と甲状腺刺激ホルモンは正常であった。ガラクトマンナン、1,3-β-D グルカン、抗糞線虫抗体は陰性だった。ほかの採血データを table1 に示す。また、血液培養、尿培養は陰性だった。副鼻腔 CT では左上顎洞に混濁形成がみられ、左上顎漏斗閉塞が指摘されている。

4日後、末梢血の好酸球は5.9%まで上昇し、好酸球数は320/mm³だった。便標本からは虫卵及び寄生虫は検出されなかった。過敏性肺臓炎の診断となった。

退院後、患者はホテルに滞在したが、当院受診の3週間前に発熱と呼吸不全が出現し3番目の病院を再受診した。C-ANCA、P-ANCA、抗 ds-DNA 抗体、抗核抗体および Thick and Thin Blood Smears（マラリアの診断に用いられる検査）は陰性だった。総トリプター

ゼおよび成熟βトリプターゼ（肥満細胞に貯蔵されている中性セリンプロテアーゼ。アナフィラキシーの診断に用いる）、IgG、IgA、IgE、IgMは正常だった。ほかの検査結果については table1 に記す。血液培養は陰性。尿培養は一貫してコンタミネーションが見られた。翌日 PET-CT が施行され、両側肺野の広範囲なすりガラス様陰影と主に下葉の細気管支周囲の浸潤影が認められた。これらの部位にはFDGが最小限集積していた。気管支鏡検査にてBALが採取され、分画は以下の通りだった。

好中球 18% リンパ球 10% マクロファージ 58% 好酸球 12% 単球 2%

CD4+リンパ球 19% CD8+リンパ球 57% CD4/CD8=0.33

アデノウイルス PCR は陰性で、微生物や悪性細胞は検出されなかった。気管支鏡検査時の生検組織の病理検査では局所の急性肺障害（ヒアリン膜を認める）、2型肺胞上皮細胞の過形成、および軽度の間質性肺炎を認めた。外科的処置による肺生検が推奨され、患者は入院5日目に退院した。18日後、患者は妻とともに当院の呼吸器外来を受診した。彼は以前の全身倦怠感と息切れについて訴え、さらに他の病状の出現を疑っていること、盗汗と6.4kgの体重減少があり複数回の入院歴があること、喘鳴、咳嗽、胸痛、嚥下困難、誤嚥のエピソードがないことを語った。患者には高血圧、脂質異常症、乾癬、静脈うっ滞、抑うつがあったが、本人はそれらに気づいていなかった。

[生活歴] 喫煙：ほとんどなし 飲酒：数か月前に断酒 違法薬物：(-) 飼育歴：成犬3頭

[職業] 室内での仕事が主体

[暴露歴] アスベスト(-)、鳥類(-)、爬虫類(-)、干し草(-) (silofiller's disease または農夫肺)

[旅行歴] 7か月前：マサチューセッツ沿岸部

[内服薬] アトルバスタチン、オメプラゾール、フルオキセチン (SSRI：日本で未承認)

[アレルギー歴] セファロスポリン (皮疹、肝酵素の上昇)

[家族歴] 悪性腫瘍(-) 自己免疫疾患(-)

[身体診察]

全身：倦怠感(+) 戦慄(+)

体温：36.4°C、血圧：148/67mmHg、心拍数：89回/分、呼吸数：12回/分、SpO₂：96% (room air) 99% (O₂：2l 鼻カニューレ)

身長：193cm、体重：104.5kg、BMI：28.1

胸部：胸郭運動対称、努力呼吸(-)、喘鳴(-) 右肺底部でラ音をまばらに聴取する

四肢：浮腫(1+) ばち指(-) チアノーゼ(-)

その他異常所見なし

患者は救急病棟に入院した。救急病棟でのバイタルは以下の通りであった。

体温：38.9°C、血圧：155/76mmHg、心拍数：104回/分、呼吸数：24回/分、SpO2：93%（room air）

その他の所見に変化は見られなかった。

〔血液検査〕血小板数、MCHC、血漿アニオンギャップ、血清電気泳動、凝固能、腎機能、肝機能、電解質、Ca、Ca²⁺、アルブミン、グロブリン、乳酸、トロポニンT、NT-proBNP、LDH、フェリチン、ビタミンB12、葉酸、IgG、IgA、IgE、IgMは正常。ほかの血液検査所見はTable1に示す。

〔心電図〕心拍数：102回/分 洞調律

〔胸部X線〕両側肺底部に斑状陰影（+）3週間前と比較して改善

〔胸部単純CT（第2病日撮影）〕

両側下葉のすりガラス様陰影の改善が見られる

浸潤影は著明に改善している

縦隔リンパ節および肺門部リンパ節軽度腫大 3か月前と比較して変化なし

翌日、さらに診断は進められた。



診断的アプローチ

最も非侵襲的な検査からより侵襲的な検査へすすめるためには患者の疾患が無痛性である必要がある。最終的には経気管支肺生検にまで行き着く。経気管支肺生検は特に患者が感染症、リンパ管性の腫瘍、サルコイドーシス、好酸性肺炎、肺胞蛋白症の場合に診断に有用である。しかしながら経気管支肺生検から得られる診断はしばしば不十分となる。採取した組織の大きさが不十分であったり潰れてしまったりするためである。さらに、大きな検体から分かる特徴であれば小さな検体は病理学上論理的なその特徴を示さない可能性がある。特に間質性の肺疾患であればそうである。この場合、経気管支肺生検は診断に有用とならない。

VATS は経気管支肺生検よりも肺組織の大きな検体を取るという目的としては開胸術やミニ開胸術にほとんど取って代わった。そして病理医が検体のより広い範囲をより少ないアーチファクトで観察することを可能にしている。その手順は複雑となるリスクが低く、間質性肺疾患に対する肺生検の手法として推奨されている。

肺生検の結果、通常の間質性肺炎、急性間質性肺炎、蜂巣肺、器質化肺炎、好酸球性肺炎、毛細管炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシスに特徴的なものではなかった。この男性は間質性肺疾患らしく、間質性肺疾患はそれぞれ予後と治療方針が異なるので VATS による肺生検を推奨する。

Kai Saukkonen 医師の診断

間質性肺疾患 (過敏性肺炎、潜在性器質化肺炎、慢性好酸球性肺炎)

病理学的考察

Dr. Eugene J. Mark: 患者は胸腔鏡下肺生検を受けた。右肺から 3 つの検体が得られた。それぞれ上葉、中葉、下葉から得たものである。凍結断片の病理組織学的な検査にていくつかの肺葉で組織球に満たされた肺胞を観察した。いくつかの肺胞は組織球の真ん中に好酸球が点在するものを含んでおり、また他のいくつかは好酸球を多量に(>10%)含んでいた。好酸球は血管周囲の間質にも観察された。(Fig.2A,3A) 3つの検体は比較的類似していた。右下葉から得られた検体は構造上の簡易化を伴う軽度の間質の線維化を認めた。(Fig.2C,2D)

組織球に満たされた肺胞の術中診断は慢性好酸球性肺炎とされた。組織球に満たされた肺胞の診断は持続性の断片の検査でも行われた。

慢性好酸球性肺炎はその診断になりうるが、しかし閉塞性器質化肺炎の細気管支炎の面も考慮した。この症例では細気管支の成分はなかったので慢性好酸球性肺炎の診断のみがマッチした。フィブリンやヒアリン膜 (肺硝子膜) といった急性好酸球性肺炎の症例で見られる可能性のある所見も本症例では見られなかった。

慢性好酸球性肺炎は特定の組織学上のパターンと関連があるが、このパターンの特殊な

原因は通常確認されない。喘息や細菌叢やアスペルギルス感染症が基礎にある可能性がある。薬物反応や脈管炎も可能性がある。中等度の組織球、好酸球の炎症がこの症例でみられたが、高度の細胞充満度が慢性好酸球性肺炎の他の例ではみられる。

Dr.Nancy Lee Harris (病理) : Dr.Cooper、私たちにこの患者に何が起きているのか教えていただけますか。

Dr.Cooper : 慢性好酸球性肺炎と診断された後糖質コルチコイド療法（プレドニゾン 40mg/day）と胃腸の感染予防が施された。患者は7日で退院した。退院6ヵ月後、急性のエピソードを伴う再発なく、体重は増加し、room air でSPO2 正常であった。彼はまだ運動を制限しているが、それも改善すると思われる。胸部 X 線写真是不変であり肺機能検査では軽度の制限を認めるのみであった。糖質コルチコイドの投薬量は次第に少なくなっており7.5mg/day まで減量した。赤血球沈降速度とCRPは3ヵ月ごとにフォローされており、入院中よりも大幅に低値で維持している。

Dr.Mark : Dr.Sharma、振り返ってみると放射線画像検査から得られる所見は慢性好酸球性肺炎を示唆するものでしたか。

Dr.Sharma : 慢性好酸球性肺炎は末梢の気腔の高吸収域の原因となるので、胸部 CT で下葉に認めた硬化像はこの診断に矛盾しない。しかしながら慢性好酸球性肺炎の患者では末梢気腔の高吸収域は典型的にみられるものではなく下葉の一部に依存性のものだけに認められる。それらは末梢性にもみられ、場所によらず全ての肺葉に認める。放射線画像による末梢の硬化像の鑑別診断は非常に限られており、それには器質化肺炎と慢性好酸球性肺炎がある。珍しいものとしてはサルコイドーシス、肺腺癌、リンパ腫がある。荷重部高吸収域は非典型的ではあるが、末梢の性質は慢性好酸球性肺炎と矛盾がない。

最終診断

再発性慢性好酸球性肺炎