

An Unexpected Expectoration 予期せぬ痰

抗糸球体基底膜（抗GBM）病とうっ血性心不全の病歴を有する83歳の女性が、喀血のために、2017年7月下旬に救急外来を受診した。5日前に、労作時の呼吸苦と少量の鮮血をともなう咳を認めた。受診日の朝から、咳に少量の鮮血を伴うようになった。疲労感があったが、発熱、寒気、夜間発汗はなく、体重の変化も見られなかった。

喀血はよくある主訴であり、鑑別診断の幅は広い。開発途上国では結核が最も多い原因であるが、先進国では気管支炎、気管支拡張症、がん、壊死性肺炎が原因の多くを占める。患者の病歴から考えて、心不全と抗GBM病の再発の可能性がある。既往歴である抗GBM抗体疾患、および壊死性肺炎のリスク因子についてさらに情報を集めることが（例えば、免疫抑制状態）、これらの疾患を鑑別するのに役立つ。

患者は15年前に発熱、呼吸困難、喀血の症状で、抗GBM抗体疾患（Goodpasture症候群）と診断された。その時の入院診療録は入手できなかった。血尿や腎不全の病歴はなく、抗GBM抗体の上昇に基づいて診断されたらしく、気管支鏡検査や腎生検は行われなかった。そのときはグルココルチコイド治療により、完全に回復した。他の既往歴には、高血圧、甲状腺機能低下症、冠状動脈疾患、僧帽弁逆流症、胃食道逆流症、うつ病、慢性的な背部痛がある。4年前に冠動脈バイパス手術と僧帽弁修復術を受けた。今回の発症前の2ヵ月間に、駆出率の保たれた（＝拡張不全）うっ血性心不全の急激増悪で2回入院した。このうちの最近の入院時に、利尿薬で体重が約20kg減少した。入院中に院内肺炎を合併したが、起炎菌は同定されなかった。患者は40歳で禁煙するまで20年間、一日一パック喫煙していた。飲酒や違法薬物の使用歴はなかった。彼女は生活援助施設に住んでいた。処方薬はフロセミド、レボチロキシン、メトプロロール（※β1阻害剤）、エスシタロプラム（※SSRI）、ランソプラゾール、リドカインパッチであった。

患者の年齢と喫煙歴からは肺がんのリスク、最近の入院歴からは肺塞栓症のリスクが考えられる。壊死性肺炎の症例のほとんどは口腔由来の複数の嫌気性菌感染によって起きるため、誤嚥の病歴がある場合には壊死性肺炎が懸念される。他には *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, レジオネラ種などが肺炎の原因菌になることが多く、これらは単菌性の壊死性肺炎を起こすことがある。

抗GBM抗体疾患の病歴は興味深い。抗GBM抗体疾患は、肺胞毛細血管基底膜を破壊して肺胞腔に出血し、びまん性肺胞出血を引き起こす。これは腎症状と共に現れるのが典型であり、喀血単独の発症はまれである。本患者が報告した抗GBM抗体疾患の診断と治療は非定型的である。何年も前のこの診断が正しい場合でも、治療後の再発はまれであり、現在の症状が再発であるとは考えにくい。私なら、抗GBM抗体の有無を再検査する一方で、他の喀血の原因の可能性についても調べたい。僧帽弁逆流症の再発や僧帽弁修復術後に起こり得る術後僧帽弁狭窄症も考慮するべきである。これらの病態は肺静脈高血圧によって喀血を起こす可能性がある。

身体診察では、温度36.5°C、心拍数77/分、血圧156/69 mmHg、呼吸数16回/分、酸素飽和度98%（室内気）であった。全身状態は悪くなかった。心拍は規則的であり、心尖部に最強点があり腋窩に放射する2/6の全収縮期性雑音を聴取した。頸静脈圧は、体幹を30度に挙上した姿勢で胸骨柄から5cmであった。左肺底部に吸気性雑音とヤギ音が聴取された。腹部に圧痛はなく、肝腫大や脾腫は認めなかった。リンパ節は触診しなかった。四肢は暖かく、血流は良好で左右差はなく、浮腫は認めなかった。発疹や出血斑はなかった。白血球数29,460/mm³（多形核93%、杆状核球2%、リンパ球3%、単球2%）、Ht 26.7%（1ヶ月前の退院時は34.8%）、MCV 81.7μm、Plt 36.5万/mm³であった。代謝検査はNa 133 mmol/L、UN 33 mg/dL、Cr 1.35 mg/dL（1ヶ月前の退院時は1.1 mg/dL）であった。AST 31 U/L、ALT 32 U/L、ALP 106 U/L（正常<150）、T.Bil 0.5 mg/dL、Alb 3.6 g/dL。凝固系検査は正常であった。NT-pro BNP 12,205 pg/mL（正常<300）が上昇。胸部写真を撮影した（図1）。

検査からは、容量負荷や僧帽弁逆流の徴候が伺え、肺水腫が懸念されるが、左右差のある左肺底部の吸気性雑音とヤギ音は、肺炎などの浸潤性の病態が存在することを示唆する。特に高齢の患者では、発熱がないからといって感染は除外できない。胸部X線写真では左下葉に大きな浸潤影が認められるが、右下葉には肺水腫を示唆する小さな浸潤影が認められる。最近肺炎に罹患したことを考えると、この胸部X線写真の所見の解釈は非常に難しい。胸部画像上の浸潤影は、若い健常人では最大6週間、高齢患者や器質的肺疾患のある患者では最大12週間、残存する可能性がある。以前の写真が存在するなら比較が有用である。検査データでは、白血球増加、貧血、軽度の低Na血症、Cr上昇、NT-proBNP上昇が認められた。Htは最近の値よりも有意に低下し、Crは上昇していたが、急性腎障害AKIの基準は満たさない。貧血の悪化とCr上昇は、抗GBM抗体疾患によるびまん性肺胞出血と腎不全の可能性があり、敗血症に誘発さ

れた骨髄抑制と急性腎障害も同様の所見を呈する場合がある。NT-proBNP上昇は非特異的だが、体液量過剰を示唆する。尿、尿沈渣を検査して、肺腎症候群による蛋白尿と糸球体腎炎の徴候を検討すべきである。

背景に癌、気管支拡張症、びまん性肺胞出血が存在するか調べるために、胸部CTを撮影する必要がある。肺塞栓症を除外するには造影検査が望ましいが、Cr上昇に注意が必要である。肺炎が鑑別診断に残っているため、血液と痰の培養検査を行って、経験的な抗生物質治療を開始するべきである。

血液培養を行ってから、VCM、PIPC/TAZの投与を開始した。経口フロセミドも開始した。尿検査ではタンパク尿や血尿は認められなかった。尿沈渣では病的な円柱は見られなかった。

*Streptococcus pneumoniae*と*Legionella pneumophila*の尿抗原検査の結果は陰性であった。抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、抗GBM抗体の検査を提出した。胸部単純CTでは、左下葉、舌葉、右下葉に散在性のスリガラス陰影、濃密な浸潤影、気管支透亮像が認められた（図2）。

尿検査の結果により糸球体腎炎が確実に除外された。CTにおける散在性のスリガラス陰影は非特異的であり、肺胞出血、感染、肺水腫を表すが、他の多く病態でも認められる。左下葉と舌葉の密な浸潤影が出血箇所の可能性があるが、別の出血源からの血液の貯留かもしれない。気管支鏡検査によって出血を止め、腫瘍や異物などの出血原因を検索すべきである。気管支鏡検査で出血の原因が明らかにならない場合は、気管支肺胞洗浄を行うべきである。気管支肺胞洗浄液を分析すれば、感染や癌の有無を確かめられる。気管支肺胞洗浄では、滅菌生理食塩水を複数回、末梢気道や肺胞に注入し、穏やかに吸引して回収する。喀血はほとんどの場合、古い血液が気道から洗い流されるにつれて、洗浄液は次第にきれいになる。対照的に、びまん性肺胞出血の場合、洗浄を繰り返

すと逆に、回収液の血性の程度は次第に強くなり、肺胞からの持続出血の証拠となる。

肺炎の可能性は依然として残り、抗生物質の経験的投与は続けるべきである。現在の抗生物質レジメンはヘルスケア関連肺炎（最近の入院歴からそのリスクがある）に合っているが、非定型菌をカバーするためにアジスロマイシンか呼吸器用フルオロキノロンを追加すべきである。

*L.pneumophila*の尿抗原検査は非常に特異的だが、感度は不十分なので、検査結果が陰性でも*L.pneumophila*のカバーは外さない方がよい。

12時間後に大量の咯血、低酸素性呼吸不全を呈じ、非再吸収マスクによって100%酸素が投与された。患者は内科系集中治療室に移され、気管内挿管して人工換気が開始された。

びまん性肺胞出血では臨床状態が急速に悪化することがあるが、大量咯血は稀である。大量咯血の治療では、バイタルサインを迅速に安定させ、出血を制御することが基本である。気道を確保した後、出血側の肺を下にした横臥位を取り、重力によって血液が反対側の肺に入るのを防ぐ。バイタルサインが安定したら、出血を止めて治療を進める上で気管支鏡検査が望まれる。気管支鏡検査を行い、凝固障害などの補正可能な病態を治療しても出血がなお続く場合には、動脈造影を行うべきである。動脈造影によって出血の原因血管を塞栓することが、大量咯血の確実な治療である。出血源が既往歴や画像所見から明らかな場合には、特に気管支鏡検査は行わなくてもよい。

患者は左横臥位に置かれた。抗生物質レジメンにレボフロキサシンが加えられ、フロセミドが静脈内投与された。気管支鏡検査では、両肺の中核側の気管支全体に乾燥した血液が確認された。左下葉の気管支には紅斑と浮腫が見られ、膿性分泌物と鮮血が中等量、認められた。この気管支を吸引して生理食塩水で洗浄した後に、再び血液が貯留したので、この部位から出血が持続していると

示唆された。気管支内に病変は見られなかった。左下葉の前内側底部で気管支肺胞洗浄を行うと鮮血が認められたが、洗浄する度に出血は少なくなった。右中葉の内側区域の気管支肺胞洗浄も行ったが、出血は認められなかった。洗浄液サンプルは、微生物の鏡検、培養、細胞診検査に送られた。グラム染色、抗酸菌染色、ゴモリメテナアミン銀染色の結果はすべて陰性であった。気管支鏡検査後、低酸素血症は急速に改善した。気管出血が続くことはなく、36時間の人工換気の後に抜管された。

気管支肺胞洗浄の所見はびまん性肺胞出血に合致せず、リウマチ性ないし自己免疫性疾患の可能性は低下した。限局した膿性分泌物、出血、気道炎症の所見は感染を示唆し、経験的抗生物質治療は継続する必要がある。菌が特定されたら、それに応じて薬剤を絞り込む必要がある。肺炎が咯血の原因である可能性が最も高いが、左下葉の密な浸潤影の中に肺腫瘍性病変が隠れている可能性がある。細胞診の検査を確認するのに加えて、12週間後に画像検査を再度実施するべきである。その時点までには肺炎による画像所見は消退しているだろうから、背景に癌がないか、より詳細な評価が可能となる。

抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、抗MPO抗体、抗PR3抗体および抗GBM抗体は陰性であった。気管支肺胞洗浄液の細胞診では癌の証拠は示されなかった。左下葉からの洗浄液の培養で*L.pneumophila*が分離された。抗生物質をレボフロキサシンにデ・エスカレーションして10日間継続すると、肺症状は消失した。さらに、疾病管理予防センターでの検査で*L.pneumophila*血清群12であることが確認された。

解説

この症例から、咯血の鑑別診断が広範であることが分かる。本症例は*L.pneumophila*にしては非

典型的な症状であったために、診断がかなり難しかった。つまり、*L. pneumophila*感染では咯血はまれであり、また発熱がほぼ必発である。さらに、*L. pneumophila*のスクリーニング検査で最も一般的な尿抗原検査が陰性であった。これはこの検査の大きな弱点である。

患者が報告した抗GBM抗体疾患の病歴は興味を引いたが、この診断が確実かどうか判断する情報を入手できなかった。抗GBM抗体疾患の典型例では、腎症状単独か、肺と腎症状が認められる。肺症状単独、すなわち、びまん性肺泡出血のみの発症はまれである。しかも患者が報告した治療法は通常の治療法とは異なっていた。普通は血漿交換、グルココルチコイドとシクロホスファミドの投与により寛解導入される。組織診断による確証がなかったため、患者の抗GBM検査は、感染症のときにあり得る偽陽性だったのかもしれない。診断が正しかった場合でも、抗GBM抗体疾患の再発はまれであり、画像所見もびまん性肺疾患と一致しなかった。

レジオネラ肺炎は、1976年にフィラデルフィアで開催された米軍在郷軍人会議の出席者に最初に報告された。レジオネラ感染症には2つの異なる臨床症候群が見られ、ひとつは自然に寛解する急性発熱疾患の「ポンティアック熱」であり、もうひとつが「レジオネラ肺炎」である。

レジオネラは自然界では水環境や土壌に存在する。ほとんどの症例は人工給水装置に定着した菌が感染源になり、エアロゾル化した粒子の吸入や汚染された水を飲んで感染する。人から人への感染は非常にまれと考えられ、入院患者の隔離は不要である。

レジオネラは、院外肺炎と院内肺炎の両方の重要な原因である。ホテルやオフィスの汚染された水による感染流行よりも、散发例の方が多い。レジオネラの検査は広く行われている訳ではないため、発生率の推定は困難であるが、院外肺炎の1~9%とされ、その割合はおそらく地域によって異なる。

レジオネラ症は季節的なパターン変動があり、

暖かく雨が降り、湿度の高い条件でピークになる。主に高齢者に感染し、喫煙者、免疫不全患者、および慢性肺疾患の患者により多い。潜伏期間はだいたい2~14日である。レジオネラ病を臨床所見から他の肺炎と区別することは難しいが、低Na血症や相対的リンパ球減少を認めることが多く（両方ともこの患者で認められた）、高熱、悪心、下痢、腹痛などの消化器症状が顕著な場合がある

レジオネラは好気性で、かすかにグラム陰性の桿菌であり、グラム染色で確認することは難しい。通常の微生物培地では増殖せず、B-CYE α 培地(buffered charcoal yeast extract agar)が必要である。検体からの同定には3~5日が必要である。尿路抗原検査は、安価で迅速に結果が得られ、抗生物質の投与後数日間は陽性であり、特異性も高い（推定特異度99.1%）ため、第一選択の診断法となっている。しかし全体的な感度は約74%であり、偽陰性も知られている。重症な症例ほど陽性率は上昇する。尿中抗原検査は*L. pneumophila*血清群1の感染のみを検出するが、健常者の院外*L. pneumophila*肺炎症例の90%をこの血清群が占める。しかし免疫抑制状態や癌の患者の感染では血清群1の割合はもっと低く、本症例も違っていた。

レジオネラは細胞内寄生菌であるため、高い細胞内濃度を達成する抗生物質を使用しなければならない。新世代マクロライド（例えばAZM）や呼吸器用フルオロキノロン（例えばLVFX）が第一選択と考えられ、重症ないし入院を要するような市中肺炎の経験的治療には、これらのうちの1剤を含める必要がある。軽度から中等症の患者では、代替薬でもよい（例えばDOXY）。治療についての信頼できる臨床試験はないが、後方視的研究では、フルオロキノロンの方がマクロライドよりも効果が迅速で副作用が軽い。一般的に治療は10日間継続するが、患者が高度に免疫抑制状態にある場合（例えば移植患者）、21日間継続すべきである。