

## 咳嗽と好酸球増加を伴う 53 歳男性の一例

53 歳の男性が、この病院の緊急治療病院を 3 か月持続する咳嗽で受診した。

現在の受診の 5 年前に、労作性呼吸困難を感じ始め、心エコーで 110 mm Hg の安静時左室流出勾配を伴う閉塞性肥大型心筋症の診断を受けた。内科的治療を受けたが、症状は持続し、1 年前に経皮的アルコール中隔焼灼術が行われ労作性呼吸困難が軽快した。

9 ヶ月後、黄色痰を断続的に伴う咳嗽が認められた。それは東南アジアと中東への旅行から戻った直後であった。鎮咳薬でも症状は軽減しなかった。この咳が発症する 3 年前に、3 度の上気道感染症と副鼻腔炎のエピソードが起こった。そのために、アモキシシリン・クラブラン酸、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、およびアジスロマイシンのコースが処方された。今回のエピソードでは、咳嗽は激しくなく他の症状や時間帯との明確な関係はなかった。

現在の評価の 10 日前に、患者は中東に旅行した。天候は予想以上に悪く、悪寒を感じました。旅行中、咳はさらに悪化し、黄緑色の痰とそれに伴う鼻感冒、咽頭炎、前頭洞の重さ、倦怠感、そして疲労感が増し、帰宅後に仕事を休むことになった。彼は心臓専門医に電話をして、評価のためにこの病院の緊急治療クリニックに行くように勧められた。

システムのレビューは、発熱、食欲不振、意図しない体重減少、寝汗、呼吸困難、喀血、胸痛または不快感、喘鳴、ふらつき、動悸、失神、吐き気、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、および掻痒はなかった。現在の評価の 3 ヶ月前と 10 日前の両方で旅行をしていた間に、非特異的な病気と複数回接触していた。最新のツベルクリン皮膚検査は 10 年前に行われており、陰性。季節性インフルエンザ予防接種を受けていなかった。

心電図検査の間に誘発された心室頻拍のための植え込み型除細動器 (ICD) も埋め込まれていた。アレルギー性鼻炎、SAS、淋菌性尿道炎、および脂質異常症を患っていた。薬はメトプロロールコハク酸塩とアトルバスタチンを飲んでいて、ジソピラミドによる補正 QT 間隔の延長を除いて、薬に対する既知の有害反応はなかった。

患者は南アジアで生まれ、中東で育ち、そして米国で教育を受け、そこで過去 25 年間住んでいた。東南アジアのさまざまな場所でビーチの近くを裸足で歩いていたが、彼は執行役員で、仕事は頻繁に行っていた。彼は離婚していたが子供をもいた。彼は時々葉巻を吸って、每晚 1~2 杯のワインを飲んだが、違法薬物は使わなかった。旅行中に性的に活発だったが、コンドームを使用していた。いくつかの一等親血縁者は肥大型心筋症であった。彼の母親は 3 年早く肺結核で死亡していたが、その罹患中での接触はなかった。

診察時に、患者は落ち着いているように見えた。体温は 37.2°C、脈拍数は 66 回、血圧は

122 / 89mmHg、呼吸数は 14 回、酸素飽和度は 98% (RA) であった。評価中、患者は 2 度の咳嗽あり、2 番目の咳は血の筋のある薄緑色の痰を生じた。口腔咽頭には紅斑や滲出液はなかったが、舌にわずかな黄色の変色があった。副鼻腔の叩打痛や結膜充血はなかった。頸部、顎下、鎖骨上、または腋窩リンパ節腫脹はなかった。聴診では呼吸音清で、ラ音、喘鳴、ヤギ音はなかった。頸静脈派は 6cmH<sub>2</sub>O であった。左傍胸骨に収縮期性雑音 (グレード 3/6) があり、これはバルサルバ法の操作中に増加した。浮腫やふくらはぎの圧痛はなかった。試験の残りは正常だった。

Jo-Anne O. Shepard 博士：前胸部の胸部 X 線写真では、異常のない肺とわずかに肥大した心臓が認められ、1 年前に得られた結果と変わらなかった。右心房と右心室で終わる二重誘導 ICD があった。

Dudzinski 博士：心電図では、洞調律で I、aVL、V<sub>4</sub>、V<sub>5</sub>、および V<sub>6</sub> で左室肥大、および陰性 T 波が顕著であり、これまでと変わりなかった。アセトアミノフェン、オキシメタゾリン点鼻スプレー、およびフェノールベースの局所スロートスプレーと 5 日間のアジスロマイシンを処方した。ツベルクリン試験は陰性であった。肝機能検査の結果は正常。経胸壁心エコーは、EF60%、最大左心室壁厚 16mm、僧帽弁逆流を伴う僧帽弁索の収縮期前方運動、安静時左心室流出勾配 16mmHg であった。これらの所見は 9 か月前に得られた検査と変わらなかった。

アジスロマイシン療法は疲労と倦怠感を減少させ、咳嗽の頻度を減少させたが、それを解消することはできなかった。喀血のエピソードが何度か起こり、血の筋が鼻粘液に存在していた。患者がアジスロマイシン治療を完了した後、追加の実験室試験が行われた。便および痰の培養は、寄生虫についての便および痰の検査と同様に陰性であった。過敏性肺炎パネル (アスペルギルスに対する抗体についての試験を含む) も、ガラクトマンナン、1,3 βD グルカンについての試験、ならびに HIV 1 型および 2 型についての試験と同様に陰性であった。陰性だが、ストロングロイドに対する抗体の検査は陽性であった。

## 鑑別診断

Dr. Rachel P. Simmons：閉塞性肥大型心筋症とアレルギー性鼻炎の病歴を持つこの 53 歳の男性は、断続的な咳、著しい末梢性好酸球増多 (1 立方ミリメートルあたり 3800~4550)、IgE レベルの上昇、および肺検査および胸部 X 線撮影での正常な結果を特徴とする 3 か月の慢性疾患で受診した。アジアや中東での広範囲な旅行や居住地も病歴として注目すべきである。

鑑別診断を著しい末梢好酸球増加症の発症と呼吸器系に局在した症状に焦点を当てる。彼の旅行歴は、組織侵襲性寄生虫、特に蠕虫に対する徹底的な精密検査を必要とする。しか

しながら、多数の非感染性疾患もまた末梢好酸球増加症および呼吸器症状を引き起こし得る。末梢好酸球数は、広範囲の疾患で上昇する可能性がある。末梢好酸球増加症は、一般的に軽度（1立方ミリメートルあたり 500～1500 の好酸球数）、増加（> 1立方ミリメートルあたり 1501～5000）、高度増加（>1立方ミリメートルあたり 5000）がある。

#### 好酸球増加症の非感染性の原因

#### 末梢好酸球増加症と呼吸器症状の鑑別診断

好酸球増加症は、障害の一次的特徴または二次的特徴のいずれかであり得る。好酸球増加症および呼吸器症状の主な原因は、好酸球性肺炎、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症、および好酸球過多症候群である。急性好酸球性肺炎は、数日から数週間にわたって発症する重症の進行性疾患です。慢性好酸球性肺炎は、呼吸困難と肺泡浸潤を特徴とする特発性疾患であり、患者はしばしば喘息の病歴を有する<sup>5,6</sup>。喘息がなく、彼の症状は咳を含んでいたが呼吸困難はなかった、そして彼の胸部レントゲン写真は肺泡浸潤を示さなかった。多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症は、中小動脈の全身性血管炎であり、その顕著な特徴は喘息、末梢性好酸球増加症、および鼻副鼻腔炎です。この患者は、6つの **American College of Rheumatology** の診断基準の1つしか満たしていないので、この診断はまずありそうにない<sup>6,7</sup>。感染症などの好酸球増加症の原因は、この診断を検討する前に除外する必要があります。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症および真菌感染症

著明な末梢好酸球増加症はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の中心的特徴であり、これは遍在性カビアスペルギルスによる気道コロニー形成に対する過敏反応である<sup>5</sup>。罹患患者は通常プレドニゾンの投与により改善する咳や喘息の増悪を伴う。例えば、喘息症状がないこと、およびアスペルギルスに対する抗体についての陰性試験は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症を起こしにくい。コクシジオイデス症などの真菌感染症は、末梢好酸球増加症に関連していますが、好酸球数は通常少なく、1立方ミリメートルあたり 3000 を超えません。この患者は、そのような感染の具体的な曝露やリスクはありませんでした。真菌感染症に加えて、肺結核は考慮すべき事項ですが、軽度の末梢好酸球増加症と関連することはめったにありません。

#### 寄生虫感染症

熱帯地方や亜熱帯地域へのこの患者の広範囲の旅行を考えると、寄生虫感染はこの場合の主要な考慮事項です。蠕虫はそれらが組織を通して移動するか浸潤するので末梢好酸球増加症を引き起こすことがあります。

いくつかの蠕虫感染症は、臨床的に重要な好酸球増加症および咳に関連している。急性住血吸虫症（片山症候群）は、淡水中の有機体にさらされてから約 2～12 週間後に起こります。幼虫が皮膚を貫通した後、肺や循環を通過し、突然発熱、咳、じんましん、胸部レントゲンでの発疹性浸潤、好酸球増加症を引き起こします。症状は通常 2～10 週間で自然に治ります。人間に病気を引き起こす住血吸虫種は、アジアと中東で流行しています。この患者は急性住血吸虫症の多くの症状を呈しておらず、彼の症候群は 10 週間以上続いたので、この診断はありそうもない。

急性の幼虫の移動（Loeffler 症候群）は、回虫、鉤虫、およびステロンギロイデスを含むいくつかの蠕虫の正常な生活環の初期に起こる肺経由の幼虫の移動によって引き起こされる自己限定的な病気です。発熱、咳、およびじんましん性発疹は感染後 1～2 週間以内に始まります。顕著な末梢好酸球増加症が存在することがあり、浸潤が胸部 X 線撮影で見られることがあります。病気は数日から数週間続き、その後症状は軽減します。この病気の経過はこの患者の症状と一致しません。しかし、彼はステロンギロイデスに対する抗体について陽性の血清学的検査を受けました。これは以前の感染症の証拠となります。ステロンギロイデスは一般的な感染症であり、世界中で 1 億人が感染していると推定されています。ステロンギロイデスは何十年にも渡って持続する可能性があります。彼の咳の持続時間および他の症状の欠如は、急性幼虫の移動はなさそうだが、可能性はある。卵や寄生虫についての便の陰性検査は、これらの診断を除外するものではありません。

トキソカラまたはステロンギロイデス過感染症候群のいずれかによって引き起こされる高い寄生虫負荷は、著しい末梢好酸球増加症および肺における幼虫または卵の沈着による咳に関連し得る。急性トキソカリア症（内臓幼虫移行症）の中には、発熱、咳、腹痛、喘鳴、および著しい末梢好酸球増加症を示す患者もいます。急性トキソカリア症は、幼児によく見られ、汚染土壌、食物、または生肉の摂取によって起こります。この患者さんの年齢、その他の症状がないこと、およびトキソカラに暴露されていることがわかっているため、この診断は可能性が低いです。ステロンギロイデス過感染症候群は免疫抑制、特にグルココルチコイド使用の存在下で起こります。この患者には、ステロンギロイデス過感染症候群を示唆する通常の危険因子はありませんでした。

犬の条虫であるエキノコッカスは、肺嚢胞を引き起こす可能性があります。この場合、X 線写真に異常がないこと、犬や家畜にばく露していないこと、そして好酸球増加の程度を考えると、この診断は可能性が低いです。

パラゴニムスは、調理不足または生の淡水のカニやザリガニの摂取によって伝染する肺吸虫です。肺吸虫症は、東アジアで最も蔓延しており、世界中で 2300 万人が感染していると推定される。肺症状には、慢性咳嗽、胸痛、および胸水が含まれる。ほとんどすべての感染患者は著しい好酸球増加症および高い IgE レベルを有する。胸部 X 線撮影では浸潤影、

結節、または胸水がみられることがありますが、通常の結果が得られています。診断は、痰サンプルの顕微鏡検査または血清学的検査での卵の視覚化によって行われます。唾液の顕微鏡検査の感度は、複数のサンプルを使用しても限られているので、陰性検査はこの診断を除外しない。血清学的検査の感度は 96%、特異度は 95%以上です。パラゴニムスに対する抗体の陰性血清学的検査に基づくと、パラゴニア症はこの患者の症状の原因ではないと考えられます。

### 熱帯性肺好酸球増加症

熱帯性肺好酸球増加症 (TPE) は、フィラリア原虫 (*Wuchereria bancrofti* と *Brugia malayi*) に対する過敏性反応です。リンパ性フィラリア症は、東南アジアのほとんどの国を含む 83 カ国で推定 1 億 2,000 万人に影響を及ぼします。多くの感染患者は明白な症状はありません。TPE は、フィラリア原虫に感染した患者の 1%未満で発症するリンパ性フィラリア症のまれな合併症です。通常、数ヶ月の症状の後に行われる TPE の診断は、その希少性のためにしばしば遅れます。症状の現われ方としては、咳嗽 (患者の 90%)、呼吸困難、喘鳴、胸部 X 線撮影での網状結節性陰影などがあります (ただし、画像検査の結果は 20%で正常)。

診断基準には、寄生虫が流行している地域での滞在歴、1 立方ミリメートルあたり 3000 を超える末梢好酸球数、1 ミリリットルあたり 1000IU を超える血清 IgE レベル、抗フィラリア抗体の検出であり、この患者さんの病気は診断基準に完全には適合していませんが、彼の症状の持続期間、旅行や居住歴、そして著しい好酸球増加症は TPE と一致しています。不可逆的な制限性肺疾患は罹患患者に発症する可能性があるため、TPE の診断と治療は重要です。

TPE の診断を確立するために、私は、フィラリア症について抗体ベースのテストを実行して、マイクロフィラリアについて末梢血塗抹標本を調べました。この患者で慢性の甲状腺機能亢進症を除外することは難しいので、私は追加のテストの結果にかかわらず経験的にイベルメクチンを投与するでしょう。TPE 検査が明らかになっていなければ、私は胸部 CT を行い、肺の好酸球性状態や他の蠕虫感染症の主な原因を再考するでしょう。

Dudzinski 博士 : Hurtado 博士、この患者を評価したときのあなたの臨床的印象はどうでしたか？

Rocio M. Hurtado 博士 : 著しい末梢好酸球増加症、過敏症症候群がない場合の血清 IgE 値の上昇、および旅行歴の長い南アジア人男性の慢性的な咳の組み合わせにより、TPE の可能性が高まり、さらなる調査が促進されました。注目すべきことに、TPE はフィラリア感

感染症の患者の 1%未満で発見されていますが、それはインド亜大陸からの男性で最も一般的に発見されています。進行性の幼虫の移動や早期過感染症候群の説得力のある徴候のない彼の症状は、私たちが *Strongyloides stercoralis* との同時感染を完全に除外することはできなかったが、彼の症状を強い甲状腺症に限定することを妨げた。したがって、我々は TPE の診断を疑ったので、リンパ性フィラリア症についてさらに調査することを選択した。

## 臨床診断

### 熱帯性肺好酸球増加症

レイチェル・P・シモンズ博士の診断

### 熱帯性肺好酸球増加症

## 診断テスト

K.C.Coffey 博士：卵と寄生虫の便と痰の検査は 2 回否定されました。ミクロフィラリアの末梢血塗抹標本の検査もまた陰性であった。

患者の血清は住血吸虫、ストロングロイデス、およびフィラリア種に対する抗体についてテストされました。抗フィラリア抗体についての試験は著しく陽性であった（1 ミリリットル当たり  $> 510 \mu\text{g}$ ；陽性範囲  $> 14$ ）。臨床所見と併せて、この所見はフィラリア感染と最も一致している。しかしながら、住血吸虫およびストロングロイデスアッセイもまた陽性であり、この知見は交差反応性または同時感染のいずれかを示している。

フィラリア種の酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）は、国立衛生研究所で行われた。このアッセイは、成体 *B.マラレイ* に由来する粗抗原に対する IgG4 抗体を検出する。フィラリア抗原間の広範な交差反応性は、フィラリア種と他の蠕虫とを区別する能力を制限する。このアッセイは、以前の感染から（または寄生虫が流行している地域に住む集団の慢性暴露から）能動感染を区別することができない。フィラリア感染の確定診断は、血液中のミクロフィラリアの直接検出にかかっています。しかしながら、末梢血塗抹標本の検査は、TPE を呈する患者においてはしばしば陰性である。これは、免疫学的過敏性、急速なオプソニン作用、および末梢循環からのクリアランスが原因である可能性があります。

ストロンギロイデス種の ELISA は、疾病管理予防センター（CDC）で行われた。この試験は、*S ステリコラリス* の糸状虫幼虫に由来する粗抗原に対する IgG 抗体を検出する。この

アッセイの感度は約 95%です。しかし特異性はフィラリア種と他の線虫との交差反応性によって減少します。この患者のストロングロイデスに対する陽性 ELISA は活発な感染を示す可能性があります。このテストでは活発な感染と以前の感染または他の線虫との同時感染を区別することはできません。診断のための標準的な方法は、糞便中（または過感染症の患者の痰中）に落とされた糸状虫幼虫の直接観察である。この患者では、便の検査で 2 回陰性であった。しかしながら、ごく少数の幼虫しか排泄されないため、繰り返し検査しても便の塗抹標本の診断感度は低くなります。

住血吸虫種の ELISA も CDC で実施した。このテストは住血吸虫感染の存在下で精製住血吸虫マンソニ成体ミクロソーム抗原に対する抗体を検出する。しかし、このような抗体は暴露後 6~8 週間までは発現しないかもしれない。この試験は *S. マンソニ* に対して 99%、*S. ハエマトビウム* に対して 95%、および *S. ジャポニカ* に対して 50%未満の感度である。これらは、最も一般的にヒトに感染を引き起こす 3 つの住血吸虫種です。陽性試験の後に、種同定のためのイムノブロットアッセイが続く。抗体は治療後も存続する可能性があり、感染の程度や予後を示すことはできません。この患者では、ELISA は陽性範囲内にあり、種特異的イムノブロットアッセイは 3 種で陰性でした。

まとめると、この患者における血清学的検査結果は、マイクロフィラリア感染と最も一致していた。しかしながら、ストロングロイデスまたは住血吸虫との同時感染は除外することができなかった。

#### 管理の議論

Hurtado 博士: 診断テストの結果を受けた後、患者は TPE の診断基準を満たしていたため、CDC に連絡して症例を再検討しました。我々の管理アプローチは、TPE および他の潜在的な共存する診断の治療、ならびに根本的な疾患（例えば、制限的および閉塞性肺疾患）の合併症に対する評価に集中していた。

我々は、リンパ性フィラリア症の治療薬であるジエチルカルバマジンの使用について CDC から許可を得たが、我々はこの分野の追加の専門家と一緒にこの症例を検討し、最初に 21 日間のドキシサイクリン治療を受けた。このアプローチは、ウォルバキアの共生を対象としています。TPE でのドキシサイクリンの使用に関する臨床経験は限られていますが、この薬物療法は虫の繁殖力に影響を及ぼし、ジエチルカルバマジンによる今後の治療に関連する潜在的な有害作用を調整および減少させることができます。1 コースのドキシサイクリンの治療が終わった後 14 日間ジエチルカルバマジンの治療を受けた。最長 4 週間の治療だが、短縮して行われた。

患者は TPE の治療にドキシサイクリンとジエチルカルバマジンを投与される前に、彼は、強力除菌のためにマイクロフィラリア駆除効果を有するイベルメクチン、および除外されなかった共存する住血吸虫症の治療のためのプラジカンテルを投与された。患者が抗菌療法を受ける前に、じんましんが発症し、アレルギー専門医がじんましんが原因不明であると判断しました。治療中に追加の治療関連合併症や有害事象は発生せず、患者は治療中または治療後にグルココルチコイド療法を受けなかった。彼は拘束性および閉塞性肺疾患についてスクリーニングされ、肺機能検査に関して臨床的に有意な異常は認められなかった。彼の呼吸器症状は治療後完全に鎮静し、そして彼の末梢好酸球増加症は減少した。彼は最終的に別の国に移住したため、私たちは最大 20% の患者に起こる病気の再発を監視することができませんでした。

## 最終診断

熱帯性肺好酸球増加症