

## 症例 38-2019: 呼吸困難と胸部画像検査で異常をきたした 20 歳の男性

### 症例

マイケル・B・フェルドマン博士：電子タバコの使用歴があり、ベイピングとも呼ばれる 20 歳の男性は、呼吸困難の進行と胸部画像の異常な所見により、この病院の肺クリニックで評価されました。

患者はこのプレゼンテーションの約 6.5 ヶ月前まで元気で、その後疲労、発熱、悪寒、さび色の痰を伴う咳が出現しました。喀血はありませんでした。彼は別の病院の医師によって評価されました。患者は、約 8 週間前に電子タバコの使用を開始したと報告しました。彼は、電子タバコの使用を中止するよう勧められ、アジスロマイシンのコースが施行されました。

経験的な抗生物質治療にもかかわらず、症状は持続しました。このプレゼンテーションの約 5.5 か月前に得られた胸部レントゲン写真は、肺炎を示唆する右下葉の結節性浸潤影を示しました。アジスロマイシンの別のコースが施行されました。症状が軽減しなかった場合、患者はレボフロキサシンを投与され、フォローアップの胸部画像診断が予定されていました。

ブレント P.リトル博士：約 4 週間後、他の病院で胸部 X 線を再度とったところ、右中葉に持続性の結節性陰影が認められました。新しいかすんだ胸部異常陰影も両方の肺で発生していました。2 週間後、造影 CT は、下葉で最も顕著なかすかなすりガラス結節性陰影を明らかにしました。縦隔または肺門リンパ節腫脹は存在せず、心臓の大きさは正常であり、肺動脈の口径は正常でした (図 1A)。患者は呼吸器専門医に紹介されました。

フェルドマン博士：3 週間後、患者は他の病院の肺クリニックで評価されました。彼は、透明で黄色い分泌物を伴う咳、倦怠感、および断続的な発熱があると報告しました。体重減少、寝汗、喀血、胸部不快感はありませんでした。検査では、彼は健康そうに見えると言われました。脈拍は毎分 88 回、血圧は 110/80 mmHg、酸素飽和度は 96% (RA) でした。呼吸音は両方の肺で正常であり、手足のばち指やチアノーゼは認められませんでした。患者は、電子タバコの使用を中止し、3 か月以内に胸部 CT をフォローアップするように再度勧められました。

9 週間後 (このプレゼンテーションの約 6 週間前)、患者は他の病院の肺クリニックに戻りました。彼は咳と痰の解消を報告しましたが、運動時の軽度で間欠的な呼吸困難を自覚し

ていました。彼には胸痛、発熱、悪寒、体重減少はありませんでした。脈拍は毎分 87 回、血圧は 110/78 mmHg、酸素飽和度は 96% (RA) でした。身体所見は変わっていませんでした。CBC、包括的な代謝検査 (腎および肝機能検査の結果を含む)、および尿検査は正常でした。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) (ミエロペルオキシダーゼおよびプロテイナーゼ 3 に対する抗体を含む) およびマイコプラズマ肺炎 IgM 抗体の血液検査は陰性であり、喀痰の結核菌核酸検査も同様でした。フォローアップ画像検査が予定されていました。

リトル博士: このプレゼンテーションの 6 週間前の単純胸部 CT は、下葉で最も顕著なすりガラス結節性陰影のサイズ、濃度、および数の増加を明らかにしました。気管支周囲の血管分布で密集する領域が発生しました (図 1B)。肺機能の検査が行われ (表 1)、患者はこの病院の肺クリニックに紹介されました。

フェルドマン博士: この病院へのプレゼンテーションで、患者は黄白色の粘液、後鼻漏、および副鼻腔の頭痛を伴う鼻漏を報告しました。彼は寮の階段を登ったときを含む運動時に呼吸困難が発生したと報告しました。呼吸困難は、過去 3 か月の間に徐々に増加していました。彼は手に軽い朝のこわばりを持っており、それは数分間動かすと解消しました。彼には、不安、注意欠陥多動性障害、小児喘息、およびアレルギーの病歴がありました。彼の薬はセルトラリンと徐放性デキストロアンフェタミンとアンフェタミンでした。彼には薬物アレルギーはありませんでした。彼はニューイングランドの寮でルームメイトと暮らし、そこで大学に通い、造園を学びました。大学での授業と実習の一環として、彼は草、肥料、農薬にさらされました。しかし、彼は過去 5 か月間、冬の間、これらと接触していませんでした。彼は、ペットや鳥への定期的な曝露はないと報告し、ニューイングランドの外へ旅行したことはなかった。彼はタバコの使用歴はありませんでしたが、このプレゼンテーションの 8 か月前に、マンゴー風味のニコチン含有蒸気を吸入して、電子タバコの毎日の使用を開始していました。彼は毎週週末に 12 本のビールを飲んでいました。彼は時折マリファナを吸いましたが、違法薬物の使用はないと報告しました。彼の父親は閉塞性睡眠時無呼吸であり、父方の祖父は慢性閉塞性肺疾患であり、母方の祖父は関節リウマチで肺線維症の可能性があり、母方のいとは多発性硬化症でした。

検査では、患者は健康そうに見えた。体温は 36.3° C、脈拍は毎分 70 回、血圧は 143/58 mm Hg、呼吸数は毎分 16 回、室内気で酸素飽和度は 96% でした。中咽頭は潰瘍なしで正常に見えました。心音は規則的で、肺音は明瞭でした。残りの検査は正常でした。

過敏性肺炎、抗核抗体、リウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体、およびライム病に対する抗体のスクリーニング検査はすべて陰性でした。腎機能および肝機能検査の結果と同様に、電解質、グルコース、総タンパク質、およびグロブリンのレベルは正常

でした。その他の臨床検査結果を表 2 に示します。肺機能の検査が行われました (表 1)。患者は再び電子タバコの使用を中止するよう勧められ、肺疾患の軌跡を評価するための綿密なフォローアップの計画が立てられました。

2 か月後、患者は電子タバコの通常の使用を中止したと報告しました。しかし、2 週間前に電子タバコを使用した後、一時的な胸の圧迫感を感じ始めました。彼は数階分の階段を登った後、持続性の労作性呼吸困難があり、鼻詰まりもありました。室内気の酸素飽和度は 97% でした。身体検査の残りは正常でした。肺機能の検査が再び行われ (表 1)、追加の画像検査が得られました。

リトル博士：胸部単純 CT 検査は、下葉で最も顕著なすりガラス結節性陰影の増加を示しました (図 2)。気管支拡張症、気管支壁肥厚、または他の原発性気道疾患の所見はありませんでした。ハニカム構造、網状構造、けん引気管支拡張症、および構造的歪みなどの線維症の所見もありませんでした。

フェルドマン博士：IV 型コラーゲンのアルファ 3 鎖、Ro (SSA)、La (SSB)、Scl-70、および Jo-1 に対する抗体の血液検査は陰性でした。尿検査は正常でした。

診断手順がなされました。

#### 鑑別診断

ロバート・W・ハロウェル博士：この 20 歳の以前健康だった男性は、底部で優勢な気管支血管周囲分布性の進行性すりガラス結節性陰影を伴う慢性呼吸器疾患の 6 ヶ月の病歴を呈します。断続的な発熱、関節のこわばり、副鼻腔の頭痛、鼻づまりは、全身のプロセスを示唆しています。

この患者の呼吸器症状発症前の電子タバコの使用から、喫煙に関連した肺疾患または蒸気を吸うことに関連した毒性作用が懸念されます。電子タバコの流体に見出されるエアロゾル化ニコチン担体および香料は、多数の毒素及び刺激物を含み、電子タバコの使用に起因し、様々な肺疾患が報告されています。ただし、電子タバコの蒸気などの明らかな環境曝露の存在は誤診を招く可能性があります。したがって、拡散すりガラス結節性陰影の画像所見 (この場合の根底にある病態生理学的所見) に基づいて鑑別診断を行います。これは通常、部分的に満たされた空間、部分的に崩壊した肺胞、または間質肥厚によって引き起こされます。これらのプロセスは、肺に次のいずれかが異常に存在する結果として発生します：水 (浮腫を引き起こす)、感染、癌、炎症、または血液。

## 肺水腫

心臓関連の病理学的所見のない 20 歳の男性では心原性肺水腫は起こりにくいですが、この患者では肺水腫の他の潜在的な原因を考慮すべきである。肺毛細血管腫と肺静脈閉塞性疾患は同じ実体と見なされ、肺細静脈の広範な線維化を特徴とするまれな状態のグループを構成します。すりガラス状の陰影の存在はこの病気では一般的であり、血管鬱血と肺水腫によって引き起こされます。ただし、すりガラスの陰影は小葉中心性分布で最も一般的に発生し、中隔肥厚、胸水、または心膜液浸出など、毛細血管後の静脈うっ血または体積過負荷の他の X 線撮影の兆候を伴います。これはこの患者の画像検査で認めませんでした。さらに、肺高血圧症の他のレントゲン写真および臨床徴候・肺毛細血管腫および肺静脈閉塞性疾患の主要な特徴は報告されていません。

## 感染

この患者の発熱と湿性咳嗽の病歴は感染症と互換性があり、いくつかの日和見のおよび非定型感染症がすりガラス状陰影を引き起こすことが知られています。しかし、この患者が免疫不全であるか、日和見感染に脆弱であることを示唆する所見はありません。さらに、彼は市中感染病原体を標的とした抗菌療法のいくつかのコースを受けましたが症状は解消しませんでした。さらに、造園の学生として患者が土壌に曝露された可能性があるにもかかわらず、画像検査では、急性侵襲性肺アスペルギルス症またはその他の真菌感染症に関連する特徴である離散的な結節性は示されませんでした。

## 癌

非定型腺腫性過形成および上皮内の多巣性腺癌は、この患者で観察される分布と同様の X 線撮影分布におけるすりガラス状の結節性陰影により現れることがあります。しかし、患者の疾患の広範な多病巣性、彼の年齢、およびレントゲン写真の進行の速度からは癌の診断はありません。

## 炎症

呼吸細気管支炎に関連した間質性肺疾患は、喫煙者にほぼ発生する肺の炎症性疾患ですが、この疾患が電子タバコの使用により引き起こされる可能性があるとして報告されています。呼吸細気管支炎に関連した間質性肺疾患は、組織学的に、呼吸細気管支および周囲の空域における色素性マクロファージ（「喫煙者のマクロファージ」としても知られる）の存在によって特徴付けられます。しかし、この状態で見られるすりガラス異常が中心性分布で発生する傾向があり典型的には気管支肥厚と関連しています。そしてこの症例には存在しません。

外因性のリポイド肺炎は、肺実質内の脂肪様物質の存在によって引き起こされる慢性炎症

反応の結果です。電子タバコでニコチン担体として使用される植物性グリセリン（すなわち、グリセロール）は、気道内の外因性脂質の潜在的な供給源であり、この脂質の存在は、最近の全国的な電子タバコに関連して発生する肺炎の顕著な病理学的特徴ではないが、電子タバコの使用に起因するリポイド肺炎が報告されています。しかし、亜急性疾患は、この患者で見られるものよりも高度の浸潤影、中隔の肥厚、またはすりガラス影の癒合を引き起こします。

急性好酸球性肺炎は、タバコ製品の使用に関連しており、最近では電子タバコの使用に関連しています。しかし、この患者の亜急性症状は、慢性好酸球性肺炎とより一致していません。これは通常、少なくとも軽度の末梢性好酸球増加症と、この患者で認められるものよりも末梢の浸潤影に関連しています。

過敏性肺炎は、吸入された有機抗原に対する肺の免疫反応に起因します。急性または亜急性過敏性肺炎は、患者が沈殿物の血清学的検査で陰性であっても、モザイクパターンを伴うびまん性のすりガラス状影を引き起こす可能性があります。ただし、この障害は通常、離散性の結節、微小結節、エアートラッピング、および陰影の小葉中心分布に関連しています。

サルコイドーシスは原因不明の全身症状であり、患部組織に非乾酪性肉芽腫が存在することを特徴としています。この患者に見られる気管支周囲におけるすりガラス結節性陰影の所見は、発熱および関節症状と組み合わせて、サルコイドーシスと一致しています。しかし、肺門または縦隔リンパ節腫脹の欠如、肺の裂溝に沿ったまたはリンパ管外分布における典型的な数より少ない固形小結節の存在、および下葉の混濁の顕著性は、これをサルコイドーシスとしては非典型的です。

器質化肺炎は、肺胞内の肉芽組織の存在を特徴とする肺炎の一種です。器質化肺炎は、細気管支周囲におけるすりガラス影の領域によって現れることがあり、下葉の突出が一般的です。しかし、この患者は、X線撮影で有意な癒合がなく、病気の進行にもかかわらず固形結節またはより高密度の固形の領域がなく、斑状のままであったという事実により、これは器質化肺炎のかなり非定型的なX線撮影の徴候になるでしょう。

肺リンパ腫様肉芽腫症は、EBVに一般的に関連するリンパ増殖性疾患です。肺の病理学的特徴には、形質細胞、リンパ球、組織球、および非定型リンパ細胞による浸潤が含まれます。レントゲンでは、肺リンパ腫様肉芽腫症は、底部の突出を伴うびまん性気管支血管パターン異常として現れます。ただし、この患者の症状とは対照的に、主な特徴は、より高密度で明確な結節の特徴です。

肉芽腫性リンパ球性間質性肺疾患は、一般的な免疫不全（CVID）などの原発性免疫不全を有する患者にのみ発生するびまん性実質性肺疾患です。病理学的には、リンパ球、肉芽腫、間質性および細気管支周囲の分布における器質化肺炎の存在が特徴です。この病気の患者で観察されるびまん性すりガラス陰影は、通常、固形結節、小葉間中隔肥厚、およびリンパ節腫脹と関連しています。最後に、肉芽腫性リンパ球性間質性肺疾患は、CVID の最初の特徴として報告されていますが、この患者が既知の CVID または原発性免疫不全を示唆する再発性感染症の病歴を持っていないという事実により、肉芽腫性リンパ球性間質性肺疾患の診断は考えにくいでしょう。

#### 血液または出血

患者のさび色の血清は古い血液の存在を示している可能性があります。古典的には、肺胞出血は、DLco を上昇させるが、この患者の DLco が正常範囲未満のままでした。しかし、強制的な肺活量の減少にもかかわらず、彼の DLco が上昇し始めた時期があり、これは活動的な肺胞出血と一致する可能性があります。

特発性肺へモジデローシスは、免疫複合体の沈着がない毛細血管損傷のを伴う、自発性びまん性肺胞出血の再発エピソードを特徴とする状態です。この状態は通常、小児期に現れますが、成人期の発症が報告されています。しかし、特発性肺へモジデローシスの患者では、すりガラス状の陰影が、この場合に観察されるゆっくりと着実な方法で進行するのではなく、出血エピソードの間でワックス状になり、減弱するか、移動することが予想されます。

肺病変を伴う抗糸球体基底膜（抗 GBM）疾患は、腎臓の糸球体基底膜および肺胞に見られる IV 型コラーゲンの  $\alpha$ -3 鎖に対して自己抗体が誘導される疾患です。この疾患は通常、急速に進行する糸球体腎炎に関連していますが、孤立した肺病変が発生する可能性があります。タバコ製品や他の吸入物質への以前の曝露は肺胞出血の危険因子であると考えられます。この場合のレントゲン所見は、肺出血と一致しています。ただし、すでに行われた抗体検査で否定的な結果が得られており、抗 GBM 疾患は起こりそうにありません。

発熱が持続し、鼻および副鼻腔の症状が現れると、血管炎などの全身性疾患の疑いが生じます。この患者に見られるすりガラス状陰影の気管支周囲分布と底部突出は、これらの症状を伴うことが多い肺胞出血の領域と一致しています。

多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症および肉芽腫症は、ANCA の非存在下で頻繁に発生します。すりガラス状の混濁は、多発血管炎を伴う肉芽腫症の患者よりも多発血管炎を伴

う好酸球性肉芽腫症の患者の間でより一般的であるが、多発血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症は、少なくとも軽度の末梢好酸球増加症の存在下に発生し、喘息の既往も伴いますが、いずれもこの患者に存在していませんでした。多発性血管炎を伴う肉芽腫症では、副鼻腔の同時併発は珍しいことではありません。また、出血の領域によりすりガラス状の陰影が生じる可能性があり、これは通常、胸部画像検査で結節性病変を伴って現れます。

顕微鏡的多発血管炎は、肺出血が起こる小血管の血管炎です。しかし、壊死性糸球体腎炎およびミエロペルオキシダーゼ ANCA 陽性という形での腎障害が圧倒的多数の症例に存在しており、この患者では顕微鏡的多発血管炎の診断はありそうもない。

ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は主に小児に影響を与える小血管の IgA 血管炎であり、小児または成人のいずれにおいても肺胞出血がこの状態に関連することはめったにありません。しかし、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は、紫斑、関節炎、腹痛、腎疾患と関連しています。この患者は、手の軽度で一時的な朝のこわばりのみ認めました。ほとんどの患者はこれらのすべての特徴を同時に示すわけではありませんが、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病が孤立した肺病変として現れることはありそうにありません。

孤立性の pauci-immune 型の肺毛細管炎は、自己抗体がなく、全身性血管炎または基礎となる結合組織疾患のない毛細管炎の存在とそれに続く肺胞出血を特徴とする状態です。罹患した患者では、咳、発熱、呼吸困難、鼻炎、および副鼻腔のうっ血が数週間から数ヶ月にわたって発生します。さらに、この患者の場合のように、喀血の欠如および正常またはわずかに上昇した赤血球沈降速度の存在が報告されています。孤立性 pauci-immune 型肺毛細管炎はまれな状態ですが、臨床的にはこの患者の症状と最も一致しており、したがって最も可能性の高い診断です。

肺出血または血管炎が疑われる患者では、通常、基礎となる自己免疫状態が存在するかどうかを評価するために、臨床検査が実施されます。多くのそのような試験は、既にこの患者に行われてきた。しかし補体の検査結果に影響を与えることがある、抗カルジオリピン抗体、および  $\beta$  2-グリコプロテイン抗体を考慮する必要がある。感染症、好酸球性肺炎、およびサルコイドーシスの除外は上記でほとんど可能です。肺胞出血を伴う血管炎は、肺の外科的生検によってのみ除外できます。したがって、この患者の評価における最も効率的な次のステップとして、ビデオ補助胸腔鏡生検のために患者を外科に紹介しました。

ロバート・W・ハロウェル博士の診断

肺胞出血を伴う血管炎、おそらく孤立性の pauci-immune 型肺毛細管炎。

## 病理学的考察

リダ・P・ハリリ博士：患者は右上葉と下葉の外科的生検を受けました。組織学的検査により、限局性梗塞を伴うびまん性肺胞出血、多巣性血栓塞栓性疾患、線維性胸膜炎、および顕著な好中球浸潤の証拠が明らかになった（図 3）。豊富な好中球浸潤の存在は、毛細血管炎を示唆していますが、確定診断には十分ではありません。ループスなどの自己免疫疾患では、毛細血管炎が肺出血および線維性胸膜炎を引き起こし、その後多発性血管血栓および梗塞が発生する可能性があると考えられます。血管塞栓性疾患が梗塞を伴う肺出血を引き起こし、好中球浸潤および線維性胸膜炎が梗塞に反応して発症する可能性もあります。

さらに、吸引した粒子または抗原への反応で通常発生する細気管支周囲肉芽腫性炎症の非常にまれな病巣が存在しました。このタイプの反応は、他の潜在的な抗原が除外されている場合、蒸気を発する液体への曝露からの成分を含む化学物質の吸入に反応して発生する可能性があります。

## 入院管理

レベッカ S.カープリーフ博士：これらの病理学的所見に加えて、患者はまた、高い抗カルジオリピンの IgG 抗体 (> 280 単位;基準値<19) および  $\beta$  2-グリコプロテインの IgG 抗体 (> 2000 の単位を、基準値、<19) を有していた。24 週間後の検査でも高いままでした。補体レベルは正常でした。肺毛細血管炎、びまん性肺胞出血、およびの肺動脈の血栓症との関連で、抗リン脂質抗体症候群の診断が下されました。

血栓性抗リン脂質抗体症候群の治療の主体は抗凝固ですが、抗リン脂質抗体症候群の非血栓性症状の治療における免疫調節薬の使用を支持する証拠があります。14 日間の間隔で 2 回のリツキシマブの投与に加えて、プレドニゾン(1日あたり体重1キログラムあたり 1 mg) を投与することを選択しました。このレジメンを開始してから 4 週間以内に、患者の呼吸困難は軽減し、プレドニゾンは次の 4 か月でゆっくりと漸減しました。

この患者は、肺血管血栓症と同様に再発性凝固のリスク増加が認められたため、全身抗凝固療法も推奨しました。ビタミン K 拮抗薬は、抗リン脂質抗体症候群の治療のためのケアの標準ですが、食事制限や頻繁なモニタリングの必要性を遵守する必要があるため患者はワルファリンを服用開始することを躊躇しました。彼は直接経口抗凝固薬について質問したため、特に抗リン脂質抗体陽性でハイリスク疾患と考えられる患者の間で、抗リン脂質抗体症候群の治療におけるこれらの薬物を使用するかについて議論しました。患者は最終的に低分子量ヘパリンによる治療を開始することを選択し、現在まで肺出血の悪化のエピソードはありませんでした。彼は 4 ヶ月ごとにリツキシマブ維持療法を受け続けています。

彼は運動や咳で呼吸困難が残ることなく学校に戻った。

**David M. Dudzinski 博士**：フェルドマン博士は、電子タバコに関連した肺疾患の増加を考慮して、知られていることを教えてください。

フェルドマン博士：電子タバコ、または電子式ニコチン送達システムは、液体を加熱して蒸気を生成し、肺に吸入する携帯用デバイスです。多くの場合、使用者によって変更されるさまざまな市販のデバイスがあります。米国での電子タバコの使用率は、一般人口の4.5%、18~24歳の人の9.2%と報告されています。吸入した化学物質の影響を研究することは特に困難です。電子タバコに使用される液体には、プロピレングリコール、グリセロール、安息香酸、ニコチン、人工香料など、さまざまな化学物質が含まれています。ニコチンを含むこれらの液体の組成は、実際の組成がラベル上の成分のリストと一致しない場合があります、正しくリストされた成分でも濃度が正確でない場合があるため、製品のラベル付けと一致しないことがよくあります。吸入量、気流速度、および持続時間によって定義される“**puff topography**”の変動は、肺に送達される化学物質を大幅に変える可能性があります。この変動により、患者が蒸気を吸っている間に曝される化学物質と用量を特徴づけることが困難になります。

電子タバコに関連する病気の報告が増えています。電子タバコは、閉塞性細気管支炎、リポイド肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎、および気胸を含む、神経、心血管、胃腸、および肺の疾患に関連しています。喫煙は、抗リン脂質抗体の発生に関連しています。ただし、この発生も電子タバコに関連付けられているかどうかは不明です。

患者の電子タバコの使用と彼の肺の症状との一時的な関連は、電子タバコへの曝露が彼の病気のプロセスに関連していることを示唆しています。

#### 解剖学的診断

限局性梗塞、多病巣性血栓塞栓症、および好中球浸潤を伴うびまん性肺胞出血。