

<症例のプレゼンテーション>

50歳の女性が、左上腹部の痛みと低酸素血症のため入院した。

1年前：疲労感と体重減少が出現し、無石胆嚢炎で胆嚢摘出術を受けた後、肝機能検査で異常値を示すまで、通常健康状態であった。肝機能検査異常の原因究明の一環として行われた腹部CT検査では、肝脾腫が認められた(図1A)。

7カ月前：顎下腺腫大が出現し、腫大の生検標本から肉芽腫性顎腺炎が検出された。腹部膨満感、食欲不振、肝機能検査異常が持続し、胆汁うっ滞が示唆されたため、肝生検を施行した。肝生検標本は、肉芽腫性肝炎、門脈および門脈周囲の非壊死性肉芽腫性炎症、多核巨細胞、リンパ球および一部の形質細胞、第1期から第2期の線維症を認めた。菌の特殊染色(抗酸染色とGrocott染色)は陰性。胸部CTでは、小さな無気肺と微量の左胸水が検出された。IGRA、ヒストプラスマ、プラストマイセス、クリプトコッカス、コクシジオイデス、HIV、A、B、C型肝炎ウイルスの検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体も全て陰性であった。生検結果、高Ca血症とアンジオテンシン変換酵素の上昇からサルコイドーシスと診断された。

4カ月前：プレドニゾン40mg/日を開始し、腹部膨満感の軽減と食欲の改善がみられた。肝機能検査値も改善した。MTX療法を週15mgで開始し、プレドニゾンの漸減を計画した。

3カ月前：怒りっぽさと不眠症のため、プレドニゾン療法を中止し、1か月後、胆汁うっ滞を伴う肝機能検査結果の悪化が確認された。これはサルコイドーシスの治療不足と考えられたが、患者はプレドニゾンの再開を拒否し、MTXの投与量を週25mgに増量した。その後、発熱や悪寒はなかったが、疲労感、徐々に進行する労作時呼吸困難、咳嗽が認められた。

1カ月前：胸部X線で両側肺底部に散在するびまん性対称性すりガラス混濁を認めた(図1B、1C)。レボフロキサシンが投与された。

3週間前：腹部・骨盤のCTで肝脾腫の悪化を指摘され、プレドニゾン20mg/日開始した。

入院当日：左上腹部の激しい痛みで睡眠から覚醒した。痛みは食事で悪化することなく、吐き気、嘔吐、下痢はなかった。一日中痛みが続いたため、当院の救急外来を受診した。労作時の呼吸困難が進行し、自宅の階段が上れなくなった。胸痛、下肢の浮腫、体重増加、起坐呼吸はなかった。咳嗽はあり、透明な痰が出るが、発熱や悪寒はない。

○既往歴：子癇前症、ピロリ感染、胆嚢摘出、甲状腺乳頭癌(9年前 甲状腺摘出術)

○内服歴：メトトレキサートとプレドニゾン、オメプラゾールとトラゾドン

○家族歴：父 高血圧と高脂血症、息子 潰瘍性大腸炎、母方の祖父母 結核(接触はない)

○アレルギー：なし

○生活歴：事務員、夫と子供とボストン郊外に住む。喫煙なし、違法薬物もなし、サルコイドーシスと診断される前は週に1杯のワインを飲んでいて、過去5年間、渡航歴なし

○バイタル：体温36.7°C、血圧112/56mmHg、脈拍128回/分、呼吸数22回/分、酸素飽和度85%(RA)、BMI21。覚醒しているが、疲労してみえた。心音は正常で雑音はなく、頸静脈圧は6cm水位。中肺野と下肺野に両側とも肺雑音を認めた。腸音は正常で、腹部は

軟で、左上腹部には圧痛あり。肝縁は右肋骨縁下 3cm に触知可能であり、脾尖も触知可能。下腿浮腫なし。鼻カニューレから毎分 3L の酸素補給を行い、SPO₂ は 93% に上昇した。
○血液検査：電解質、Glu、乳酸、腎機能も正常であった。ALT 38IU と上昇、AST と総ビリルビンは正常であった。ALP 268IU/L と上昇していた。尿中肺炎球菌、レジオネラ抗原は検出されなかった。β-d-グルカン濃度は 31 pg/ml 以下（基準値 60 以下）、その他の検査結果は表 1 に示す。

ヴィクトリーヌ博士：腹部・骨盤の造影 CT（図 2A、2B）で脾臓の中極に低密度病変を伴う肝脾腫を認めた。胸部 X 線（図 2C）では、中葉と下葉にびまん性混濁を伴う進行性病変を認めた。胸部 CT（図 2D）では、縦隔リンパ節と肺門リンパ節腫脹が新たに出現し、背後にはすりガラス陰影を伴う多巣性の混濁を認めた。

入院後 PSL、MTX、オメプラゾールは中止され、トラゾドンが継続された。入院 2 日目、毎分 3L の酸素を補充しながら、体温は 39.1°C、呼吸数は毎分 32 回に増加し、SpO₂ は 89% に低下した。酸素補給量を毎分 5L に増やし、SpO₂ は 93% に上昇し、血液培養が行われた。

<鑑別診断>

本患者はサルコイドーシスの治療で免疫抑制剤の投与を受けており、頻呼吸、低酸素血症、発熱、進行性の両側肺病変を亜急性に認めた。①本当にサルコイドーシスなのか？②現在の症状は、肺サルコイドーシスの症状または合併症ではないか？③サルコイドーシスの治療による合併症ではないか？鑑別において以上 3 つの疑問点を解決しなければならない。

① サルコイドーシス

サルコイドーシスは診断が難しく、無数の臨床症状を呈しうる。この患者の 7 ヶ月前に始まった症状は、サルコイドーシス以外の原因によるものであり、現在の症状はその他の基礎疾患の症状である可能性もありうる。これまでの検査で陰性であったことから、結核、クリプトコックス症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症などの真菌症、HIV、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、コクシジオイデス症などは診断の可能性が低い。血清検査が陰性であることから自己免疫疾患は考えにくい。この患者は、肝肉芽腫の原因となる薬剤、BCG ワクチンの接種もなし。画像検査と生検で悪性所見もなかった。7 カ月前の初診では、サルコイドーシスが最も可能性の高い説明であったと思われる。

② 肺サルコイドーシスの症状および合併症

本患者はステロイドによる治療が断続的に行われており、不適切な治療が行われた新たなサルコイドーシスが存在する可能性がある。肺サルコイドーシスは長期間無症状であることがあるが、これは本患者の経過とは異なっており、低酸素血症や高熱という本患者の臨床像と一致しない。最後に、肺サルコイドーシスはさまざまな X 線像で示されるが、本患者の下葉を中心とした両側の斑状浸潤と一致しない。

本患者の現在の症状の原因としては、感染症、静脈血栓塞栓症、肺高血圧症など、サルコイドーシスの潜在的合併症が考えられる。連鎖球菌、ブドウ球菌、非定型抗酸菌などによる 2 次的な細菌感染も考えられるが、広域抗生物質の投与で症状が改善されなかったことから、

細菌性は考えにくい。アスペルギルス症などの真菌感染症、静脈血栓塞栓症も考えられるが、X線所見が一致しない。さらに、肺高血圧症はサルコイドーシス患者で発症することがあるが、この患者に見られるような亜急性で加速する時間経過は珍しい。本症例の時間経過、臨床症状、および画像所見から、サルコイドーシスや合併症の両方を除外することができる。

③ サルコイドーシスの治療による合併症

サルコイドーシスの治療に関連して、最近使用した薬物による合併症の可能性を考える場合、薬物の影響と感染症の2つに分けて考える。プレドニゾンは肺には通常影響しないので、検討対象から外す。MTXは、リンパ球増殖作用と炎症作用の2種類の作用を肺に及ぼす。肺にリンパ増殖性の作用があれば、結節や腫瘤が生じるが、X線のパターンと一致せず、時間経過とも一致しない。

しかし、MTXによる直接的な炎症作用は過敏性肺炎として現れ、投与開始後数週間から数ヶ月でしばしば起こる障害である。MTXによる過敏性肺炎の患者は、本患者のように咳、呼吸困難、低酸素血症、発熱を呈し、胸部X線検査では主に下肺野に間質性浸潤が認められることが多い¹⁾。

免疫抑制剤を服用している患者の免疫状態を正確に評価することは、しばしば困難であるが、本患者が中用量のプレドニゾンとMTXを受けていることから、中等度の免疫抑制状態であると判断している。本患者のプレドニゾンの累積投与量はほぼ2gである²⁾。肺炎の原因となりうる感染症で、本患者のような臨床経過を辿るもので、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、非定型肺炎（マイコプラズマ、レジオネラ、クラミドフィラなど）、ノカルジア、ニューモシスチス、クリプトコッカスなどの感染の可能性を検討した。これらのうち、亜急性の経過をたどるのは、ノカルジア、ニューモシスチス、クリプトコッカス属の感染だけであり、他の病原体の感染では、臨床経過がはるかに速くなることが予想される。ニューモシスチス肺炎だけが、この患者の画像検査で見られたX線写真のパターンと一致しており、本患者の最も可能性の高い感染原因であると考えられる。

MTXによる過敏性肺炎とニューモシスチス肺炎の鑑別診断をすることになった。この疾患はMTXによる過敏性肺炎よりも一般的であるため、ニューモシスチス肺炎が最も可能性の高い診断と思われる。診断を完全に支持することはできないが、本患者におけるニューモシスチス肺炎の検査前確率は非常に高く、 β -d-グルカン検査が陰性であっても、ニューモシスチス肺炎が正しい診断ではないとは言い切れない。この症例で行われた診断検査は、誘発喀痰を直接蛍光抗体染色し、ニューモシスチス肺炎を検査した。

気管支肺胞-肺胞液の顕微鏡検査ではニューモシスチスのシストの凝集体が認められた(図3)。ニューモシスチスの同定には、今回使用した特異性の高い直接免疫蛍光染色などの顕微鏡による直接観察またはPCR検査が行われる。上記に加え、血液検査にて $1,3$ - β -d-グルカンがよく用いられている。しかし本患者の $1,3$ - β -d-グルカンの血液検査は、診断が確定したにもかかわらず、31 pg/ml以下と陰性であった。この結果は、HIV非感染者では、HIV感染者よりも β -d-グルカンの感度が低く、真菌負荷が低いためであると考えられる。

<微生物学的診断>ニューモシスチス肺炎。

<考察>

ジェームス博士：ニューモシスチス肺炎は非定型真菌で、アゾール系抗真菌薬やアムホテリシンによる治療は有効ではない。カスポファンギン・ミカファンギンは 1,3-β-d-グルカン合成酵素を阻害し、ニューモシスチスの嚢状型に有効であるが、栄養型には無効である。ST 合剤は、肺嚢胞性肺炎の治療の基本であり、ヒトでは発現しない2つの酵素（ジヒドロ葉酸還元酵素とジヒドロ葉酸合成酵素）を阻害することで、葉酸合成を阻害する。重症ニューモシスチス肺炎患者には、ST 合剤の静脈内投与が標準で、軽症患者には経口療法も行われる。AIDS 患者のニューモシスチス肺炎では、炎症と急性肺障害を軽減するためにグルココルチコイド療法が追加された。米国とヨーロッパで実施されたいくつかの小規模無作為化試験では、AIDS 患者のニューモシスチス肺炎の経過の初期に投与されるグルココルチコイドの役割が評価され、早期に使用した場合、PAO₂ が 70mmHg 未満、または肺泡-動脈血酸素濃度差が 35mmHg 以上の患者において、低酸素血症の進行、呼吸不全、さらには死亡のリスクを低減することが明らかになった⁹。

本患者は、まず ST 合剤の静脈内投与が行われ、その後経口療法に移行し、3週間のコースを完了した。また、低酸素血症の程度を考慮し、プレドニゾンの補助療法を受けた。必要に応じて労作時に補助酸素を使用し、退院した。経過診察では、息切れは解消され、酸素飽和度は 98%。プレドニゾン療法を終了した後、サルコイドーシスの治療のために MTX が週 20 mg の用量で再開された。胸部 CT のフォローアップで、基底膜の混濁は消失していた。本患者には、ニューモシスチス肺炎の予防投与を行うべきだったか？ AIDS 患者や CD4+T 細胞数が 1μL あたり 200 未満の患者など、一部の患者に対しては予防薬の使用は標準的な治療法である。本患者のように、炎症性疾患のために免疫抑制状態にある患者さんには、より微妙な判断が必要である。通常、1日 20mg 以上のプレドニゾンを 4週間以上投与している患者には、ニューモシスチス肺炎に対する予防を推奨している。MTX による治療を受けている患者に対する予防薬のルーチン使用に関するコンセンサスはない。歴史的に、MTX 単剤治療を受けた患者におけるニューモシスチス肺炎の発生率は非常に低く、多くの医師は予防薬を処方していないが、米国胸部学会のガイドラインでは、MTX による治療を受けている患者に対して、ニューモシスチス肺炎に対する予防投与を推奨している。プレドニゾンと MTX の治療を受けているこの患者には、MTX と ST 合剤の同時投与による相乗的な骨髄抑制をモニターしながら、ニューモシスチス肺炎の予防薬を処方することになるだろう。