Case 39-2004: A 52-Year-Old Woman with Recurrent Episodes of Atypical Pneumonia

＜本症例の特徴と診断＞入院に至る呼吸器疾患の長期既往歴、高度喫煙歴及び統合失調性感情障害を抱える 52 歳女性。一連の呼吸器疾患は軽度の低酸素血症を伴い、発熱や全身症状を伴わず、培養は陰性、ステロイド治療反応性を示した。発症中、CXR で瀰漫性スリガラス陰影と含気腔の硬化を示唆する癒合の進んだ陰影を、CT で敷石状パターンと隔膜線維化を示し、寛解期は肺胞陰影の消失と増強した間質影の残存を認めた。今回入院時、慢性肺疾患を示す身体所見はなく、LDH 上昇以外検査所見も正常であった。これらより一連の呼吸器症状は臨床的に atypical pneumonia syndrome と診断できる。atypical pneumonia syndrome は発熱や全身症状の欠除、培養陰性、特異な CXR 像などを示す。本症例の診断の鍵は、繰り返す atypical pneumonia syndrome と長期喫煙歴であり、これらより考えうる原因疾患を Table1･2 にあげる。

【鑑別診断】

○間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎○

間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎は本症例で最も考えられる疾患で、剥離性間質性肺炎 (DIP) と一続きの疾患である。呼吸細気管支炎はレントゲンでの気管支周囲影と間質影の増強並びに病理での気管支周囲の色素沈着組織球集簇を特徴とし、ほぼ全ての喫煙者で年齢によらず見られ、大半の患者は無症状で経過する。長期喫煙歴の高齢者では若年者より DIP に進展しやすい。DIP では間質肥厚とスリガラス影が見られ、色素沈着組織球で肺胞が充満する。間質性肺炎を伴う呼吸細気管支炎は DIP に至る途中の段階のようである。DIP 患者は拘束性障害の pattern を示し、撥指が出現する。時に急性低酸素呼吸不全を示す事があるが、高用量ステロイドで急速に劇的に改善する。また自然寛解も時に見られる。いずれの疾患も禁煙で改善が見られ、予後良好である。但し DIP 患者の 3 分の 1 は治療抵抗性である。

○肺胞蛋白症/特発性肺ヘモジデローシス/器質化肺炎併発閉塞性細気管支炎/過敏性肺臓炎○

各疾患の特徴を表 2 に示す。本患者では一部の症状 (年齢･喫煙歴･相対的緩徐な症状･CT 所見) 以外は特徴に合致せず、発症頻度の低い肺胞蛋白症の可能性は低い。当患者は BAL でのヘモジデリンや出血所見、また喀血や貧血を認めないので Idiopathic pulmonary hemosiderosis は否定的。また発症様式や自然寛解歴を考慮すると器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎は否定的。本患者の喫煙歴から過敏性肺臓炎も否定的。

表 2：肺胞蛋白症･Idiopathic pulmonary hemosiderosis･Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia

	肺胞蛋白症	特発性肺ヘモジデローシス	器質化肺炎併発閉塞性細気管支炎	過敏性肺臓炎
疫学	100 万人中 0.3-1.0 人発症, (発症年齢中央値) 39 歳, 72%喫煙者	通常 10 歳前に発症するが、成人発症もありうる。	非喫煙者：喫煙者=2：1	非喫煙者>>喫煙者
発症様式	亜急性発症で、呼吸困難と咳嗽を随伴。患者の 1/3 は無症候性だが、CXR 陽性	成人発症は亜急性。呼吸困難、鉄欠乏性貧血、喀血を随伴。時に急性呼吸不全や肺線維症を併発。	電撃的発症。時に全身症状を伴う。	慢性 or 亜急性 or 急性発症
PE&検査	聴診清明･低酸素血症 (撥指は稀)･LDH↑ (82%)	BAL：ヘモジデリン含有肺胞Mφ	BAL：泡沫Mφ	LDH↑
画像所見	敷石状 pattern･PAS 染色陽性蛋白の肺胞沈着･炎症細胞や中隔線維化(-)	間質線維化伴うスリガラス状陰影		斑状スリガラス状陰影
治療 / 予後	全肺洗浄 (steroid 無効) 緩徐進行	(時に急性期) steroid 有効	自然寛解稀, steroid 停止で 3 分の 1 が急性再発	感作物質で再発
関連疾患	免疫機能欠損･血液腫瘍			

（注意）敷石状パターン(crazy-paving pattern)CT 所見は肺胞蛋白症で最初に記述された（1958:Dr. Benjamin Castleman ら）。しかし肺胞蛋白症における crazy-paving pattern の PPV は低い。肺胞蛋白症の 5000CT のうち 46 症例のみがこの pattern を示したに過ぎず、ARDS,細菌性肺炎、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎など、肺胞蛋白症よりも高頻度の疾患が crazy-paving pattern の大半を占めることが多いのである。

〇感染/心原性肺水腫/リウマチ疾患及び自己免疫疾患〇

感染の再発は*気管支拡張症*でしばしば見られるが、再三の CT にてその所見が捉えられていないことから否定的。非定型性肺炎の起因菌は*結核*や *Legionella* が一般的であるが、免疫不全患者でない限り再然は起こり難い。*Pneumocystis* による非定型性肺炎は HIV 陽性者で再発しやすく、ステロイド反応性であるが、当患者は HIV 陰性である。*誤嚥性肺炎*は再発し非定型性肺炎症候群に至る事がある。当患者は精神疾患を有しているので、原病、治療薬、自殺企図の薬物過剰内服により意識変容が生じ、誤嚥性肺炎を繰り返すとも考えられるかもしれない。冠動脈疾患の既往がない当患者が*肺水腫*を繰り返したとは考え難いが、CXR 上軽度心拡大を認める為心不全の存在は否定できない。血清検査陰性、肺以外の臓器関与のないことなどからリウマチ性疾患は否定的である。

【診断的手技】ビデオ補助胸腔鏡下肺生検（右中葉及び右下葉上区域）

【病理】末梢気道中心に斑状硬化が認められた。呼吸細気管支は壁の線維化のために変形し、多くの肺胞腔とともに CD1a(Langerhans 細胞 marker)染色陰性の色素沈着性Mφで充満していた。Trichrome 染色で肺胞中隔間質の軽度線維化が見られた。以上の所見は喫煙関連間質性肺炎に一致しており、間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎および DIP の特徴とも重複する。

*＜間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎＞*呼吸細気管支炎は若年喫煙者肺の剖検で最初に記述された。1987 年、Myers らは間質性肺疾患のレントゲンと身体所見を持つ呼吸細気管支炎の 6 名の喫煙者を報告した。これが間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎であり、喫煙関連の間質性肺疾患の一つである。本疾患の基本的特徴は肺胞内のMφの集簇と間質線維化である。全ての現喫煙者と 49%の喫煙歴を有する者は呼吸細気管支炎の組織学的特徴を持ち、症例によっては禁煙後何年間も継続したとする報告がある。喫煙係数(pack×年数)はMφの色素沈着と気管支周囲線維化の程度に相関した。呼吸細気管支炎と間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎とを純組織学的に鑑別することは不可能であると結論づけている。また、間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎に関する総説で、10 例中 4 例は DIP と重なる組織学的特徴を有していたと報告された。間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎と DIP との組織学的鑑別が難しいことから“喫煙関連間質性肺疾患”という名称を提唱している。

【その後】患者はステロイド治療を受け、症状の改善を認め、入院後 8 日目にグループホームへ退院した。しかし nicotine パッチと禁煙 program を受けたにも関わらず、患者は喫煙を継続し、DIP の再然により翌 5 ヵ月で 3 回以上入院し、酸素補給に依存するようになった。Bupropion が追加され、監視下で生活するようになった為、1 年間喫煙の自制をすることに成功した。しかしその後監視の緩いグループホームに戻った為、数か月以内に喫煙を再開し、最近呼吸困難と酸素飽和度の低下を伴う DIP の再然で再入院した。今回の退院後は喫煙の自制を行っている。

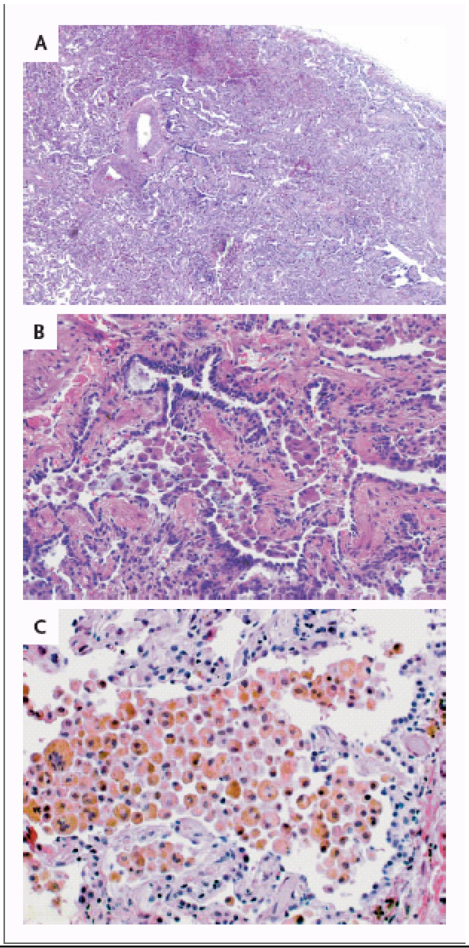
*＜統合失調症患者の喫煙法＞*米国の統合失調患者の 75-85%は喫煙者であり、一般人口の 23%よりはるかに多い。患者の 20-40%は一日に 30 本以上喫煙し、煙草あたりの nicotine 量も多い（これは深吸気によると思われる）。肺疾患による年齢調整死亡率は一般人口より 130%高い。統合失調症者の禁煙指導は難しいが、禁煙指導に際して nicotine が特異的な治療利益をもたらすことを認識することが重要である。なぜなら、統合失調症者は神経性 nicotine 受容体発現と機能の異常があり、nicotine は統合失調症状に関係する感覚経路の欠損を一時的に正常化できるのである。従って、Nicotine は注意力、集中力、錐体外路症状の改善をもたらす。Nicotine 置換療法ないし bupropion による禁煙治療中、統合失調患者は臨床的に安定を保ち、bupropion 治療はまた禁煙中および禁煙後の消極的症状と鬱症状を減少させるようである。また nicotine 置換療法か bupropion と行動療法を通常の抗精神治療薬に加えた患者の 11-19%が半年の禁煙に成功した（コントロール：0-6%）。また clozapine や他の非定型抗精神病薬の方が禁煙に有効であるとも報告されている。また統合失調症患者は喫煙に失敗してきた過去を持つことが多いので、治療には忍耐と継続的な counseling が必要である。実際の禁煙指導は、まず精神症状を安定化し、その後禁煙を開始する。Nicotine-withdrawal 症状とその

時間経過を説明し、8-12 週間支持療法、行動療法に加え薬物療法を行う。First line は Nicotine 置換療法ないし bupropion、second line は clonidine, nortriptyline あるいは Nicotine 置換療法の組み合わせである。禁煙は多くの薬剤の薬物動態を変えるので、用量の調整が必要となる。

*＜喫煙者の肺疾患を見たら・・・・＞*内科医は喫煙者の肺疾患を見ると COPD を想定しがちだが、重度の喫煙者でも臨床的に有意な COPD を呈することはあまりない。注意深く身体所見を取り、呼吸機能検査や画像所見と合わせて COPD と他の喫煙関連疾患を鑑別することを心がけるべきである。

Table 1. Causes of Recurrent Atypical Pneumonia.

- Infection
  - Bronchiectasis
  - Atypical organism
    - Mycobacteria
    - Legionella
    - Pneumocystis
- Cardiogenic pulmonary edema
- Environmental or toxic exposure
  - Hypersensitivity pneumonitis
  - Drugs
  - Acute eosinophilic pneumonia
- Rheumatologic and autoimmune disease
  - Acute lupus pneumonitis
  - Diffuse alveolar hemorrhage
  - Antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis, Goodpasture's syndrome
  - Idiopathic pulmonary hemosiderosis
- Idiopathic disorders
  - Acute interstitial pneumonitis (Hamman–Rich syndrome)
  - Interstitial pulmonary fibrosis with acceleration
  - Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia
  - Respiratory bronchiolitis with interstitial lung disease–desquamative interstitial pneumonitis
  - Pulmonary alveolar proteinosis

Table 2. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases.

Disease	Percentage of Patients Who Are Smokers
Respiratory bronchiolitis with interstitial lung disease	100
Desquamative interstitial pneumonitis	85
Langerhans'-cell histiocytosis	95
Usual interstitial pneumonitis	60
Pulmonary hemosiderosis	40