

Case 12-2006: A 37-Year-Old Man with Hemoptysis and a Pulmonary Infiltrate

(Volume 354: 1729-1737)

【鑑別診断】

この患者は盗汗、喀血、胸の腫瘍の症状が有る。診断への重要な手がかりは患者の history にあるかもしれない。この患者は、中東出身で、内科医であり、喫煙をする。肺疾患の進展について見るのにちょうど良い症例である。

結核

受診時より 12 週間前のツベルクリン反応は陰性であったが、アネルギーが活動性の肺結核でも 25% 見られることが報告されている。この患者は、2002 年の全世界の結核の 7% を占める中東より移住してきたことより、結核のリスクはあると考えられる。外国生まれの人は、the Centers for Disease Control and Prevention に報告されたアメリカ合衆国内の結核の丁度半数以上を占めており、合衆国生まれの人の 9 倍の割合である。マサチューセッツ州では、2003 年に報告された症例の 80% は外国生まれの人で、その中のほとんどの人は合衆国に 1 年から 4 年の間住んでいる人である。

この患者もまた内科医であり、医療従事者として、特にハイリスクの集団を扱っている場合、一般人と比較して結核のリスクが高い状態にある。それ故、合衆国に 10 年間在住しているとはいえ、盗汗と喀血の考えられる原因として結核を考えなければならない。

癌

この患者は年齢が 40 歳より下なので、感染症が癌よりも可能性の高い診断となる。気管支原性癌の患者のうち 50 歳以下は 15% より少ない割合であり、気管支原性癌と診断された人のうち 90% 以上はタバコを吸っている。ある研究では、50 歳以下の肺癌患者の累積喫煙量の中央値は 30 パック/年であった (範囲 3-100)。American Cancer Society によると、男性が癌になる推定確率は、産まれてから 39 歳までは 0.03%、40 歳から 59 歳までは 1.08%、60 歳から 79 歳までは 5.75% であった。それゆえ、この年間 15 パック喫煙する 37 歳の男性の症例では、気管支原性癌は除外できないが、確率は低い。

盗汗の症状が有る 37 歳男性がリンパ腫になる確率は、癌になる確率より高い。American Cancer Society によると、男性が非ホジキンリンパ腫になる確率は産まれてから 39 歳までは 0.14% であり、肺癌になる確率のおよそ 5 倍になる。ホジキンリンパ腫は、ヨーロッパ、北アメリカ、オーストラリアでは、15 歳から 34 歳までの間と 60 歳以上にピークが有る二峰性分布をしている。この患者は一番目のピークより少し年齢が高い。ホジキンリンパ腫の成人のうち 3 分の 1 ままでが熱や盗汗を含んだ、一連の症状を持つ。稀ではあるが、咳と喀血を呈する気管支内ホジキンリンパ腫の患者の報告がある。

一番目の CT 所見からの鑑別診断

この患者は右肺下後葉部に腫瘍様の不透過部があり、空気気管支像を伴ってスリガラス様の不透過部と濃い硬化像がある。場所が右肺下葉の後肺底区であることから誤嚥性肺炎の可能性が考えられる。右主気管支が左に比べて垂直方向にあることから、右肺下葉がよくある場所である。スリガラス様陰影はしばしば炎症によるものであるが、気管支肺胞細胞癌、腺癌、非典型腺腫過形成、リンパ腫、出血でもまた見られる。空気気管支像を伴った硬化像の丸く濃い部分は細菌性肺炎、マイコバクテリウム肺炎、真菌性肺炎である可能性がある。気管支肺胞細胞癌、気管支原性癌、リンパ腫でもまた、空気気管支像を伴った腫瘍様の硬化像として見えることが有る。肺のリンパ腫の患者 31 人を後ろ向きに調査したところ、最も多かった CT 所見は腫瘍、もしくは腫瘍様硬化像で、ほとんどの患者は CT にて二つ以上の異常所見があった。肺の偽リンパ腫もまた CT にて肺の不透過部として見える。

結核の一次感染は、典型的には、リンパ節腫長 (特に右側の傍気管部と肺門部)、肺の実質病変、胸膜浸潤、または、

粟粒病変として起こる。どの葉でも感染する可能性はあるが、感染の多い肺の領域は、中葉、下葉、前上葉区である。硬化像は通常、区単位か葉単位の分布で起こる。右側の方が主であるようである。一次結核の患者のうち 5〜10%において（主に、1歳より小さい子供、10代、T細胞免疫不全症候群）細胞性免疫は一次感染に対して不十分で進行性の一次結核が起こる。これらの症例では、ツベルクリン反応液によるツベルクリン反応は陰性である可能性がある。画像所見の特徴は慢性結核症と同様である。

慢性結核症は初感染結核の再燃の結果生じる。この型の病変は、典型的には肺尖区（S1）か後上葉区（S2）、または上下葉区（S6）にまだらな硬化像、しばしば空洞を伴う。気管支内播種（枝分かれした境界不整な小葉中心がたの結節—いわゆる tree-in-bud appearance）結節、気管支壁肥厚、または、葉の硬化像が起こる。気管支管支樹を巻き込むと、同心性の壁肥厚による気管支狭窄、気管支周囲の軟部組織またはリンパ節腫長による気管支閉塞、気管支結石症が起こる。この患者の病変は下葉に局限しており、再燃性の結核に特徴的ではない。

活動性結核の患者のおよそ 3分の1 は非典型的な症状で起こる。その所見には、下部浸潤性陰影を含み、患者の 1〜7% に報告され、肺門リンパ節が気管支内に破れ、隣の肺へ広がる。下部浸潤性陰影はこれらの症例が気管支内をよく巻き込むことを説明している。下肺野の結核はこの患者のように 40歳以下の患者でよりよく起こる。糖尿病や腎臓病、肝臓病のような慢性疾患は、下肺野に疾患を持っていない患者より、下肺野に疾患を持っている患者でより多く報告されている。このような患者の X線所見は細菌性肺炎やウイルス性肺炎に似ることがあって、スメアか培養では結核と同定することは難しいかもしれない。この患者の所見は、非典型的ではあるものの、肺結核の症状の範囲に有る。

この患者は、年齢と既往歴、CT 所見、癌の可能性、喫煙歴から考えて、右肺下葉の浸潤影の最も考えられる原因は、感染であり、結核である。二番目に考えられるのはリンパ腫であり、三番目に考えられるのは気管支原性癌である。癌の可能性を考えて、主治医は CT ガイド下の経胸針吸引生検をオーダーした。しかし、続く CT で、浸潤影が軽快していることから、癌の可能性は低くなった。

2番目の CT 所見からの鑑別診断

Levofloxacin と metronidazole によって、肺の不透過部が著明に改善したことから、この浸潤影は感染性のもので、市中肺炎、非定型微生物による肺炎か、誤嚥性肺炎によるものと考えられる。しかし、CT 上の浸潤影が寛解し、咳が改善したにも関わらず、この患者は盗汗が止まらず、3ヶ月後、CT 上に右肺下葉に新たな異常が見つかった。

Levofloxacin と metronidazole の 2週間コースはほとんどの市中感染もしくは非定型感染を改善するのに十分である。しかし、levofloxacin や ciprofloxacin、gatifloxacin、moxifloxacin といった fluoroquinolone 系薬はまた、結核菌に対して殺菌作用が有る。Metronidazole は嫌気的条件下において結核菌に対して殺菌作用が有る。両薬は結核の治療に対して有用な補助的作用がある。Quinolone 系薬は細菌の type 2 DNA topoisomerase (DNA gyrase) を標的にしている。これらの酵素の変異は耐性を生む。Fluoroquinolone 単独療法では特に迅速に耐性を生む。もし、結核の診断が疑われたなら、薬を投与することで診断を遅め抵抗を促進するのを防ぐため、肺炎に対して empirical に quinolone による治療を始める前に、診断を確かめるように試みた方がよい。

胸部 CT 上の浸潤影の位置より反復性の誤嚥が疑われるが、逆流や咳の症状のない若い患者には可能性が低い。盗汗や血痰、そして、右肺下葉にある、抗生物質で退縮し同じ領域に再発した腫瘍様浸潤影といった組み合わせは、初感染結核の非定型な所見に一致しており、進行性の初感染結核の診断と考えられる。最初の浸潤影が解消したのは、元の感染に対する細胞性免疫が部分的に成功したことによるものか、levofloxacin による結核の治療が不完全だったことによると考えられる。

この症例において診断を確かめる次のステップは痰を出しマイコバクテリウムのスメアと培養を採ることである。

この症例の CT 所見は最後まで追うべきである。気管支原性癌と結核は、偶然か癌が発生する傷を作ることによって、

しばしば同時に存在する。加えて、癌は被包化された病巣に浸食したり患者の免疫を弱めることで結核の再燃を引き起こす。

サルコイドーシスは盗汗の原因の一つであるが、通常、熱に伴い、咯血はあまりない。

また、浸潤影が解消したのにもかかわらず盗汗が続いたことが、この症例の重要な所見である。もし、主治医が、盗汗が続いたという事実に注意を払わなかったら、最初の浸潤影はいつもの治療で解消してしまったので、診断を容易に間違えてしまった可能性がある。最初、この患者に肺炎の症状はなかったため、気管支肺炎や他の癌の可能性、そして、浸潤影の場所から誤嚥性肺炎を考えた。続く CT 所見で浸潤影が解消したことより癌の診断の可能性は低くなったが、盗汗が続くことが問題となった。最後の CT では誤嚥性肺炎に関しての疑いが生まれ、患者を呼び、誤嚥性肺炎を示唆する情報を引き出そうとした。これが失敗したため、ツベルクリン反応を繰り返すように頼んだ。二日後、20mm の硬結を伴って陽性であった。その翌日は 38mm であった。スメアと培養のため誘発痰のサンプルを得て、4 剤併用療法を始めた。

【臨床的診断】

進行性の初感染結核

【病理学的検討】

最初の喀痰検査標本のスメアでは抗酸菌染色は陰性であった。固形の middlebrook medium と液体の Lowenstein-Jensen medium に培養した。固形培地の培養は 8 週間の間陰性であったが、液体培地は 14 日目に陽性になった。18 日目に液体培地からのスメアの Ziehl-Neelsen 染色にて索を形成した抗酸菌が現れた。この形態学的特徴から *M. tuberculosis* の診断が示唆され、Accuprobe 法を用いた核酸検査では、*M. tuberculosis complex* の細菌の同定がなされた。液体培地の累代培養では *M. tuberculosis* の形態学的特徴を持った一つのタイプのコロニーが現れた。薬剤感受性試験では streptomycin、isoniazid、rifampin、ethambutol、pyrazinamide に対して感受性があった。

分離物は Massachusetts State Laboratory Institute に送られ、*M. tuberculosis* の同定が確認された。また、agar proportion 法により感受性試験が繰り返され、streptomycin、isoniazid、rifampin、ethambutol に加えて、kanamycin、cycloserine、capreomycin、ethionamide、ciprofloxacin に対する感受性が確認された。3 日後の誘発喀痰検査標本では、抗酸菌陰性だったが *M. tuberculosis complex* の培養は陽性であった。

スメアでは陰性であったが、臨床症状から進行性の初感染結核が強く疑われたため、4 剤併用療法が開始された。1 週間後、患者の盗汗は著明に改善し、2 週目までに消失した。2 ヶ月後、スメアも培養も陰性であったため、isoniazid と rifampin による 2 剤併用療法に切り替えた。HIV 検査は陰性であった。治療は 6 ヶ月を予定していたが、患者の希望で 9 ヶ月になった。治療が終わって 6 ヶ月した後の follow-up 検査では、患者は元気で胸部 CT は正常であった。もうクリニックでは follow-up されていない。

患者の結核の周囲への感染はないことが確認された。

最初患者には 3 つの選択肢が示された。経過観察して 6 週間後に CT を撮るか、気管支鏡か、病変の位置を考えて経胸的針生検か、患者は針生検を選択した。この患者の最初の CT のような病変（肺の末梢に存在する 3 cm 以上の巣状腫瘍）では、経皮的針生検は、腫瘍にも、結核や非定型結核のような局所感染にも、高い診断的価値を持つ。

【解剖学的診断】

初感染結核、肺