

**Case 9-2005: A 67-Year-Old Man with Acute Respiratory Failure
(New England Journal of Medicine 2005;352:1238-46)**

【本症例の特徴】

本症例では、健康であった男性が亜急性に呼吸器疾患を発症し、その後劇症化している。急速かつ明らかに呼吸不全が自然軽快したという経過、何らかの環境への曝露、BAL 液の検査結果が鑑別の手がかりとなる。HRCT 上のびまん性に認められる肺結節影も手がかりとなるであろう。

本症例は ARDS の診断基準を満たす。速やかに軽快する ARDS の原因としては、肺水腫・肺出血・急性好酸球性肺炎・非定型肺炎・びまん性実質性肺疾患が挙げられる。

【鑑別診断】

肺水腫

何らかの物質を吸引し、肺に障害を受けたことによる非心原性の肺水腫が鑑別に上がる。過去、実際に hot tub に使用した臭素・臭化水素に関連した間質性肺炎も報告がある。しかし、本症例がもし臭素に関連する肺水腫であれば、1 ヶ月後に撮影した HRCT ではおそらく何の所見も認められないか、または線維化を示唆する非特異的な変化が認められるのみであり、びまん性の centrilobular nodules が出現することはないであろう。よって否定的。

肺出血

明らかな消化管出血がないのに Hct が減少していることは、喀血がなくともびまん性の肺胞出血を疑わせる。びまん性の肺胞出血は出血傾向のある場合や肺毛細管が炎症により障害された場合に起きる。例えばアスペルギルスの感染の場合や、血管炎の場合である。特に後者は centrilobular nodules と関連すると考えられている。しかし、本症例では特に出血素因は明らかになっておらず、知りうる限りでは immunocompetent であるし、血管炎に関しても肺外にそれらしい徴候もない。また BAL 液も血性ではない。さらに HRCT 上、パッチ状のすりガラス状陰影や consolidation といった肺胞出血に特徴的な所見もない。以上より、肺胞出血で本症例を説明することはできないと思われる。

急性好酸球性肺炎

明らかな誘因のない ARDS の鑑別診断には急性好酸球性肺炎を含めるべきである。多くの症例では、本症例の如く、進行性の呼吸不全と自然軽快(ステロイドを使用せずとも)が報告されている。しかし、本症例の HRCT では典型的な random pattern のすりガラス状陰影は認めず、しかも BAL 液に好酸球は 1%しか認めない。よって否定的である。

<非定型肺炎>

他院での検査時、末梢血の白血球増多と左方移動が認められ、CXR の所見も含めて市中肺炎が疑われる。前医でも非定型の市中肺炎を疑われている。病原微生物としては Table 2 のようなものが挙げられる。

ウイルス性肺炎

鼻づまりや初回入院前の一連の非特異的の症状は、ウイルス感染を疑わせる。また、ウイルス性細気管支炎では centrilobular nodules の像を呈する。しかし、そうであ

Table 2. Some Atypical Community-Acquired Pneumonias.

Viral
Varicella
Respiratory syncytial virus
Influenza A, B
Parainfluenza
Adenovirus
Severe acute respiratory syndrome
Bacterial
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Legionella</i> species
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>C. psittaci</i>
Fungal
<i>Histoplasma capsulatum</i>

れば少なくともある程度細葉の病変は認められるはずであるし、HRCT では tree-in-bud (分枝様) pattern が認められるはずである。さらに抗原検査も陰性であるし、呼吸不全がこのように速やかに改善するのも非典型的である。SARS に関しても病歴上・疫学上否定的である。以上よりウイルス性肺炎は否定的である。

非定型細菌性肺炎

本症例は、非定型の細菌による市中肺炎に対する中途半端な抗生剤治療の結果、として説明できるだろうか？外来患者の 1/3 以上で非定型細菌による肺炎が見られる。しかし、痰や BAL 液の培養は陰性であること、マイコプラズマやクラミジアに対する PCR は陰性であることから否定的ではある。が、鳥の糞への曝露という病歴は、本症例がオウム病である可能性を示唆している。また、*Chlamydia psittaci* に対する PCR は *Chlamydia pneumoniae* に対するものより感度が低く、陰性だからといって存在を否定できるわけではない。しかし、野鳥からオウム病が感染することは珍しく、感染しても自然軽快は望めない。よってこれも否定的である。

急性真菌性肺炎

Primary histoplasma pneumonia (ヒストプラズマ症) は、閉ざされた空間で鳥やコウモリの糞と濃厚に接触すれば immunocompetent であっても起こりうる。本症は高熱・頭痛・咳・悪寒・胸膜痛といった症状が曝露の数日後～数週間後におきる。しかも大抵は 2～3 週間で自然軽快する。しかしマサチューセッツではヒストプラズマは流行していない。さらに、工事をした屋根裏部屋はよく換気されており、鳥の巣箱も屋外にあった。真菌に対する血清学的検査も陰性であったし、尿の抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体も陰性、BAL 液の真菌染色も陰性であった。しかもステロイドや抗真菌薬を使わずに劇症の状態から回復したという経過は、ヒストプラズマ症としても、あるいは blastomycosis (ブラストミセス症)・coccidioidomycosis (コクシジオイデス症) としても、あまりにも速すぎる。

<びまん性実質性肺疾患>

びまん性実質性肺疾患の分類は Table 3 の通りである。患者の服薬はびまん性実質性肺疾患の誘因とはならなさそうであるし、未診断の膠原病の肺外病変もなさそうである。病歴上、じん肺も否定的であるし、じん肺の典型的なすりガラス状陰影や consolidation も HRCT では認められない。

1. 特発性間質性肺炎

急性間質性肺炎 Acute interstitial pneumonitis (AIP)

このタイプは劇症化しうるが、数日間での自然軽快は起こらない。

呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RB-ILD)、剥離性間質性肺炎 Desquamative interstitial pneumonitis (DIP)

RB-ILD は小葉中心性のすりガラス状陰影を呈し、本症例の HRCT で見られるような、高度膨張した部位がとびとびになっている像を呈する。しかし、RB-ILD とその類縁疾患の DIP は、この症例に関してはきわめて考えにくい。

通常型間質性肺炎 Usual interstitial pneumonia (UIP)

両側肺底部の honeycombing・線維化と上部の不規則陰影分布が特徴的だが本症例の所見とは一致しない。

Table 3. Diffuse Parenchymal Lung Diseases.

Known causes
Drugs
Connective-tissue disease
Pneumoconioses
Idiopathic interstitial pneumonias
Acute interstitial pneumonitis
Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease or desquamative interstitial pneumonitis
Usual interstitial pneumonia
Nonspecific interstitial pneumonitis
Lymphocytic interstitial pneumonitis
Cryptogenic organizing pneumonia
Granulomatous diseases
Sarcoidosis
Langerhans'-cell histiocytosis
Hypersensitivity pneumonia

非特異的間質性肺炎 Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)

UIP に似るが線維化は UIP より少なく、予後も良好である。こちら本症例の所見とは一致しない。

リンパ球性間質性肺炎 Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP)

画像所見は本症例に似ており、BAL 液ではリンパ球増多が認められる。しかし、多くの場合では膠原病が基礎疾患としてあるか、あるいは免疫不全状態で起きる。さらに、LIP は自然軽快しない。

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) (Cryptogenic organizing pneumonia (COP) あるいは感染や膠原病に伴う非特異的な反応)

本症例のように再発しうる。しかし、やはり自然軽快は通常ない。

したがって、特発性間質性肺炎では本症例を説明することはできない。

2. 肉芽腫性肺疾患

肺サルコイドーシス

肺門部リンパ節・縦隔リンパ節腫大、上葉の間質の変化、線維化、頻度は少なくなるが肺実質の結節や劇症型の血管炎が特徴的である。HRCT 上、centrilobular nodules よりリンパ節周囲の結節像が一般的である。しかし、血管炎は自然軽快しない。

ランゲルハンス組織球症

上葉を中心としたびまん性の肺疾患である。喫煙者、あるいは過去に喫煙歴のある者に多い。本症例のような加速的な進行は極めてまれで、ランゲルハンス組織球症に特徴的な嚢胞性病変が HRCT で認められていない。

過敏性肺臓炎

ARDS の自然軽快と、何らかの環境への曝露後の再発は、過敏性肺臓炎を強く示唆する。過敏性肺臓炎は吸入物に対する肉芽腫性の免疫反応である。非喫煙者でかなり一般的であり、咳嗽・息切れが曝露後 4~6 時間で起こる。身体所見としては音が聴取され、まれに喘鳴も聴取される。曝露がなくなってから数時間~数日で症状は落ち着く。とりわけ顕著な特徴として、曝露により再発することが挙げられるが、慢性的な曝露により症状の消長は失われることがある。

胸部 X 線上、急性過敏性肺臓炎はすぐに消える小結節性の間質影を下部・中部肺野に認める。亜急性・慢性の場合はこれが上肺野にも拡大する。HRCT では、すりガラス陰影を伴ったびまん性の小葉中心性の小結節、及び線維性の変化が軽度あるいは存在しない限局性の air trapping が特徴的である。急性の曝露の場合、HRCT の所見が完全に正常化するのに数週間を要する。

血液検査では IgG の増加が見られることがあるが、陽性所見は単に抗原への曝露を反映したものであり、standard antigen panel の陰性所見は役に立たない。

BAL 液の検査所見では 30%以上のリンパ球が含まれているという特徴がある。フローサイトメトリーでは CD4+・CD8+比が正常の T 細胞が認められる(これでサルコイドーシスと鑑別できる)。

典型的な病理所見としては、形成の不十分な非乾酪性肉芽腫と、単核球性の炎症が気管支周囲に分布している像が挙げられる。

以上より、過敏性肺臓炎で本症例をよく説明できる。問題となった抗原は不明であるが、hot tub に浸かった後の再発ということ考えると、"hot-tub lung"の存在が示唆される。

"Hot-tub lung"は、水によく混入している *Mycobacterium avium* complex の吸引による過敏性肺臓炎である。臭素は蒸気圧が低いために良く用いられているが、反応性が高く、*M. avium-intracellulare* と共に抗原となりうる。*M. avium* が肺の分泌物から培養されることもあり、感染症か過敏性肺臓炎かで議論になるが、現在では、感染に特徴的な tree-in-bud pattern が認められないこと、抗生剤を使用せず速やかに軽快することから、ほとんどの文献では過敏性肺臓炎であると見ている。

したがって、本症例は、immunocompetent な非喫煙者に発症し、当初亜急性でその後劇症化し、自

然軽快した後に hot tub への曝露後再燃するという経過をたどった *M. avium* 感染による過敏性肺臓炎と考えられる。また BAL 液のリンパ球増多、CT 上の小葉中心性結節影を伴っていた。

【臨床的診断】

M. avium complex 感染による過敏性肺臓炎 (Hot-tub lung)

【病理学的考察】

BAL 液のマイコバクテリア培養は陽性であった。また、核酸の hybridization により *M. avium-intracellulare complex* を検出した。

なお、本症例では施行されていないが、過去に行われた生検の報告によれば、細気管支中心性の肉芽腫が、過敏性肺臓炎として予想されるもの(典型的には poorly formed な肉芽腫)よりも明確に認められたほか、抗酸菌が巨細胞の中に認められている。過去の例では *M. avium-intracellulare complex* が肺と hot tub の水から培養されている。

【その後の経過】

症状は軽快したのち、再発はなかった。Hot tub の使用を避けるよう指導し、患者はそれに従った。既に hot tub は排水したとのことである。さらなる検索を痰検体に対し行ったが、抗酸菌は検出されず、マイコバクテリアの培養も陰性であった。入院 2 ヶ月後の胸部 CT では、実質の異常影は正常化していた。

【解剖学的診断】

M. avium complex 感染による過敏性肺臓炎 (Hot-tub lung)