

Case 37-2015:

A 76-Year-Old Man with Fevers, Leukopenia, and Pulmonary Infiltrates

(*N Engl J Med* 2015;373:2162-72)

【鑑別診断】

◇ 悪性腫瘍

- 体重減少と咯血を伴うので考慮すべき。
- 胸部 CT ですりガラス状陰影を呈する腫瘍性の疾患…異型腺腫様過形成、上皮内腺癌、リンパ管性癌腫症など
- 肉芽腫が見られる腫瘍性の疾患…原発性肺リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫
- しかしどれも本症例の画像所見に一致しないため、悪性腫瘍は考えにくい。

◇ 炎症性・特発性疾患

➤ 血管炎と肺胞出血

- 咯血とすりガラス状陰影は肺血管炎と肺胞出血の結果として起こり得る。
- 多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症のような肺血管炎では、肺の肉芽腫性炎症を生じるが、典型的には乾酪性である。
- 肺胞出血は Goodpasture 症候群や膠原病で起こるが、肉芽腫はみられない。
- 本症例では気管支鏡検査で肺胞出血が除外された。腎病変なし、ANCA・抗核抗体・リウマトイド因子・抗 GBM 抗体陰性→血管炎と肺胞出血は除外できる

➤ 特発性間質性肺炎

- 特発性間質性肺炎の患者には呼吸器症状とすりガラス状陰影がよく見られる。
- 特発性間質性肺炎の中でリンパ性間質性肺炎だけが肉芽腫を呈する。
- リンパ性間質性肺炎は免疫の障害がある患者によくみられる (Sjögren、低ガンマグロブリン血症、HIV など)。本患者は IgG と IgM が軽度低下しており、HIV テストは陰性だった。
- リンパ性間質性肺炎の症状は潜行性でしばしば空咳を伴う呼吸困難が主症状。全身症状も 1/3 の患者にみられるが、咯血は稀。本患者は呼吸困難を呈していない。→リンパ性間質性肺炎はなさそう。

◇ サルコイドーシス

- 全身性の肉芽腫性病変であり、90%以上に肺病変がみられる。
- 本症例の症状はサルコイドーシスに一致するものがある。(サルコイドーシスの症状は倦怠感、発熱、食思不振、体重減少、咳、呼吸困難、胸痛、咯血)
- 発症年齢としては非典型的 (サルコイドーシスの発症好発年齢は米国では 20~50 代、日本では 20 歳代と 40~50 歳代の 2 峰。)胸部 X 線所見も非典型的。
- しかし米国においてサルコイドーシスは肉芽腫の非感染性原因としてトップであり、考慮する必要はあるが、診断は除外診断である。
- 本症例では、サルコイドーシスの 1st line の治療であるステロイド (効果は明確でないが) によって増悪したことにより、サルコイドーシスは考えにくい。

◇ 感染

- 肉芽腫性炎症がみられたことより、典型的な細菌性・ウイルス性肺炎には一致しない。気管支肺胞洗浄液陰性、イ

ンフルエンザ・CMV 陰性。

- 本患者は高齢、糖尿病、癌既往（最近）より、軽度免疫低下していると考えられ、肺肉芽腫も呈しているため、真菌・抗酸菌感染は念頭に置くべき。
- ニューモシスチス・イロベチイの明らかなリスクファクターなし。
- 発熱、寝汗、体重減少、咯血を伴う咳のある患者では、常に非定型性抗酸菌感染と結核は考慮すべき。

#### ◇ 暴露

- 本患者には、本症例と類似した症状を示すような薬剤、職業的暴露歴はない。

#### ➤ 過敏性肺炎

・**病因**：カビ（真菌）や動物性蛋白質などの有機物、あるいは化学物質などを繰り返し吸入しているうちに肺が過剰反応を示すようになり（感作される）、その後と同じ抗原を吸入すると特異抗体や感作 T リンパ球による免疫反応により肺胞にアレルギー性の炎症が生じる。III型・IV型アレルギーが関与している。

・**症状**：抗原に暴露されると強い炎症が生じ、発熱や咳、呼吸困難感、だるさなどの症状があらわれる。抗原の多くは患者の自宅や職場に潜んでいるため、その環境から離れると症状が軽快・消失し、再びその環境に戻ると悪化する。このような状態が続くと肺に線維化が生じ、抗原にさらされていなくても常に咳や呼吸困難を生じるようになる。

・**検査、診断**：胸部 X 線、胸部 CT ですりガラス状陰影。胸部 CT で小葉中心性の小粒状影。血液検査で特定の抗原に対する抗体の有無を調べる。肺生検で気管支周囲に炎症細胞浸潤と粗な非乾酪性肉芽腫を認める。

診断基準で重要なのは抗原への暴露歴、症状・画像所見が一致すること、気管支肺胞洗浄でリンパ球増加、吸入誘発試験陽性、肺生検で poorly-formed な非乾酪性肉芽腫または単核細胞の浸潤がみられること。

・**治療**：過敏性肺炎の主な治療法は原因抗原の除去。重症例では全身グルココルチコイド療法が必要になることもあるとされる。

#### ・日本によくみられる過敏性肺炎：

- 1) 夏型過敏性肺炎：夏季に好発。風通しや日当たりが悪く湿気の多い古い家屋を好むトリコスポロンが抗原。
- 2) 農夫肺：北海道や岩手県などの酪農家にみられ、干し草のなかの好熱性放線菌というカビが抗原。
- 3) 換気装置肺炎（空調肺、加湿器肺）：清掃を怠ったエアコン（空調）や加湿器に生じたカビ類の吸入で発症。
- 4) 鳥飼病：抗原は鳥類の排泄物に含まれる蛋白質といわれている。
- 5) 職業性の過敏性肺炎：キノコ栽培業者がキノコの胞子を吸入、ポリウレタンの原料であるイソシアネートを吸入  
米国でもほぼ同様に Farmer's lung、Bird fancier's lung、Humidifier lung、Hot-tub lung など。

- 本患者では鶏（過敏性肺炎の原因として知られている）への暴露がある。
- 発熱、倦怠感、体重減少、咳が亜急性過敏性肺炎の診断と一致するが、咯血はあまり見られない。
- 過敏性肺炎の潜在的な抗原に対するパネル検査は陰性だった。この試験が陽性だと診断確定に役立つが、陰性でも除外はできない。
- 本患者は過敏性肺炎の empiric therapy としてメチルプレドニゾロン 1g/day を 3 日間、続けて高用量プレドニゾロンを投与されたが、症状は悪化した。
- そのため、肺生検が施行された。

#### 【病理学的検査】

前医で施行された肺生検結果（Fig.3）。細気管支周囲の間質と肺胞間壁に広範な肉芽腫性炎症が見られた。軽度の線維化、多数の組織球性巨細胞が存在。壊死は存在しなかった。細気管支周囲に分布することと肉芽腫性であることが亜急性過敏性肺炎を示唆する。病理学的所見はサルコイドー

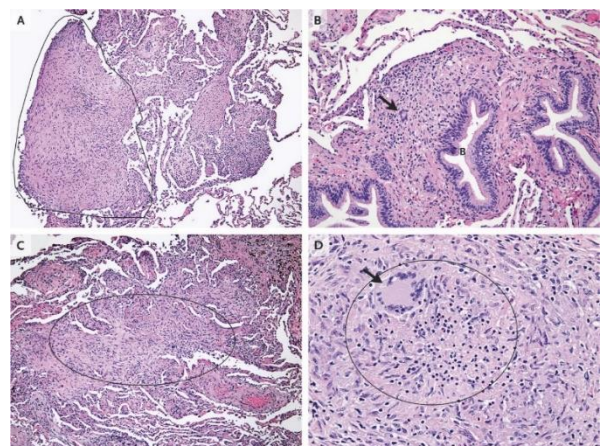


Fig.3

シス、誤嚥、活動性炎症に典型的なものではない。

病理学的検査でみられた肉芽腫のタイプと分布によって、鑑別診断として過敏性肺炎と感染が残りました！

### 【再び鑑別診断】

#### ◇ 過敏性肺炎

- 過敏性肺炎の典型的な組織学的所見は、散在する小さい、poorly-formed な非壊死性肉芽腫を伴う顕著な慢性間質性炎症（細気管支を中心とする可能性あり）である。
- エアロゾル状の *Mycobacterium avium* などの非結核性抗酸菌を吸入することにより生じる過敏性肺炎に類似の病像を呈する疾患（通称 Hot-tub lung）は、well-formed な大きい肉芽腫を生じる。
- 過敏性肺炎でも Hot-tub lung でも、肉芽腫は気道の周囲と気腔に見られる。
- 組織学的所見は一致するが、グルココルチコイド療法で悪化したところが一致しない。

#### ◇ 感染

##### ➤ 真菌感染

- クリプトコッカス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、プラストミセスなど
- 本患者の症状は、免疫システムで適切に抑えられない播種性あるいは進行性感染症に最も一致する。そのようなタイプの真菌感染では、肉芽腫形成はまれ。→真菌感染はなさそう

##### ➤ 抗酸菌感染

- 非結核性抗酸菌
  - もともと肺病変がなくても、高齢者で感染症が起こり得る。
  - 症状は咳、倦怠感、たまに咯血だが、結核性抗酸菌感染より軽く、発熱と体重減少も結核性抗酸菌感染に比し稀。
  - X線所見は多岐に渡るが、浸潤の他にも上葉の空洞、結節、tree-in-bud（木の芽サイン）陰影、気管支拡張領域を含む。→これらの所見はみられなかった
- 結核性
  - 結核は *M. tuberculosis*（ヒト型結核菌）、*M. bovis*（ウシ型結核菌）、*M. Africanum* で起こる。
  - ヒト型結核菌が最も一般的に結核を起こす。ヒト型結核菌は一次結核、潜在性感染、二次結核を起こしうる。潜在性感染の再活性化が HIV 陰性の成人の結核の 90% を占め、典型的に上葉（S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>）と下葉上方（S<sup>6</sup>）に好発する。中・下葉の浸潤、胸水などもみられる。本患者でもこれらの所見がみられた。
  - ヒト型結核菌の血行性播種は珍しい。
  - 50%以上の播種性結核の患者は肺症状がある。腹痛や下痢などの消化器症状もよくみられる（本患者でも下痢があった）。播種性結核の患者さんの 10~30%に結核性髄膜炎が見られる。本患者では経過の終盤に精神症状を来したが、腰椎穿刺、CT、MRI の結果は特記すべき点はなかった。
  - 汎血球減少がみられたら、骨髄病変を疑うべきである。
  - 大部分の患者は ALP が上昇し（本患者でも当初見られた）、約半数でアミノトランスフェラーゼの軽度上昇がみられる（本患者でも当初見られた）。
  - ツベルクリンに対するアネルギー（免疫不応答）は播種性結核の患者の半数以上に見られる。そのため、ツベルクリン皮内試験で陰性でも播種性結核を否定できない。同様にインターフェロングamma遊離試験で陰性でも、活動性結核の可能性を否定しきれない。
  - 本患者は膀胱の移行上皮癌に対して入院 7 か月前に BCG 療法を終えている。
  - BCG はウシ型結核菌の弱毒生菌製剤であり、表在性膀胱癌の治療に広く用いられている。
  - BCG 療法の全身的合併症は珍しく、1%未満の患者にしか起こらない。

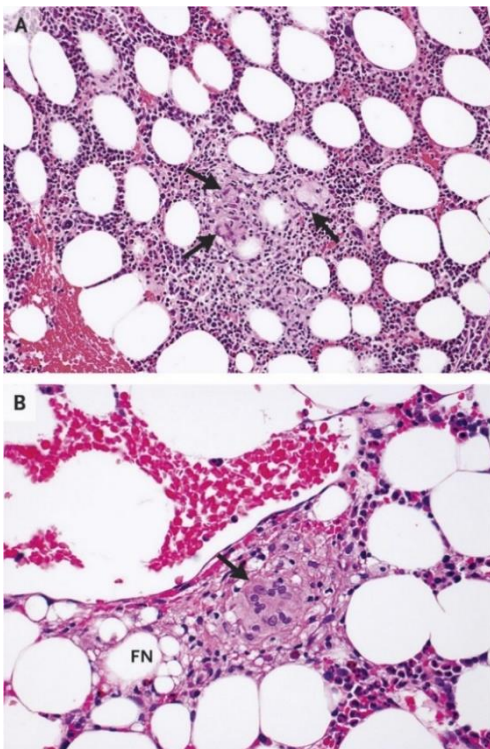
- BCG 療法の肺合併症は、両側間質性肺炎と非壊死性肉芽腫がある。原因微生物なしの肉芽腫性反応（過敏性肺炎を呈すると考えられる）と活動性の炎症が報告されている。BCG 療法から何年間もたってから感染症が起こるといふ報告がある。
- ヒト型結核菌とウシ型結核菌による結核は臨床的にも X 線所見からも区別できない。
- 本患者では、BCG 療法を受けていたということもあり、ウシ型結核菌感染を考慮に入れなければいけない。

【臨床診断】 非結核性抗酸菌感染による可能性のある過敏性肺炎

過敏性肺炎が最も可能性の高い診断とされましたが、なんと、その後…

#### 【治療方針と転機】

10 日間の入院中発熱したままだった。退院時、培養は陰性のままだった。不明熱の診断のための検査の一環として施行された PET では肺にびまん性集積が見られた。この時点では過敏性肺炎が最も可能性の高い診断だと考えられていた。患者は経口グルココルチコイドを処方されて退院し、外来でフォローアップされることとなった。退院後も発熱は続き、入院約 2 ヶ月後、尿培養、喀痰培養でウシ型結核菌 (BCG 型) が明らかになった。患者はイソニアジド、リファンピシン、エタンブトールのレジメンを投与され、熱は下がった。グルココルチコイドは漸減された。



#### 【病理所見】

培養がウシ型結核菌陽性となった時点で、前医にお願いして染色されていない肺切片を提供してもらい、抗酸菌を見ようと 6 スライドで試したが、抗酸菌は見られなかった。患者によると、加湿器やサウナからのエアロゾル化した非定型性抗酸菌への暴露はないとのことだった。喀痰培養では原因菌が生えたが、過敏性肺炎、感染、あるいはこれらの両方があるのかの確証は得られなかった。

抗酸菌の播種を更に評価するために、骨髄の針生検が施行された。骨髄に数個の肉芽腫と脂肪内に数個の小さい、散在する組織球の集簇が見られた (Fig. 4)。この標本の抗酸染色では抗酸菌は見られなかった。

BCG 療法の全身的な合併症として、無菌性肉芽腫性炎症と、生存可能な微生物が同定される活動性炎症とが報告されている。本患者がウシ型結核菌に感染していたことは明白だが、おそらくウシ型結核菌に対する広範な過敏性反応も起こしていたと考えられる。

播種の割合は 1%未満であるから、BCG 療法を受けた患者が潜在性ウシ型結核菌感染を起こす可能性は殆どないと考えられている。したがって、特別な予防策は推奨されない。

#### 【最終診断】

Fig.4

播種性ウシ型結核菌感染症

【まとめ】 肺肉芽腫を呈する疾患の鑑別、過敏性肺炎、BCG 療法の副作用としての播種性ウシ型結核菌感染症

#### 【参考資料】

American Lung Association ホームページ < <http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/hypersensitivity-pneumonitis/symptoms-causes-risks.html> > (9月6日アクセス)

ハリソン内科学第4版

NIH ホームページ < <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sarc/atrisk> > (9月6日アクセス)

日本呼吸器学会ホームページ < [http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content\\_id=16](http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=16) > (9月6日アクセス)

UpToDate: Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) (9月6日アクセス)