

Case 35-2010:**A 56-Year-Old Man with Cough, Hypoxemia, and Rash***(N Engl J Med 2010; 363(21):2046-54)***【鑑別診断】**

1. 肺の多発浸潤影を来す疾患

Table 2 に代表的な肺多発浸潤影の鑑別診断を示した。

Table 2. Differential Diagnosis of Multifocal Pulmonary Infiltrates.
Infectious
Bacterial pneumonia
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia
Fungi
Endemic mycoses
Aspergillosis
Tuberculosis
Parasites
Simple eosinophilic pneumonia (caused by ascaris, strongyloides, paragonimus, or trichinella)
Tropical eosinophilic pneumonia (e.g., filariasis)
Neoplastic
Lymphoma
Bronchoalveolar-cell carcinoma
Inflammatory or allergic
Drug reactions
Acute eosinophilic pneumonia
Chronic eosinophilic pneumonia
Churg–Strauss syndrome
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia
Sarcoidosis
Allergic bronchopulmonary aspergillosis

本症例では好酸球が増加 (2500-3500/ μ l) していることから、鑑別をさらに絞り込むことができる。

- ◇ 細菌性肺炎、ウイルス性肺炎：多発浸潤影を来す疾患として頻度は高いが eosinophilia を来さない。
 - 薬剤性 eosinophilia の可能性：NSAIDs, nitrofurantoin, sulfonamide, penicillin などは肺の浸潤影と eosinophilia を来すことがあるが、いずれもこの患者の服薬歴には該当しない。
- ◇ ニューモシチス肺炎、侵襲性アスペルギルス症：eosinophilia は稀。また本症例では β -D グルカン陰性。
- ◇ Bronchioalveolar carcinoma：eosinophilia との関連は知られていない。
- ◇ リンパ腫：ホジキンリンパ腫は eosinophilia を来すことがあるが、肺には通常浸潤しない。肺の非ホジキンリンパ腫と eosinophilia の関連は知られていない。

2. 好酸球が肺に浸潤する疾患

◇ 慢性好酸球性肺炎

発熱、寝汗、体重減少、乾性咳嗽を伴う。結核と類似した臨床経過を示すが、画像上は末梢優位の浸潤影（“photographic negative of pulmonary edema”）が特徴。

◇ 急性好酸球性肺炎

発熱、呼吸困難、両側浸潤影を伴う。肺胞気管支洗浄では好酸球増多を認めるが、末梢血での eosinophilia は見られないのが特徴。喫煙開始後に発症することがある。

◇ 単純好酸球性肺炎（Löffler 症候群）

症状は無症状～微熱・軽度咳嗽程度であり、一過性・移動性の浸潤影および末梢血での eosinophilia を来す。原因として、寄生虫感染や薬剤（例：ペニシリン）など。通常、経過観察のみで 5-10 日で軽快する。

◇ サルコイドーシス

画像所見（肺門リンパ節腫脹、肺浸潤影）は合致、eosinophilia もしばしばみられるが、本症例ほど増加することは珍しい。また、慢性の経過をたどることが多い点も合致しない。

◇ 特発性好酸球増加症候群

① 6 カ月以上続く好酸球増加（ $1,500/\mu\text{l}$ 以上）②臓器障害（心臓、肺、消化器など）③他疾患の除外、により診断される。本症例は①の持続期間をみたさない。

◇ Churg-Strauss 症候群（好酸球性肉芽腫性血管炎）

気管支喘息が必発し、アレルギー性鼻炎・慢性副鼻腔炎を合併することも多い。また、肺外症状として >70% で多発性単神経炎が見られる。通常、著しい eosinophilia（好酸球 $5000-2000/\mu\text{l}$ 、IgE > 1000IU/ml ）を呈する。本症例はこれらの特徴にいずれも合致しない。

◇ アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

喘息・嚢胞性繊維症を基礎疾患に持つことが一般的であり、IgE 上昇の程度も本症例より激しい。

3. Eosinophilia と関連する呼吸器感染症

◇ 結核

eosinophilia の頻度は 6-10% と報告されているが、特に発展途上国では eosinophilia がよくみられる（寄生虫感染の頻度の違い？）ことが背景にある可能性もある。本症例では、発症様式や体重減少がないこと、さらに低酸素血症を来していることから考えにくい。

◇ 蠕虫感染

カリブ海沿岸地域に住んでいたことから、蠕虫（特に線虫）感染のリスクが考えられる。寄生虫疾患に対して好酸球が反応すると高 IgE 血症を来し、また肺に侵入した場合、浸潤影を生じうる。

➤ 単純好酸球性肺炎

➤ 熱帯性肺好酸球症（Tropical pulmonary eosinophilia: TPE）

Wuchereria bancrofti や *Brugia malayi*, *Brugia timori* による。これらの病原体はリンパ系に寄生するフィラリアであり、他に象皮病を引き起こすことでも知られている。南アジア・サハラ以南のアフリカで主にみられる。乾性咳嗽や喘息様の症状を慢性に発症し、しばしば夜間に増悪する。IgE は著増 (> 1000IU/mL) していることが多い。本症例では発症様式・渡航歴・検査所見ともに否定的である。

➤ 糞線虫症

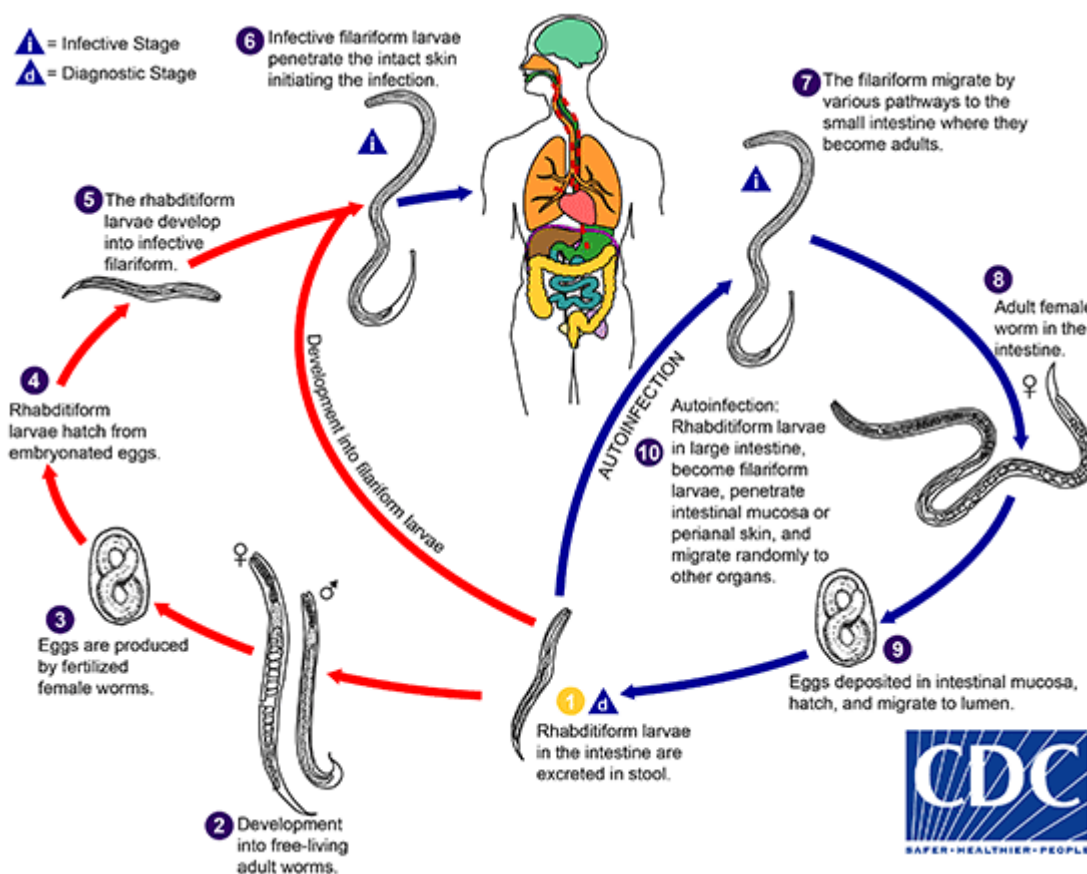
Strongyloides stercoralis による。熱帯・亜熱帯地域に分布し、米国内ではアパラチア地域が流行地として知られる。

Strongyloides は複雑な生活環を持つ。まず、フィラリア型幼虫が経皮的に侵入することで感染が成立する。その後、血行性に肺に到達した幼虫は肺胞に侵入、気管を上行し嚥下され腸管（十二指腸～空

腸)で成熟する。成虫は腸管内で産卵し、ラブジチス型幼虫が孵化する。このラブジチス型幼虫はフィラリア型幼虫に変化し、腸壁から体内に再侵入する(自家感染)ことができる。したがって *Strongyloides* はヒト体内で生活環を完結させることができ、その結果感染は何十年も持続しうる。

糞線虫症は健常者ではほとんどの場合無症状であり、発症する場合でも慢性(～年単位)・軽度の消化器・皮膚・肺症状にとどまる。しかし、細胞性免疫不全者(副腎皮質ステロイド・HIV感染・HTLV感染・臓器移植後の免疫抑制など)では **hyperinfection syndrome** により致命的となりうるため注意が必要である。Hyperinfection syndrome は自家感染のサイクルの過剰な回転により、フィラリア型幼虫が全身に播種されて引き起こされる。症状は消化器症状(イレウス・消化管出血・吸収不良症候群など)や呼吸器症状(呼吸困難、喀血、呼吸不全、胸部X線での浸潤影など)が中心だが、通常的生活環には含まれない臓器(中枢神経系、肝臓、心臓、内分泌系)が侵され敗血症性ショックに至ることもある。

本症例では免疫不全を来す背景がないこと・流行地への渡航歴もないことから考えにくい。



◇ アメリカ合衆国南西部における感染症

患者はアリゾナ州に最近旅行しており、さらに砂漠・山地での乗馬や牛の追い込みを長時間していたことから、大量の塵芥を吸引していると考えられる。この地域に流行する感染症の関与が疑われる。

➤ Q熱

Coxiella burnetii による。家畜(牛・ヤギ・羊など)の羊水を含む飛沫の吸入や、加熱殺菌されていない牛乳の摂取を通じて感染する。多彩な臨床症状を呈しうる疾患であり、インフルエンザ様の症状(発熱・疲労感・頭痛・筋肉痛など)や、乾性咳嗽と発熱を伴う肺炎を来すこともある。**肝炎**がしばしば見られ、**肝酵素上昇**はほぼ必発である。**Eosinophilia**との関連は知られていない。

➤ ハンタウイルス肺症候群

ハンタウイルス属による。米国内での報告のほとんどは”Four Corners region”(コロラド州、ニューメキシコ州、アリゾナ州、ユタ州が接する地域)からである。自然宿主は齧歯類。咳、発熱、筋肉痛といった感冒様症状で発症し、急速に進行し肺水腫を伴う呼吸困難を来す。**血小板減少**が特徴的所見。

➤ コクシジオイデス症

二形性真菌の *Coccidioides immitis* による。*Coccidioides* は米国南西部および中央・南アフリカの砂漠地域中の一部に見られる風土病である。特に、米国内での発生は 66%がアリゾナ州、31%がカリフォルニア州 で報告されている。*Coccidioides* は土壤中に生息しており、強風などでまき上げられた分節型分生子の吸入によりヒトに感染する。暴露リスクは雨季の直後の乾季で高く、アリゾナ州では 5-7月と10-12月上旬 が発症のピークである。

臨床症状はおよそ半数が無症状～軽微であると考えられている。症状を有する患者のうち、発症様式として最も頻度が高いのは市中肺炎であり、暴露の 7-21 日後 に発症する。頻度の高い症状としては、胸痛 (73%)、咳 (64%)、発熱 (61%)、疲労感 (59%) が知られている。また、皮疹 (結節性紅斑・多形性紅斑など) がおよそ半数の患者で見られるほか、関節痛(「砂漠リウマチ」)も見られることがある。検査所見として、ESR 上昇、WBC 軽度上昇などがしばしば見られるが非特異的である。eosinophilia は約 25%に見られる。画像所見として、一側性 or 両側性の浸潤影や肺門リンパ節腫脹が見られることがあるほか、進展例では空洞影や結節が 4-8%の患者に見られる。

以上を踏まえると、本症例における発症様式・症状・検査所見・画像所見はすべてコクシジオイデス症として矛盾しないものであり、10 月にアリゾナ州の砂漠地域で乗馬をしたという旅行歴も本症の暴露リスク因子として典型的である。

【臨床診断】 コクシジオイデス症

【病理検査】

- ◇ コクシジオイデス抗体価 (発症から 15 日後) : IgM 型抗体 **陽性**、IgG 型抗体陰性。急性コクシジオイデス症初期の所見として合致。
- ◇ グラム塗抹染色、真菌 wet mount、喀痰の細菌・真菌培養 (フルコナゾール開始前) : no growth
- ◇ 真菌血液培養 (フルコナゾール開始 1 日目) : negative
- ◇ 尿中コクシジオイデス、ヒストプラズマ、ブラストマイセス抗原 : 陰性
- ◇ 血中 β -D-グルカン、ガラクトマンナン : 陰性

塗抹標本・培養検査・尿中抗原は (特に軽症例では) 感度が低いため、抗体反応が有用!

- ◇ 左脇腹の皮疹からの生検 :

海綿化を伴う空腔性界面皮膚炎および表層血管周囲リンパ球・好酸球浸潤を認め、コクシジオイデス感染に対する免疫反応として矛盾しない所見だった。PAS 染色・鍍銀染色ではいずれも病原体を認めなかった。

【病理診断】 コクシジオイデス症

【入院後経過】 入院後患者は市中肺炎疑いで levofloxacin により治療開始された。コクシジオイデス症が疑われたため fluconazole 800mg/day が開始され、低酸素血症・息切れ・咳は速やかに改善した。入院後 5 日で患者は退院した。退院後の処方薬は fluconazole 400mg/day を 12 ヶ月とした。退院後 1 カ月で好中球数は正常範囲に戻り、患者は仕事に復帰した。肺の浸潤影はなかなか改善せず、1cm 大の空洞が右肺上葉に残った。抗コクシジオイデス IgG 抗体は再検査でも検出されなかった。治療終了から 6 か月後、患者は完全に健康であった。