

# 症例検討

## 間質性肺炎合併 RA 患者で空洞形成を来した症例

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

末松 栄一

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 患者は間質性肺炎を始め、呼吸器疾患を合併することが多い。その中でも空洞形成を来した場合、確定診断ならびに治療方針の判断に苦慮することがある。今回経過中に肺の空洞病変を認めた RA 症例を経験したので経過を含めて報告する。

### 症例 1

患者 60歳代、女性

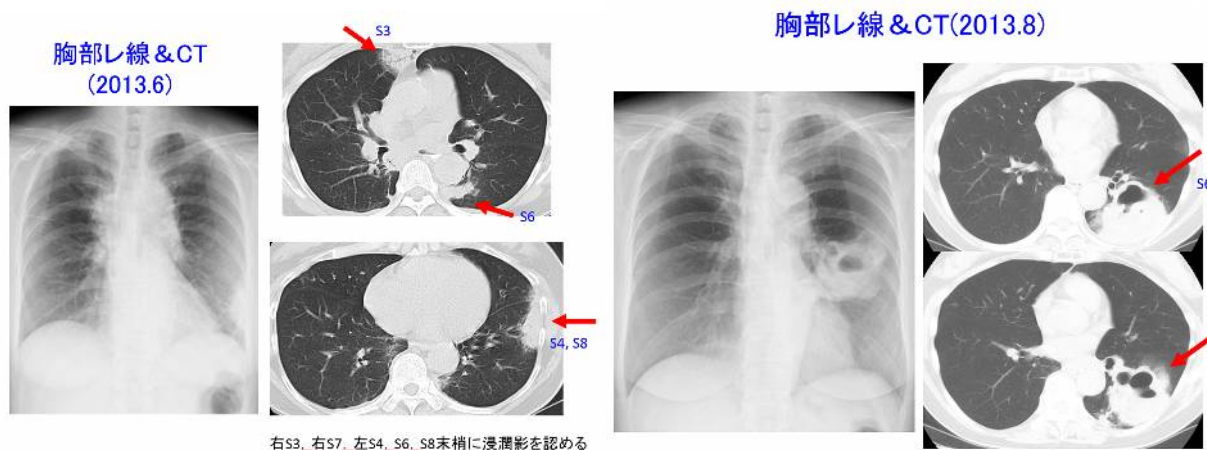
主訴 咳嗽、多関節痛

既往歴 両膝変形性関節症、家族歴 特記事項なし

現病歴

2013年6月多関節腫脹・疼痛出現。またこの頃より咳嗽あり。当院入院。胸部CT検査にて浸潤影指摘され、RA および器質化肺炎の診断にてステロイド治療を受ける。

8月胸部レ線にて空洞病変出現。



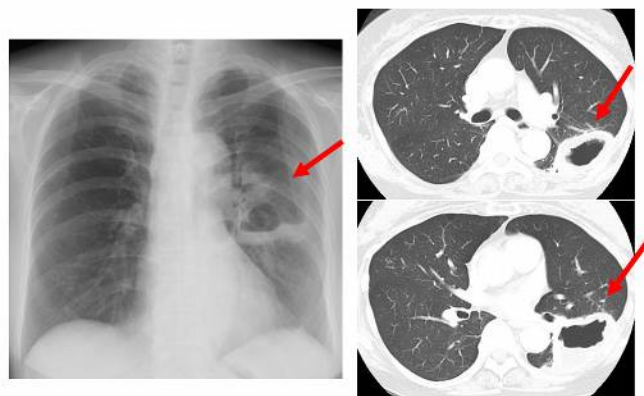
- 入院時細菌検査  
喀痰；塗抹・培養陰性、尿中肺炎抗原陰性、尿中レジオネラ抗原陰性、 $\beta$ -D グルカン $<11\text{pg/ml}$ 、マイコプラズマ抗体 $<40$ 倍、プロカルシトニン $0.11\text{ng/ml}$ 、T-SPOT.TB 陰性、Tb 培養陰性 (8W)
- 第1回気管支鏡検査 (2013.7.2)  
気管支洗浄液；細菌培養陰性、Tb-PCR 陰性、レジオネラ PCR 陰性、Tb 培養陰性 (8W)
- クリプトコッカス抗原陽性 (2013.7.18)
- 第2回気管支鏡検査 (2013.8.7)  
Tb-PCR 陰性、*M.avium* PCR 陰性、*M.intracellulare* PCR 陰性、Tb 培養陰性 (8W)

当初セフトリアキソン（CTRX）投与にて改善なく、細菌学的検査陰性より器質化肺炎と診断し PSL30mg/日で治療開始した。しかし炎症反応ならびに肺浸潤影の増悪を認め、クリプトコッカス抗原陽性より真菌症の合併と考え、フルコナゾール（FLCZ）400mg/日を開始した。炎症反応、画像所見に軽快傾向ないためアムホテリシン（L-AMP）250mg/日、続いてイトラコナゾール（ITCZ）400mg/日による治療を行った。器質化肺炎の増悪も疑い、mPSL pulse 療法、TAC 追加した。徐々に炎症反応は軽快し、9月 CRP0.29mg/dl と低下した。10月転院となる。

胸部レ線&CT(2013.9)



胸部レ線&CT(2014.1)



しかしながら 2014 年 1 月空洞病変の増悪、炎症反応高値にて再入院となる。  
診断；非結核性抗酸菌症（*M.intracellulare*）

#### 問題点

1. 器質化肺炎の診断は妥当であったか？
2. 8 月に出現した空洞病変の原因は何であったか？
3. 非結核性抗酸菌症（*M.intracellulare*）の診断はもっと早くできなかったか？

## 症例 2

患者 70歳代，女性

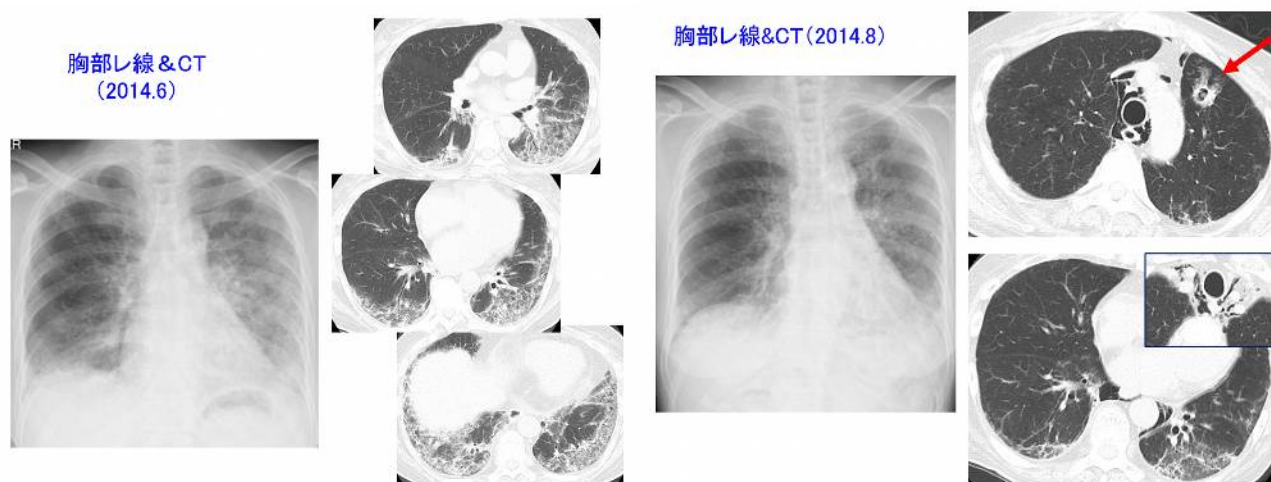
主訴 咳嗽

既往歴 胆石症、狭心症、家族歴 母 RA、父 糖尿病、生活歴 喫煙 20本/日

現病歴

糖尿病、高血圧症、心房細動にて加療中であった。

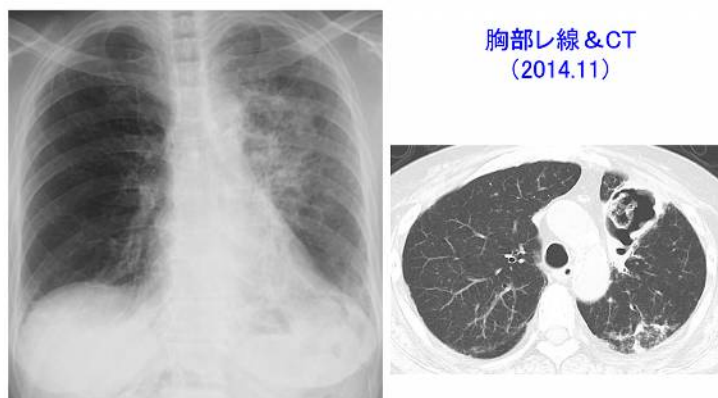
2013年2月 RA 発症。近医にてブシラミン (BUC) 開始された。2014年4月より咳嗽、喀痰出現。胸部レ線で間質性陰影指摘され、胸部 CT にて NSIP 型の間質性肺炎と診断された。5月当科紹介受診。6月入院。薬剤性肺炎 (BUC) の診断にて PSL25mg/日による治療開始。治療抵抗性で7月より PSL50mg/日に増量。徐々に軽快した。経過中肺空洞病変出現。アスペルギルス抗原 1.2 (0-0.4) より肺アスペルギローマの診断を受ける。呼吸器症状なかったため、経過観察の方針で9月転院となる。



11月咳嗽、胸部レ線にて浸潤影ならびに空洞指摘され当院第2回入院。

- T-SPOT. TB 陰性、 $\beta$ -D グルカン 18.28pg/ml (<11pg/ml)、クリプトコッカス抗原陰性
- 喀痰検査；Tb-PCR 陰性、*M.avium* PCR 陰性、*M.intracellulare* PCR 陰性
- 気管支鏡検査；Tb-PCR 陰性、*M.avium* PCR 陰性、*M.intracellulare* PCR 陰性

肺アスペルギローマ増悪の診断にて VRCZ 300mg/日による治療開始し軽快。



問題点 肺アスペルギローマと診断していたが、経過観察したのは妥当だったか？

## 解説

### 1. 肺の空洞性陰影の鑑別診断

- 感染性

一般細菌によるものは肺化膿症と呼ばれる  
嫌気性菌（主体）

*Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides*, *Fusobacterium sp.*など

好気性菌

*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* など

その他 抗酸菌、真菌、放線菌、*Nocardia*、寄生虫

- 非感染性

肺癌、肺梗塞、Hodgkin リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症（Wegener 肉芽腫症）、  
サルコイドーシス、リウマトイド結節

### 2. 肺の空洞性陰影のレ線上の特徴

疾患	レ線上の特徴
肺結核	両側上肺野の浸潤影（しばしば空洞を伴う）が典型的 酸素濃度の高い上肺野の発育環境が整う。また肺血流は重力の関係で中肺野、 下肺野に多いので上肺野は免疫が届きにくい
非結核性抗酸菌症 (NTM)	空洞・破壊型；肺尖や上肺野に多発性の空洞を形成 結節・気管支拡張型；中葉・舌区（S4, S5）の気管支拡張と小結節が特徴 右第2弓、左第4弓のシルエットサインが陽性になる
アスペルギルス症	非区域性の浸潤影，上肺野に多い 初期には周囲にすりガラス様の濃度上昇を伴う結節影（halo sign）、続いて空洞 の中に病変を形成する三日月サイン（air crescent sign）を呈する
肺化膿症	陰影は単発、時に多発で、円形から類円形を呈する 初期には区域性の境界不鮮明な限局性陰影 気管支との交通が生じ、内部の膿がドレナージされると niveau を形成する
肺癌	肺門腫瘍、閉塞性肺炎、無気肺を合併 腫瘍のノッチング、スピキュラ、血管集束や巻き込み 胸膜陥入陰影内の細気管支透亮像。扁平上皮癌は壁が厚く、空洞を伴う

### 3. 非結核性抗酸菌症（NTM : nontuberculous mycobacteriosis）

- NTM 症は以前、非定型抗酸菌症と呼ばれていた。
- NTM は現在約 150 種類程度が報告されている。ヒトに病気を起こすのは 15～20 種類程である。
- 結核は毎年約 20000 人発病しているが、NTM 症は毎年約 2000～8000 人が発病していると考えられる。
- 重要なものは *M.avium* と *M.intracellulare*。両者を併せて *M.avium complex*（MAC）と呼ぶ。
- MAC 症は NTM 症の約 70%を占め、次いで *M.kansasii* 症が約 15～20%程度を占める。

- 多くの NTM 症の感染源は土壌あるいは水と考えられ、ヒト-ヒト感染はしない。
- MAC は通常の抗結核薬に対する反応が乏しく、肺 MAC 症では徐々に肺の破壊が進行する。
- 早い段階で発見されれば外科的切除が最も効果的。結核菌より病原性は弱い、結核よりはるかに治療抵抗性である。

#### 4. 肺 NTM 症の診断基準

##### A) 臨床的基準（以下の 2 項目を満たす）

1. 胸部画像所見（HRCT を含む）で、結節状陰影、小結節状陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。  
ただし、先行肺疾患による陰影がすでにある場合は、この限りではない。
2. 他の疾患を除外できる。

##### B) 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか 1 項目を満たす）

1. 2 回以上の異なる喀痰検体での培養陽性
2. 1 回以上の気管支洗浄液での培養陽性
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に、組織、または気管支洗浄液、または喀痰での 1 回以上の培養陽性
4. まれな菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず 2 回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上の A, B を満たす。

（日本結核学会，日本呼吸器学会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針-2008 年）

#### 5. 肺アスペルギルス症

原因菌；*Aspergillus fumigatus* が主であるが、*A. flavus* や *A. niger* でも発生する。

アスペルギルスは環境常在菌で室内空中浮遊菌（分生子（孢子）の直径 5µm 以下）

病型

##### 1. 肺アスペルギローマ（pulmonary aspergilloma）

肺結核、肺気腫、気管支拡張症などの基礎疾患がある患者の空洞や嚢胞にアスペルギルスが侵入し病変（菌球）をつくる。基本的に進行性、気道出血をおこす。

##### 2. 慢性壊死性肺アスペルギルス症（chronic necrotizing pulmonary aspergillosis）

閉塞性肺疾患、糖尿病、少量ステロイド長期使用患者に、肺に壊死を伴う慢性感染を生じる。数週間から数ヶ月の間に亜急性に肺病変が拡大し、時に呼吸不全に陥る。

##### 3. 侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis）

白血病などの血液疾患、免疫抑制療法中の患者に比較的急速に発症。肺組織を破壊し拡大する。時に全身に播種する。

① 血管侵襲型 ② 気道侵襲型

##### 4. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（allergic bronchopulmonary aspergillosis）

アスペルギルスに対するアレルギー反応により、気管支喘息、好酸球性肺炎を繰り返す。

症状；咳嗽、痰、血痰、喀血、発熱、るい瘦

## 6. 真菌症に使われる抗真菌薬

		アスペル ギルス	カンジダ	クリプト コッカス	ムコール
AMPH-B /L-AMB	amphotericin B deoxycholate liposomal amphotericin B	殺菌的	殺菌的	殺菌的	殺菌的
FLCZ	fluconazole	効力無	静菌的	静菌的	効力無
ITCZ	itraconazole	殺菌的	静菌的	静菌的	効力無
VRCZ	voriconazole	殺菌的	静菌的	静菌的	効力無
MCZ	miconazole	効力無	静菌的	静菌的	効力無
5-FC	flucytosine	効力無	静菌的	静菌的	効力無
MCFG	micafungin	静菌的	殺菌的	効力無	効力無
CPFG	caspofungin	静菌的	殺菌的	効力無	効力無

## 7. おわりに

肺に空洞病変を来す疾患で特に注意すべきは結核、NTM 症、真菌症、肺化膿症、肺癌である。中には臨床症状を伴わない症例もあるので、免疫抑制剤等使用中は注意深い経過観察が重要と考えられる。

## 文 献

- 1) 日本結核学会, 日本呼吸器学会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針-2008年。結核 83 ; 525-526, 2008
- 2) 日本結核学会, 日本呼吸器学会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2012年改訂。結核 87 ; 83-86, 2012
- 3) 北田清悟: 肺 MAC 症の診断 医学のあゆみ 248 ; 766-770, 2014
- 4) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al. Serodiagnosis of Mycobacterium avium-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. Am J Respir Crit Care Med.177 ; 793-797, 2008
- 5) 藤田次郎: 肺炎と抗酸菌症の画像診断 内科 102 ; 2860-2874, 2013
- 6) Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, et al. Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway. Int J Exp Pathol 83 ; 1-20, 2002
- 7) 倉島篤行: 肺アスペルギルス症 (菌球型) 別冊日本臨床呼吸器症候群 147-152, 2008
- 8) 吉田耕一朗: 抗真菌薬の進歩と使い分け 内科 102 ; 2915-2921, 2013
- 9) 詫間隆博: 最近の抗真菌薬とその使用 内科 103 ; 2721-2727, 2014