

びまん性肺胞出血を呈したニューモシスチス肺炎の一例

A case of Pneumocystis pneumonia causing Diffuse Alveolar Hemorrhage.

萩尾優里菜
Yurina Ogio

藤田 結花
Yuka Fujita

鈴木 北斗
Hokuto Suzuki

堂下 和志
Kazushi Doshita

黒田 光
Hikaru Kuroda

高橋 政明
Masaaki Takahashi

山崎 泰宏
Yasuhiro Yamazaki

辻 忠克
Tadakatsu Tsuji

藤内 智
Satoru Fujiuchi

藤兼 俊明
Toshiaki Fujikane

NHO 旭川医療センター 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine Asahikawa Medical Center, NHO

要 旨

ニューモシスチス肺炎 (PCP) においてびまん性肺胞出血 (DAH) の報告は稀である。今回我々は、DAH をきたした PCP の 1 例を経験したので報告する。症例は 59 歳、女性。関節リウマチに対しメトトレキサート (MTX) 8mg/週およびゴリムマブ 50mg 皮下注/月を使用しコントロール良好であった。入院 10 日前から発熱と乾性咳嗽が出現、CT で両肺野にスリガラス陰影を認めた。当科入院後の気管支鏡検査にて肺胞洗浄では 1 液から 3 液にかけて次第に濃くなる血性の洗浄液が回収され、DAH と診断した。また洗浄液の Pneumocystis DNA (PCR) が陽性となり、血清 β -d-グルカン値が高値であったことから、DAH を伴った PCP と診断した。ステロイドパルス療法と ST 合剤にて加療し両肺のスリガラス陰影は改善した。

キーワード：ニューモシスチス肺炎、肺胞出血、関節リウマチ、気管支肺胞洗浄

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) の治療は近年、メトトレキサート (methotrexate: MTX) の少量間欠療法、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬などの導入

によりめざましい効果をあげている。しかし、強力な免疫抑制の結果、ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis pneumonia: PCP) の発症頻度も増加していることが報告されている¹⁾。

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage: DAH)

萩尾優里菜

NHO 旭川医療センター 呼吸器内科

〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地

Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E-mail: y.ogio@asahikawa.hosp.go.jp

表1 入院時検査所見

<末梢血>		<血清学>	
WBC	3500/mm ³	CRP	4.02mg/dl
BASO	0.6%	β -d-グルカン	115.0pg/ml
EOSI	8.6%	アスペルギルス抗原	(-)
NEUT	67.7%	アスペルギルス沈降抗体	(-)
LYMP	19.1%	ANA	x320
MONO	4%	RF	240.6IU/ml
RBC	430x10 ⁴ /mm ³	MMP-3	46.9ng/ml
Hb	13.1g/dl	PR3-ANCA	<1.0U/ml
Ht	37	MPO-ANCA	<1.0U/ml
Plt	25.2x10 ⁴ /mm ³	抗糸球体基底膜抗体	<2.0U/ml
<生化学>		抗ds-DNA抗体	<10.0IU/ml
TP	8.0g/dl	抗RNP抗体	<7.0U/ml
ALB	3.7g/dl	抗Sm抗体	<7.0U/ml
T.Bil	0.84mg/dl	抗SS-A/Ro抗体	>500U/ml
AST	30IU/L	<検尿>	
ALT	15IU/L	蛋白	(-)
LDH	238U/L	糖	(-)
ALP	187U/L	潜血	(-)
γ -GTP	40IU/L	尿中肺炎球菌抗原	(-)
BUN	13.4mg/dl	尿中レジオネラ抗原	(-)
Cre	0.51mg/dl	<インフルエンザ抗原>	
Na	131mEq/L	インフルエンザA型	(-)
K	4.1mEq/L	インフルエンザB型	(-)
Cl	100mEq/L	インフルエンザ新型	(-)
KL-6	261U/ml		

は細動静脈や肺胞隔壁の毛細血管の障害により肺胞に血液が充満する病態である。全身性エリテマトーデスや ANCA 関連血管炎症候群などの自己免疫疾患を背景とする病態として広く認識されている。しかし、RA や PCP での報告は稀である²⁾。今回我々は RA 患者の治療経過中に DAH を呈した PCP を発症した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：59 歳 女性

主訴：発熱、咳嗽

現病歴：40 歳時に RA を発症し当院通院中であった。

表2 入院時呼吸機能検査所見

<動脈血ガス分析>		<呼吸機能検査>	
室内気		VC	2.23L
pH	7.45	%VC	88.8%
PaO ₂	67mmHg	FVC	2.19L
PaCO ₂	31mmHg	%FVC	87.3%
HCO ₃ ⁻	21mmol	FEV1.0	1.85L
BE	-2mmol	FEV1.0%	84.5%
A-aDO ₂	44mmHg	DLCO	12.9mL/min/mmHg
		%DLCO	79.1

MTX8mg/ 週およびゴリムマブ 50mg皮下注 / 月を使用しコントロール良好であった。2015 年 3 月 9 日から 37°C 台の発熱と乾性咳嗽が出現。発熱が持続するため、3 月 19 日当科紹介。胸部 X 線写真で両側全肺野の濃度上昇、CT で両肺にびまん性のスリガラス陰影を認め、精査加療目的で 3 月 20 日当科に入院した。

既往歴：RA、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群

家族歴：特記事項なし

入院時現症：身長 158.2cm、体重 46.5kg、意識清明、体温 38.2°C、脈拍 70 回 / 分（整）、血圧 117/76mmHg、SpO₂ 97%(room air)、呼吸数 16 回、眼瞼結膜に貧血、黄疸は認めなかった。胸部ではラ音聴取せず、心雑音も認めなかった。浮腫、チアノーゼは認めなかった。両手第 1～3 指のスワンネック変形を認めた。

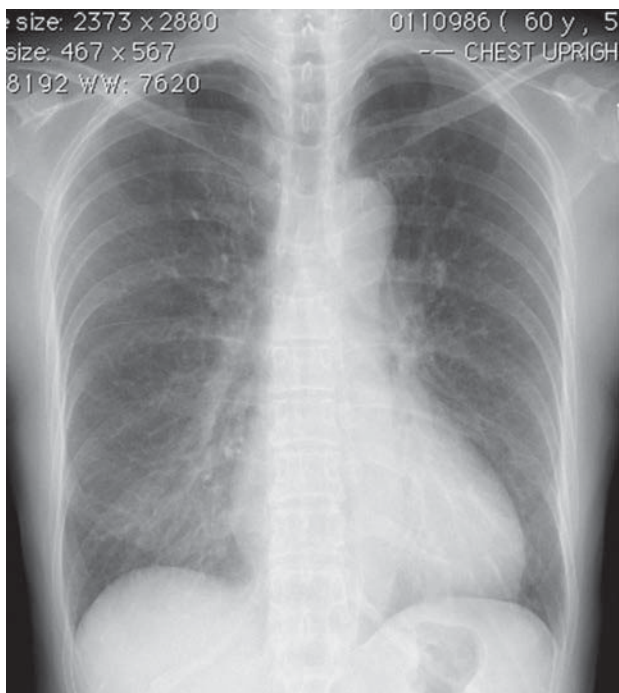
入院時血液検査所見（表 1、表 2）：LDH、CRP、 β -D グルカン値、ANA、RF、抗 SS-A 抗体の高値を認めた。

動脈血ガス分析では呼吸性アルカローシスおよび A-aDO₂ 開大を認めた。

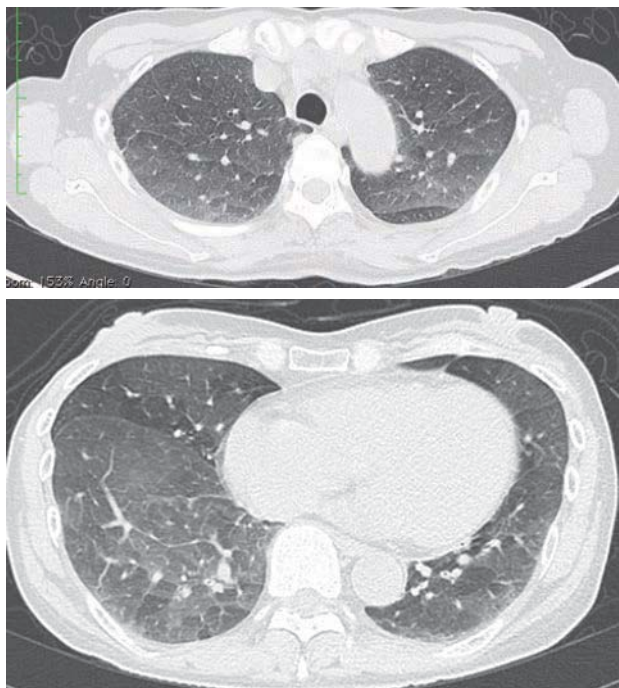
入院時胸部 X 線写真（図 1-A）・入院時胸部 CT（図 1-B）：両側全肺野にモザイク状の分布を示すびまん性のスリガラス陰影を認めた。

図1 入院時画像所見

A 胸部X線



B 胸部CT



入院後経過

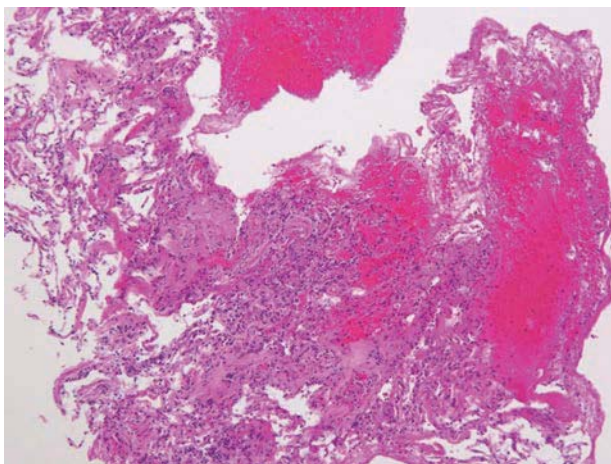
鑑別目的に MTX およびゴリムマブを中止し3日間経過観察を行った。入院3日後のCTではスリガラス陰影の増強を認めた。同日、気管支鏡検査を施行。気管支肺胞洗浄 (BAL) では1液から3液にかけて次第に濃くなる血性の洗浄液が回収され、DAHと診断し

図2 気管支肺胞洗浄液

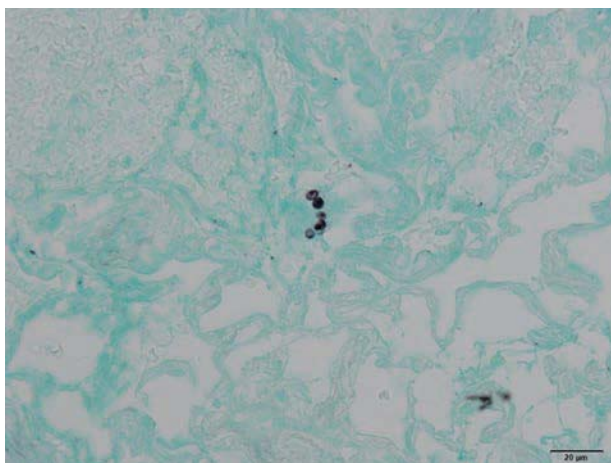


図3 経気管支肺生検 病理組織像

A. 肺実質内の出血



B. グロコット染色 ニューモシスチス嚢子



た (図2)。また洗浄液の Pneumocystis DNA(PCR) は陽性であった。経気管支肺生検では強い出血を呈する肺胞組織を認め、間質へのリンパ球浸潤を認めた (図3)。グロコット染色では嚢子と考えられる円形の粒子

を認めた。以上より DAH を伴った PCP と診断し治療を行う方針となった。同日よりステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン (m PSL) 1000mg/day を3日間 静脈投与し、その後はプレドニゾロン (PSL) を20日かけて漸減した。同じく入院3日後よりST合剤を開始した。治療11日後のCTでは両肺のすりガラス陰影は消退し、自覚症状の改善も得られた。

PSL 終了後はST合剤の予防的内服を継続した。

考 察

PCP は *Pneumocystis.jirovecii* (*P.jirovecii*) 表面の β -D グルカンなどが宿主の免疫反応を誘発し、炎症性メディエーターにより肺胞上皮や血管内皮が障害されることが主体と考えられている³⁾。HIV に関連する HIV-PCP とその他の非 HIV -PCP に大別される。前者は予防策が確立され死亡率は10-20%程度だが、後者は適切な予防基準は確立されておらず、診断・治療ともに困難なことが多いため死亡率が35-50%と高い。

非 HIV-PCP は菌量が少なくても発症するため、検体の染色陽性は稀であることが多い。また、RA 患者でも *P.jirovecii* の無症候性キャリアーがある。そのため、呼吸器検体から PCR 法で *P.jirovecii* DNA を検出しても PCP と断定できない。補助的診断としてはあるが、 β -D グルカンの測定の有用性が報告されている⁴⁾。陽性適中率は60数%と偽陽性には注意が必要であるが、陰性適中率はほぼ100%近い成績が得られている。偽陽性としては、アスペルギルス症やカンジダ症など他の真菌症との鑑別ができないこと、血液製剤 (アルブミン製剤、グロブリン製剤) などの使用、非特異反応 (溶血検体、高 γ グロブリン血症など)、一部の β -ラクタマーゼ配合抗菌薬などの使用がある。一方で、診断には有用性が高いが、重症度判定や、治療効果の判定に用いることに関しては否定的な意見が多い⁵⁾。PCP という病態においては、*Pneumocystis* 自体の組織傷害性よりも、宿主の免疫反応の果たす役割が大きいためと考えられる。

DAH は SLE や ANCA 関連血管炎症候群など自己免疫疾患を背景とする病態として認識されていたが、その他にも感染症、薬物、抗凝固療法やびまん性肺胞障害などの疾患でも生じることが報告されている⁶⁾。

本症例は RA を基盤に PCP を発症した例である。RA における DAH 報告例は極めて少なく、また PCP

に肺胞出血を合併した症例報告はごく僅かで、調べ得た限りでは腎移植後に免疫抑制薬を使用している症例と、HTLV-1 キャリア妊婦の症例のみであった⁷⁾。DAH は呼吸困難や咳嗽が主症状で、本症例のように血痰を認めないことがある。病初期に血痰がみられる症例は約 1/3 である。本症例では呼吸状態が重篤ではなかったことから、気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄にて血性の洗浄液を認め、DAH と診断した。

本症例で DAH を起こした機序については、TBLB 検体ではあるが、血管炎としての所見は認めなかったことから、RA にともなった血管炎によるものは否定的である。ニューモシスチスは肺胞上皮に付着して存在している。宿主の免疫反応による肺胞障害が周囲の血管内皮にも障害を起こし、びまん性肺胞障害として、出血を起こしてきた機序が考えられる。PCP により肺胞出血を起こしたと考えている。画像的には PCP も DAH も、両肺のびまん性すりガラス影が特徴で、画像での鑑別は困難である。両者とも重篤な病態を呈することも多く、積極的な侵襲的検査が困難な場合は、両者の合併も念頭に置いて診療に当たる必要があると考える。

結 語

びまん性肺胞出血を呈したニューモシスチス肺炎を経験した。ニューモシスチス肺炎に肺胞出血を伴ったという報告は稀であるが、その可能性も念頭に置き診療にあたる必要があると考える。

本論文の要旨は第 275 回日本内科学会北海道地方会 (2015 年 12 月 5 日、札幌) にて発表した。

引用文献

- 1) Harigai M., et al. *Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan.* N Engl J Med. 2007;357: 1874-1876.
- 2) 坂元昭裕, 他. 関節リウマチの経過中にびまん性肺胞出血を併発した 1 例. 日呼吸会誌 2010;48:672-676.
- 3) Gigliotti F., et al. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-6
- 4) H Tokuda, et al. Diagnosis, treatment and prevention of *Pneumocystis pneumonia*. *JJSCRT*. 2015;3(1) 9-17
- 5) Tasaka S, et al. Serum indicators for the diagnosis of *pneumocystis pneumonia*. *Chest* 2007;131:1173-1180.

- 6) 村瀬公彦、他 . びまん性肺胞出血症例の臨床的検討. 気管支学 2010;32:14-20.
- 7) Y Tamaki, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Alveolar Hemorrhage in a Pregnant Woman with Human T Cell Lymphotropic Virus Type-1 Infection. Internal Med . 2011; 50: 351-354