

症例報告

気管支鏡検査が診断に有用であった ニューモシスチス肺炎の1例

高橋 幸大, 小林 誠一, 白井 祐介, 奥友 洸二, 佐藤 ひかり,
小野 学, 石田 雅嗣, 花釜 正和, 矢内 勝

石巻赤十字病院 呼吸器内科

A Case of Pneumocystis Pneumonia Diagnosed by Bronchoscopy

Koudai Takahashi, Seiichi Kobayashi, Yusuke Shirai, Koji Okutomo, Hikari Sato,
Manabu Ono, Masatsugu Ishida, Masakazu Hanagama and Masaru Yanai

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

要旨: 77歳女性。関節リウマチに対し近医でメトトレキサートを投与されていた。X年2月下旬より39度台の発熱が出現し、近医で対症療法がなされたが改善に乏しく3月中旬に石巻赤十字病院（以下、当院）を受診した。免疫抑制下での持続する発熱のため、入院のうえ細菌性肺炎を念頭に抗菌薬を開始したが、その後呼吸不全を呈した。原因検索目的で気管支肺胞洗浄を施行したところ、洗浄液のPCR検査で*Pneumocystis jirovecii* DNAが陽性であった。ニューモシスチス肺炎と関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪の合併と診断し、ステロイドパルス療法とST合剤を開始した。治療反応性は良好であり、4月中旬に自宅退院とした。関節リウマチ患者の肺疾患の原因として、細菌性肺炎、関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪、薬剤性肺障害などが挙げられる。それらの鑑別に気管支肺胞洗浄が有用であり、ここに報告する。

Key words: ニューモシスチス肺炎, 気管支鏡検査, 関節リウマチ, 間質性肺炎

緒 言

メトトレキサートは関節リウマチの治療薬として広く使用されている薬剤であるが、結核、ニューモシスチス肺炎、真菌感染などを始めとした感染症のリスクや薬剤性肺障害のリスクがあることが知られている¹⁾。いずれの有害事象でも死亡例の報告があり、早急な診断および治療介入が望まれる。今回、関節リウマチに対しメト

レキサートを内服中に発症した肺疾患に対し、原因検索として気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage, 以下BAL) が有用であり、結果として迅速な治療介入により良好な転帰が得られた1例を報告する。

症 例

患者: 77歳, 女性

主訴: 発熱, 労作時の息切れ

既往歴: 関節リウマチ, 2型糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症

家族歴: 膠原病, 肺疾患の既往なし

喫煙: 10本/日 (18歳~来院時)

連絡先: 高橋 幸大 石巻赤十字病院呼吸器内科
〒986-8622 宮城県石巻市蛇田字西道下71番地
TEL 0225-21-7220 (代)

職業：理髪店勤務（18～36歳）、製造業（36～50歳頃）
粉塵暴露歴：製造業勤務時に約1年間はんだ作業に従事

現病歴：関節リウマチに対し1年ほど前から近医でメトトレキサート（6mg/週）を投与されていた。X年2月下旬より39度台の発熱が出現し、近医で抗菌薬を処方されるも改善せず、労作時の息切れ、倦怠感、食欲不振も出現したため3月中旬に当院救急外来を受診した。

来院時現症：149.4 cm, 50.3 kg, JCS 1, 体温 39.3°C, 呼吸数 20 回/分, 脈拍数 107 回/分, 血圧 113/49 mmHg, SpO2 93%（室内気）

理学所見：関節に腫脹・変形はみとめなかった。両肺背側に fine crackles を聴取した。皮膚にヘリオトロープ疹、ゴッドロン徴候、下腿に浮腫はみとめなかった。

血液検査所見：RBC 349 万/ μ l, Hb 11.2 g/dl, WBC 5,900/ μ l, PLT 14.7 万/ μ l, Neut 85.8%, Eosino 0.7%, T-Bill 0.5 mg/dl, AST 48 U/l, ALT 18 U/l, ALP 121 U/l, LDH 442 U/l, γ -GTP 45 U/l, BUN 26 mg/dl, Cre 1.34 mg/dl, Na 133 mmol/l, K 5.2 mmol/l, CRP 4.54 mg/dl, β -D グルカン 233 pg/ml, T-SPOT：陰性, 抗 MAC 抗体：陰性, アスペルギルス抗原：陰性, サイトメガロウイルス抗原：陰性, ESR (1h) 87 mm, 抗 CCP 抗体：370 U/ml, RF 196 IU/ml, 抗核抗体 40 倍, 抗 ARS 抗体：陰性, 抗 MDA5 抗体：陰性, 抗 Scl 抗体：陰性, MPO-ANCA：陰性, PR3-ANCA：陰性, IgG 1,010 mg/dl, IgA 343 mg/dl, IgM 115 mg/dl, C3 77 mg/dl, C4 30 mg/dl, CH50 > 42.3 mg/dl, KL-6 1,004 U/ml, SP-D 158 ng/ml

入院時胸部 X 線写真：両肺に網状影をみとめる (図 1)。

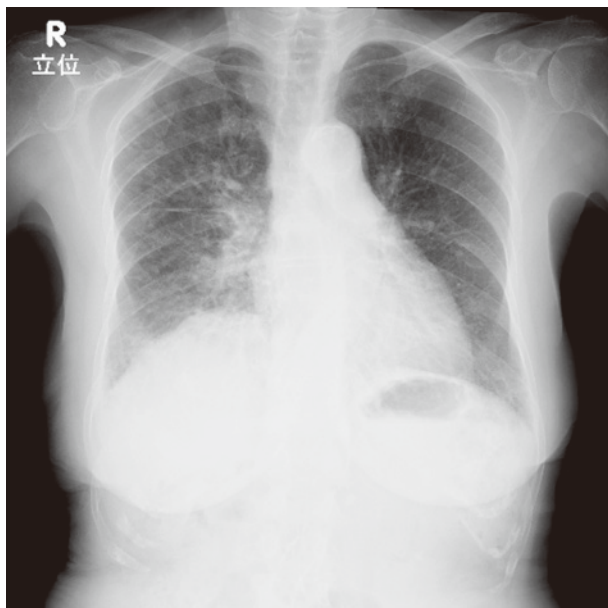


図 1. 入院時の胸部 X 線写真

入院時胸部 CT：右優位の両側上葉に汎小葉性のすりガラス影をみとめた。右下葉には牽引性の気管支拡張像をみとめ、周囲にすりガラス影を伴っていた。右優位の両側下葉胸膜直下に嚢胞構造をみとめた。左下葉にも淡いすりガラス影をみとめた (図 2)。

気管支肺胞洗浄液 (broncho-alveolar lavage fluid, 以



図 2. 入院時の胸部 CT 画像

下 BALF) : 無色透明, 細胞数 6.0×10^5 , マクロファージ 27.7%, リンパ球 54.4%, 好中球 11.7%, 好酸球 6.2%, CD4/CD8 2.59, *Pneumocystis jirovecii* DNA : 陽性

入院後経過: 息切れの症状, 画像所見および KL-6, SP-D の上昇から, 細菌性肺炎を契機とした関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪が疑われたが, メトトレキサート内服に伴う日和見感染の可能性, メトトレキサートによる薬剤性肺障害の可能性も考えられた. よって入院時よりメトトレキサートの内服は中止した. 酸素需要もなかったためステロイド投与は行わず, まずは細菌性肺炎を念頭にメロペネム (2 g/日) とアジスロマイシン (500 mg/日) の投与を開始した. しかしながら, 第 2 病日には労作時の息切れが増悪し, I 型呼吸不全を呈したため酸素投与を開始した. 第 3 病日の胸部 X 線写真では両肺透過性の著明な低下をみとめ (図 3), 症状も改善に乏しかったため, 同日臨時で原因検索目的の気管支鏡検査を施行した. その結果, BALF ではリンパ球の増加をみとめ, PCR 検査で *Pneumocystis jirovecii* DNA が陽性と判定された. 後に判明した外注検査にて β -D グルカンが高値であったこととあわせてニューモシスチス肺炎と診断した. また, 画像所見と BALF 中のリンパ球の増加から, 関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪との合併が疑われた. 第 4 病日よりステロイドパルス療法 (1,000 mg/日) と ST 合剤 (8 g/日) の内服を開始したところ, 第 5 病日には解熱し症状が改善した. 第 11 病日から呼吸リハビリテーションを導入のうえ治療を継続したところ, 呼吸不全は改善傾向となり第 17 病日には酸素投与を中止することができた. ステロイド

はパルス療法後に 1 mg/kg から投与し漸減した. その後も発熱なく経過し労作時の息切れも改善傾向であった. 血液検査では LDH, β -D グルカンの経時的な低下をみ

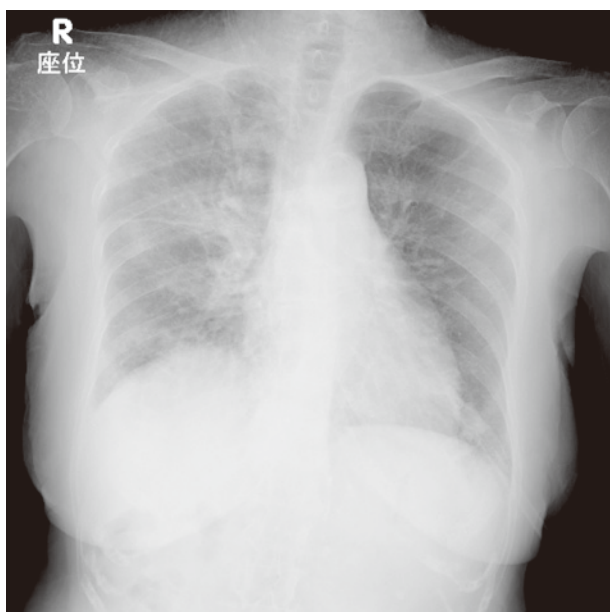


図 3. 第 3 病日の胸部 X 線写真

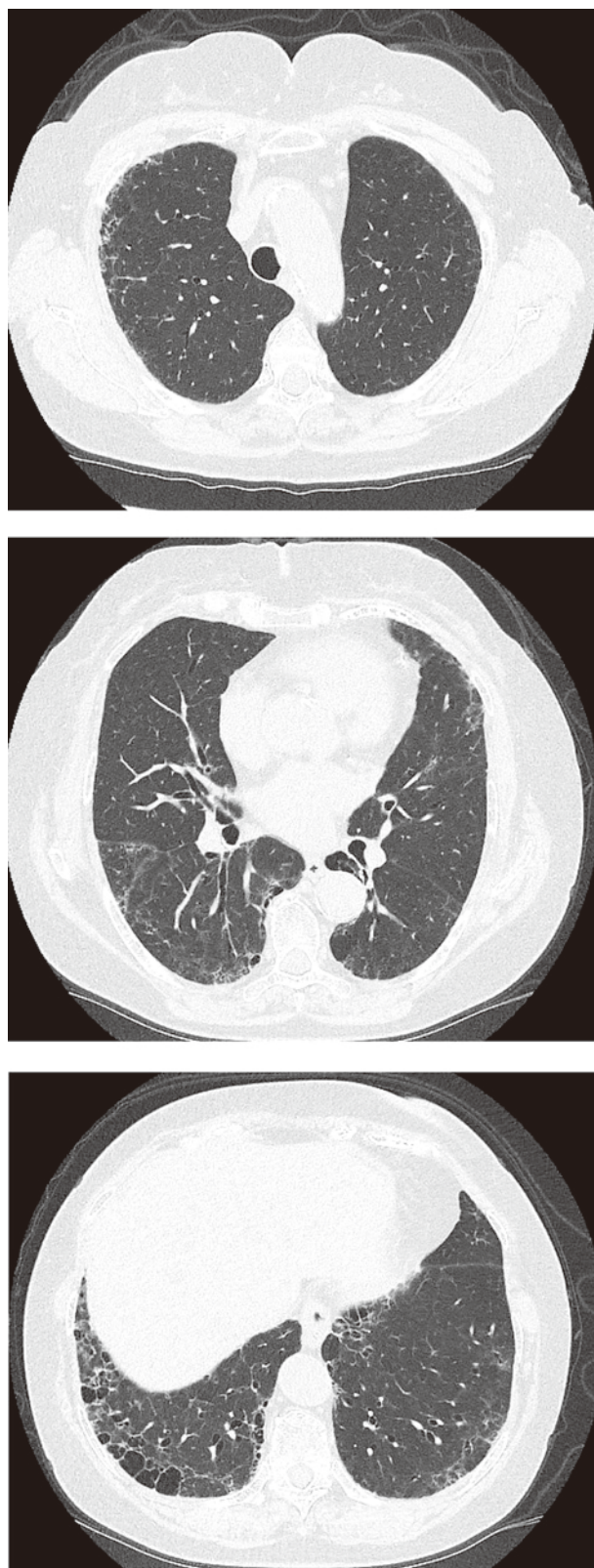


図 4. 第 24 病日の胸部 CT 画像

とめ、第24病日のCT画像でも両肺のすりガラス影の消退をみとめた(図4)。治療経過は良好でありステロイドを30mgまで減量のうえ、入院第31病日に自宅退院とした。

考 察

本症例はメトトレキサート内服中に発症した肺疾患の症例であり、鑑別疾患として感染症、関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪、薬剤性肺障害が考えられた。感染症としては細菌性肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、ニューモシスチス肺炎など多くの疾患が挙げられ、いずれも適切に治療介入しないと致死的になりえる。また、薬剤性肺障害の診断は除外診断が基本であり、被疑薬の中止による病態の改善から後方視的に診断することが多く、初診時に薬剤性肺障害と確定診断するのは難しい。さらには、これらが重複して存在している可能性もあり、上記疾患の鑑別は非常に困難であった。

気管支鏡検査はBALFを回収することにより感染症のスクリーニング、肺胞出血や肺胞蛋白症などの除外ができる有用な検査である。本症例ではBALFから*Pneumocystis jirovecii*を検出でき、その他の所見と併せてニューモシスチス肺炎を契機とした関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪と考えた。

ニューモシスチス肺炎は非HIV患者とHIV患者では病態が異なり、非HIV患者の方が重篤化しやすいとされる。非HIV患者では死亡率が30~60%との報告があり²⁾、極めて予後不良の疾患である。非HIV患者の高分解能CT(high-resolution CT、以下HRCT)では小葉間隔壁で明瞭に区分された地図上のすりガラス影を呈することが多いとされる一方、嚢胞構造を呈することは少ないとされる^{3,4)}。本症例において右上葉では地図上のすりガラス影をみとめた点は合致するが、多数の嚢胞構造をみとめた点は非典型的であった。診断は痰やBALFから菌体を検出する必要があるが、非HIV患者では菌量が少なく染色鏡検では検出困難ことが多い。また、確立した培養手法も存在しないのが現状である。一方、BALF中のPCR検査は、感度87.2%、特異度92.2%とされ⁵⁾診断価値が高いが、定着と感染を区別できないため注意が必要である。本症例ではBALFのPCR検査にて*Pneumocystis jirovecii* DNAが陽性と判定され、臨床所見およびメトトレキサート内服中であることから、ニューモシスチス肺炎の蓋然性が高いと判断し治療を開始した。治療はST合剤が第一選択薬とされ⁶⁾、呼吸不全を呈している場合は補助療法としてステロイドの有効性が報告されている⁷⁾。本症例においても呼吸不全を呈

していたため、ST合剤にステロイドを併用した。

次に関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪の可能性について考察する。間質性肺炎の急性増悪の診断は特発性肺線維症の急性増悪に準じることが多く、診断基準として①呼吸困難の増強、②HRCTでの新規のすりガラス影・浸潤影、③動脈血酸素分圧の低下が知られている⁸⁾。本症例では入院2日目に呼吸不全を呈した時点で①~③を満たした。なおBALはその他の肺疾患を除外する意味合いが強く、本症例では色調は無色透明であり、細胞診では赤血球や肺胞マクロファージをみとめなかったことから、肺胞出血や肺胞蛋白症の可能性は低いと考えた。以上から関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪と診断した。気管支鏡検査が診断の一助になったと考えられた。治療はステロイドの投与であり、本症例では1,000mgを3日間投与後に1mg/kgへ減量し、以降は緩やかに漸減した。治療開始後に速やかに改善したことから、後方視的にみても診断および治療方針は適切であったと考えられた。

最後に前述した薬剤性肺障害の可能性について考察する。内服歴から被疑薬としてはメトトレキサートがもっとも疑われた。メトトレキサート肺炎の診断基準はいくつかの報告があるものの^{9,10,11)}、確立したものはなく除外診断が基本となる。報告によるとメトトレキサート肺炎は約75%が投与開始から半年以内に起こるとされるが¹²⁾、本症例はメトトレキサート開始から1年程度が経過していた。HRCTでは広範なすりガラス影が典型的で、しばしば汎小葉性のモザイクパターンを示すとされる¹²⁾。本症例は、右上葉では主に汎小葉性のすりガラス影をみとめたが、両側下葉では小葉構造とは無関係に分布する広汎なGGOを認め、診断は非常に困難であった。また、メトトレキサート肺炎のBALFの所見では、CD4/CD8比について一定の見解は得られていないが、細胞分画ではリンパ球が優位になるとされ¹²⁾、本症例でもリンパ球の増加をみとめた。以上を総合するとメトトレキサート肺炎の典型所見と合致する部分もあり、メトトレキサート肺炎を完全には除外できなかった。ゆえに被疑薬であるメトトレキサートは入院時より中止した。

リウマチ患者における労作時の息切れの鑑別として、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などの感染症、関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪、抗リウマチ薬に起因した薬剤性肺障害が鑑別に挙げられる。HRCTのみではこれらの肺疾患の鑑別は難しい。また、ニューモシスチス肺炎の治療で使用されるST合剤は、副作用も多く長期間の投与が必要となるため、正確に診断したうえでの治療介入が望ましい。気管支鏡検査

は *Pneumocystis jirovecii* の菌体を検出でき、診断の一助になる可能性がある。本症例では気管支鏡検査が診断・治療に結びつき良好な転帰が得られた。

結 語

関節リウマチに対しメトトレキサート投与中にニューモシスチス肺炎を発症した症例を経験した。複数の併存疾患が疑われる場合において、それらの鑑別には気管支肺胞洗浄が有用である。

文 献

- 1) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会：関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診察の手引き。9-10, 羊土社, 東京, 2023.
- 2) Thomas CF, Limper AH: Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* **350**(24): 2487-2498, 2004.
- 3) Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, et al.: Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* **18**(4): 231-236, 2003.
- 4) Hidalgo A, FalcóV, Mauleón S, et al.: Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* **13**(5): 1179-1184, 2003.
- 5) Azoulay É, Bergeron A, Chevret S, et al.: Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* **135**(3): 655-661, 2009.
- 6) 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会呼吸器感染症 WG: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症. *日化療会誌* **62**(1): 1-109, 2014.
- 7) Ding L, Huang H, Wang H, et al.: Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV *Pneumocystis pneumonia* with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care* **10**(1): 34, 2020.
- 8) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き (改訂第4版). **91**, 南江堂, 東京, 2022.
- 9) Searles G, McKendry RJ: Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* **14**(6): 1164-1171, 1987.
- 10) Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al.: Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum* **16**(3): 186-95, 1987.
- 11) Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al.: Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* **40**(10): 1829-1837, 1997.
- 12) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害診断・治療の手引き第2版作成委員会: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き (第2版). **81**, 日本呼吸器学会, 東京, 2018.