

●症 例

嚢胞形成の経過を確認しえた成人 T 細胞白血病を背景とした ニューモシスチス肺炎の 1 例

柴原 大典^{a,b} 大湾 勤子^b 知花 賢治^{a,b}
仲本 敦^b 原永 修作^a 藤田 次郎^a

要旨：症例は 70 歳，男性。数日前からの発熱を主訴に近医を受診し，肺炎の診断で種々の抗菌薬で治療するも改善せずに約 1 ヶ月かけて増悪した。画像にてすりガラス様陰影と浸潤影を認め，呼吸不全を呈したため国立病院機構沖縄病院に紹介となり，気管支肺泡洗浄を施行しニューモシスチス肺炎と診断した。治療にて症状や画像は改善傾向を認めているにもかかわらず嚢胞が形成され，背景として成人 T 細胞白血病の合併が判明した。HIV 感染者のニューモシスチス肺炎に多い嚢胞形成の経過を成人 T 細胞白血病患者において確認しえた，貴重な症例であると思われた。

キーワード：嚢胞形成，成人 T 細胞白血病，ニューモシスチス肺炎，HTLV-1

Cystic formation, Adult T-cell leukemia, *Pneumocystis pneumonia*,
Human T-cell leukemia virus type 1

緒 言

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は細胞性免疫が低下した状態で発症する日和見感染症であり，後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者や，ステロイドの長期使用患者などに発症する重大な疾患である¹⁾。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) と同じレトロウイルスの一つであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである。今回，種々の抗菌薬治療に反応しない肺炎に対し，気管支鏡検査にて PCP と診断でき，その背景として ATL を発症していた症例を経験した。本症例の経過中に非 AIDS 患者にはまれな嚢胞形成を認めたため，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70 歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

現病歴：20XX 年 10 月 7 日，数日前からの発熱を主訴

に前医を受診。胸部 X 線写真にて肺炎と診断され，アンピシリン/スルバクタム (ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT) →シプロフロキサシン (ciprofloxacin：CPFX) →セフトリアキソン (ceftriaxone：CTRX) と抗菌薬を投与され軽快したため 10 月 16 日に退院となった。しかし，退院後も軽度の呼吸困難と咳嗽が持続し，11 月 10 日に症状が増悪したため再度前医を受診した。胸部 X 線写真で右肺野に新たな陰影を認めたため入院し，肺炎として再度抗菌薬 (CTRX+CPFX) が開始された。しかし，発熱が持続し，抗菌薬をメロペネム (meropenem：MEPM) に変更するも呼吸状態が悪化し，精査加療目的に 11 月 18 日に国立病院機構沖縄病院へ転院となった。

既往歴：50 歳 糞線虫症，65 歳 胆嚢結石 (胆嚢摘出術)。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。飼育歴なし。渡航歴なし。内服やサプリメントの摂取なし。

入院時現症：意識清明，体温 39.0℃，脈拍・整 96 回/min，血圧 124/60 mmHg，呼吸数 36 回/min，SpO₂ 92% (nasal canula：4.5 L/min)，身長 159.0 cm，体重 56 kg，BMI 22.1 kg/m²，眼貧血なし，口腔内白苔附着なし，頸静脈怒張なし，左頸部と両側鼠径部リンパ節は弾性軟で可動性良好な小豆大を多数触知，呼吸音は両側背部で湿性ラ音を聴取，喘鳴なし，心音・整，雑音なし，四肢浮腫なし，ばち指なし。

入院時血液検査所見 (表 1)：白血球 11,140/μl，CRP 20.8 mg/dl と炎症反応の上昇，肝機能障害，異型リンパ

連絡先：柴原 大典

〒904-0215 沖縄県西原町字上原 207

^a 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

^b 独立行政法人国立病院機構沖縄病院呼吸器内科 (E-mail: daisukeshiba@hotmail.co.jp)

(Received 16 Jul 2014/Accepted 22 Sep 2014)

表 1 入院時検査所見

血算		生化学				血清	
WBC	11,140/μl	AST	151 IU/L	NT-proBNP	90 pg/ml	CRP	20.8 mg/dl
Seg	64.0%	ALT	145 IU/L	PCT	0.47 ng/ml	ESR (1h)	88 mm
Band	2.0%	LDH	564 IU/L	BUN	16.9 mg/dl	KL-6	780 U/ml
Lymp	26.0%	ALP	663 IU/L	Cre	0.70 mg/dl	SP-D	155 ng/ml
Mono	4.0%	γGTP	125 IU/L	Na	134 mEq/L	β-D-グルカン	121.0 pg/ml
Eosi	0.0%	T-Bil	0.85 mg/dl	K	3.7 mEq/L	ANA	陰性
At-Lymp (flower cell)	4.0%	TP	6.1 g/dl	Cl	98 mEq/L	RF	陰性
RBC	405 × 10 ³ /μl	ALB	2.2 g/dl	Ca	8.6 mg/dl	PR3-ANCA	陰性
Hb	12.2 g/dl	Glu	101 mg/dl	補正 Ca	10.4 mg/dl	MPO-ANCA	陰性
Plt	15.3 × 10 ³ /μl					sIL-2R	19,300 U/ml
感染症関連検査		尿中抗原				尿検査	
T-SPOT	陰性	<i>S. pneumoniae</i>	陰性			HTLV-1 抗体	陽性
CMV C7-HRP	陰性	<i>Legionella</i>	陰性			HIV 抗体	陰性
		便検査				蛋白 (+), 糖 (-), 潜血 (±)	
		糞線虫				赤血球	
		2回陰性				白血球	
						1~4/HPF	
						1~4/HPF	

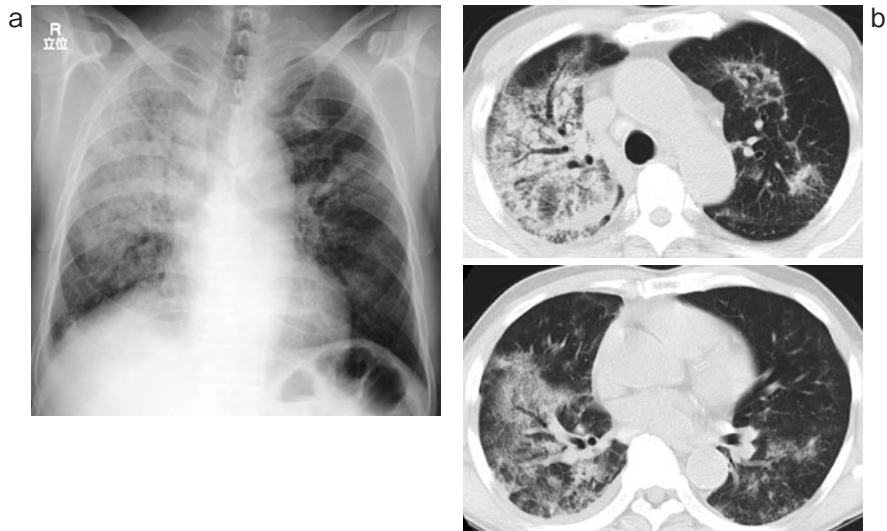


図 1 (a) 胸部 X 線写真. 右上中肺野優位にすりガラス様陰影と air bronchogram を伴う浸潤影を認め、気管の右方偏位、右肺野の縮小の所見を認めた. (b) 胸部 CT. 右肺優位に牽引性気管支拡張症を伴う浸潤影とすりガラス様陰影を認め、胸膜直下は比較的スベアされていた.

球 (flower cell) 4.0%の増加, KL-6 780 U/ml, SP-D 155 ng/ml と肺線維化のマーカー上昇, β-D-グルカン 121.0 pg/ml, sIL-2R 19,300 U/ml の上昇を認めた.

胸部 X 線写真・胸部 CT (図 1): 胸部 X 線写真では右上中肺野優位にすりガラス様陰影と air bronchogram を伴う浸潤影を認め、気管の右方偏位、右肺野の縮小の所見も認めた. 胸部 CT にても右肺優位に牽引性気管支拡張症を伴う浸潤影とすりガラス様陰影を認め、胸膜直下はスベアされていた.

入院後経過: 最初の左肺野の陰影は抗菌薬投与により改善傾向を認めたため細菌性肺炎であったと思われた

が、その時点から徐々に呼吸不全が進行し、種々の抗菌薬の治療に反応せずすりガラス様陰影の増悪を認めた (図 2) ことから、PCP などの非細菌性の肺炎や血管炎を疑い、緊急で気管支鏡検査を施行した. 右 B³a にて気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行 (90/150 ml 回収) し、細胞数は 1.5 × 10⁵/ml でマクロファージ 32%, リンパ球 64%, 好中球 3%, 好酸球 1% とリンパ球優位であった. 洗浄液の Diff Quick 染色, および Grocott 染色で *Pneumocystis jirovecii* の栄養体・嚢子を確認できたため、速やかに PCP と診断しスルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim: ST) 合剤による治

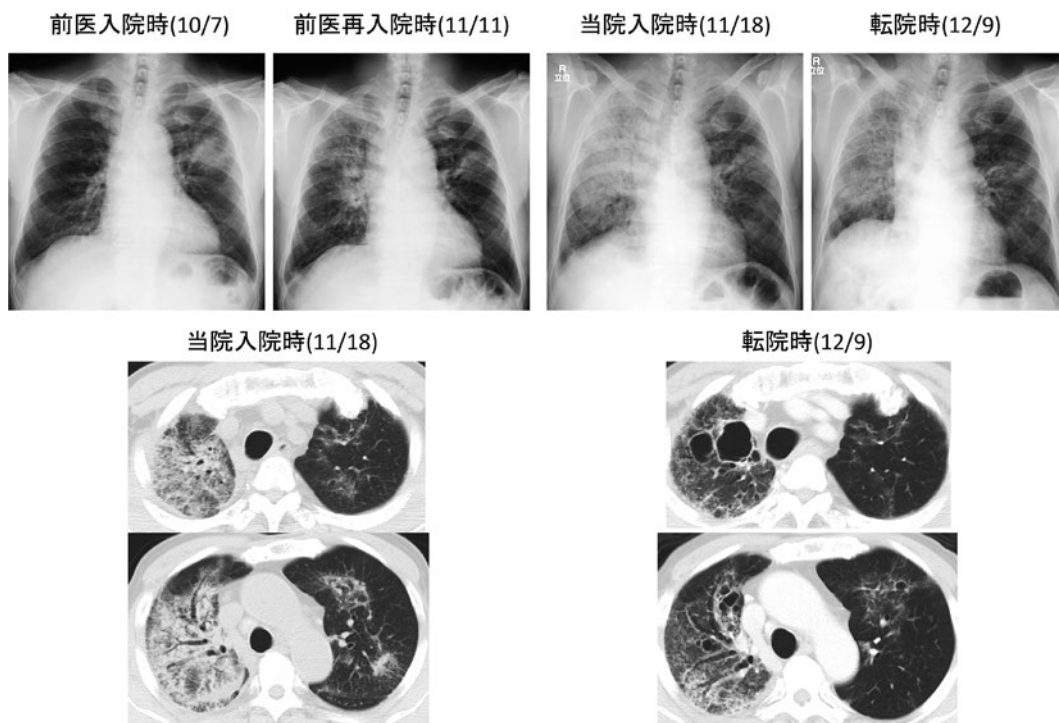


図2 画像の経過。前医入院時(10/7):左肺野にすりガラス様陰影を伴う浸潤影を認め肺炎として前医入院。前医再入院時(11/11):左肺野の陰影は改善傾向であったが、新たに右肺野に淡いすりガラス様陰影を認めた。国立病院機構沖縄病院入院時(11/18):右肺野の陰影はair bronchogramを伴う浸潤影とすりガラス様陰影に悪化していた。転院時(12/9):すりガラス様陰影は改善傾向を認めるが右肺はさらに縮小し、右上肺野には空洞病変を疑わせる陰影が出現していた。胸部CTでは右肺優位、特に浸潤影が強かった場所に大小さまざまな囊胞病変を認めた。

療を開始した。肝機能障害もあったためST合剤6錠分2で開始し、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)80 mg/dayの治療も併用した。治療開始後は解熱し、炎症反応、画像所見や呼吸状態も改善傾向を認めたが、約1ヶ月後の胸部CTにて囊胞形成を認めた(図2)。

また、入院時の血液検査でHTLV-1抗体が陽性で、異型リンパ球を認めていたためATLのくすぶり型と診断していたが、入院中に異型リンパ球の増加(4%→17%)が出現したため、ATLの急性転化が疑われ12月6日に左頸部リンパ節生検を施行した。成人T細胞白血病の診断となり、12月9日に転院の上、血液内科に転科となった。

考 察

ニューモシスチス肺炎(PCP)は、*P. jirovecii*による日和見感染症である。*P. jirovecii*は純培養ができないため、肺胞洗浄液などの検鏡での菌体の確認によって確定診断されるが、血清中のβ-D-グルカン、KL-6、LDHの上昇や肺胞洗浄液などのPCR検査が補助診断として利用されている²⁾³⁾。本症例は抗菌薬治療に反応しない肺炎に対し、迅速に気管支鏡検査を行うことによってPCPと診

断し治療介入することができたが、非HIV患者のPCP(non-HIV-PCP)の場合はHIV患者のPCP(HIV-PCP)に比較して診断が難しく、患者背景や臨床経過、画像や補助診断を参考に治療開始せざるをえないことも多い。一般にHIV-PCPの場合は、細胞性免疫の著明な低下により炎症が軽度であるために緩徐進行、症状も軽く予後も良いとされているが、non-HIV-PCPの場合は、急性発症で重篤となることが多い⁴⁾。PCPの症状顕在化までの期間としては、HIV-PCPで約1ヶ月、non-HIV-PCPで約1週間とされており⁵⁾、今回の症例は呼吸不全を呈するまで約1ヶ月の期間を要しており、HIV-PCPに近い臨床経過であったと考える。

PCPにおける検査値も、HIV・非HIV患者では両者の病態を反映し異なっており、HIV-PCPでは発症時に肺胞内に多数の*P. jirovecii*の菌体が存在するためBALなどでの検出が比較的容易とされ、β-D-グルカンも高値になることが多い⁶⁾。一方でnon-HIV-PCPにおいては発症時に菌体量が少ないとされ、β-D-グルカンの上昇も軽度にとどまることもある。本症例では容易に栄養体を確認できたことやβ-D-グルカンが高値であったことなどから菌量は多いと推測され、この点からもHIV-PCPと類似し

た病態であったと考える。

PCPの画像所見も、HIV-PCPではびまん性のすりガラス様陰影の頻度が高く、non-HIV-PCPでは浸潤影の割合が高いとされている⁷⁾。また嚢胞性変化はHIV-PCPで多くみられる⁸⁾。本症例の診断時の画像所見はnon-HIV-PCPで多い浸潤影⁷⁾の像が強かったが、経過中にHIV-PCPに多いとされる嚢胞形成を認めた。嚢胞形成の機序には諸説あるが、チェックバルブ機構や⁹⁾、炎症による肉芽腫形成や線維化による変化、壊死性変化などがあげられている¹⁰⁾¹¹⁾。Chowらは、嚢胞形成のあった患者の半数が入院時には浸潤影しか認めず、平均6.8日後にそれが嚢胞を形成したと報告している¹²⁾。さらに、急性期を脱した患者の多くは、嚢胞の完全もしくは部分的な消失を認めており、平均4.5ヶ月後に嚢胞が完全に消失した症例が半数あった¹²⁾。本症例においても、嚢胞は治療経過途中で形成が確認されているが、転院後にATLに対し化学療法を施行された後、日和見感染症の合併で1ヶ月以内に死亡したため、その後の嚢胞の経過は確認できなかった。

HTLV-1はCD4陽性T細胞(CD4細胞)に長期間感染しながら増殖し、点突然変異などのgeneticな変化とDNAメチル化などのepigeneticな異常が多段階的に出現し、増殖能やアポトーシス抵抗性を獲得しATLを発症するとされている¹³⁾。つまり、感染したCD4細胞自体は増えるが、機能自体は低下しているため日和見感染症を起こす。一方、HIVはCD4細胞に感染して破壊するため数が減少し易感染性となる。どちらもCD4細胞に感染し最終的には細胞性免疫を抑制するため、ATL患者においてはHIV-PCPと同様の病態、経過であったとしても矛盾しない。さらに、ATLに肺病変は合併しやすいといわれており、感染症のなかでもPCPの頻度は高い¹⁴⁾。しかし、実際にATL患者に発症したPCPの臨床的特徴や画像の特徴、HIV-PCPとの類似点などに関する文献はあまりなく、本症例はATLを背景としたPCPがHIV-PCPと類似した画像の経過を呈しうることを示唆するものである。

今回我々は、画像上嚢胞形成の経過を確認しえた、ATLを背景としたニューモシスチス肺炎の1例を経験した。ATL患者のPCPは、その病態からHIV-PCPと類似した経過をたどる可能性が高いことが推測された。

本症例の初期の経過、画像の一部は国立沖縄病院医学雑誌34巻に掲載されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
- 2) Watanabe T, et al. Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1128-31.
- 3) Azoulay E, et al. Polymerase chain reaction for diagnosing *pneumocystis pneumonia* in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009; 135: 655-61.
- 4) Thomas CF Jr, et al. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487-98.
- 5) Kovacs JA, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia*: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663-71.
- 6) Nakamura H, et al. Clinical utility of serum β -D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. *Intern Med* 2009; 48: 195-202.
- 7) Tasaka S, et al. Comparison of clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med* 2010; 49: 273-81.
- 8) Hardak E, et al. Radiological features of *Pneumocystis jirovecii Pneumonia* in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung* 2010; 188: 159-63.
- 9) Goodman PC. *Pneumocystis carinii pneumonia*. *J Thorac Imaging* 1991; 6: 16-21.
- 10) Kennedy CA, et al. Atypical roentgenographic manifestations of *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1390-8.
- 11) Sandhu JS, et al. Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with AIDS. *Radiology* 1989; 173: 33-5.
- 12) Chow C, et al. Lung cysts associated with *Pneumocystis carinii pneumonia*: radiographic characteristics, natural history, and complications. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 527-31.
- 13) 安永純一郎, 他. HTLV- I と発がん. *ウイルス* 2006; 56: 241-50.
- 14) Yoshioka R, et al. Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; 55: 2491-4.

Abstract

A case of *Pneumocystis pneumonia* in a patient with adult T-cell leukemia presenting cystic formation in radiographic images

Daisuke Shibahara^{a,b}, Isoko Owan^b, Kenji Chibana^{a,b}, Atsushi Nakamoto^b,
Shusaku Haranaga^a and Jiro Fujita^a

^aDepartment of Infectious, Respiratory and Digestive Medicine Control and
Prevention of Infectious Diseases Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

^bDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okinawa National Hospital

A 70-year-old man who presented with fever was diagnosed and treated as bacterial pneumonia in a previous hospital. Despite treatments with several antibiotics, fever and shortness of breath had sustained for almost one month. His hypoxia progressed, and his radiographic findings deteriorated with ground-glass opacities and consolidations; therefore he was transferred to our hospital. We performed bronchoscopy, and *Pneumocystis jirovecii* was detected by Grocott staining of bronchoalveolar lavage fluid. We then made a diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* (PCP). Furthermore, he was diagnosed as adult T-cell leukemia (ATL) with lymph node biopsy. His clinical condition and radiographic images gradually improved after administration of sulfamethoxazole-trimethoprim and steroid, but cystic formation, relatively common among PCP in a patient with human immunodeficiency virus (HIV), was developed. We reported this case as PCP in a patient with ATL presenting cystic formation usually observed in HIV-PCP.