トピックス

II. 診断と検査

2. 鑑別疾患のキーポイント

小倉 高志

要 旨

1994年のアメリカとヨーロッパの合意によるARDSの臨床診断基準の定義は病理学的な定義とは完全に一致しない事、原疾患の違いが考慮されていない事、診断上の感度と特異度は中等度である事が指摘されている。ARDSは症候群であり、先行する基礎疾患、あるいは危険因子があれば比較的診断は容易であるが、原因がわかるまでは徹底的に検索すべきである。鑑別疾患としては、心不全、びまん性肺胞出血、急性好酸球性肺炎、薬剤性肺炎、粟粒結核、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎があげられる。

〔日内会誌 100：1561～1567, 2011〕

Key words 心不全、びまん性肺胞出血、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、粟粒結核

はじめに

臨床で使用されているALI/ARDS (Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome) のAECC (The American-European Consensus Conference) の定義は、①急性の発症、②胸部単純X線写真で両側の肺浸潤影（この場合陰影が広範である必要はない）、③酸素化の低下 ($P/F \leq 300$)、④心機能の低下がない ($PAWP \leq 18 \text{ mmHg}$) の4項目からなっている。先行する基礎疾患あるいは危険因子がある事が前提とされる。更に間質性肺炎、サルコイドーシスなどの慢性肺疾患はこの定義から除外されるとされる¹⁾。この定義は簡便ではあるが、ALI/ARDS診療のためのガイドライン(日本呼吸器学

会作成)でも問題点を指摘されている²⁾。すなわち、AECCの定義は病理学的な定義とは完全に一致しない事、原疾患の違いが考慮されていない事、診断上の感度と特異度は中等度である事が指摘されている。剖検でのDAD (Diffuse alveolar damage：びまん性肺胞障害)所見をゴールドスタンダードとして、AECCのARDSの定義を評価した所、感度と特異度はそれぞれ75%、84%であった³⁾。そのため、「本当にALI/ARDSか？」という事を常に意識するようにすべきである。

1. 先行する基礎疾患、あるいは危険因子があれば比較的診断は容易であるが、積極的に血液培養を行うべき。

ALI/ARDSは、表²⁾に示すような種々の疾患を

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome: progress in diagnosis and treatment. Topics: II. Diagnosis and Examination; 2. Differential diagnosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Takashi Ogura: Respiratory Division of Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Japan.

トピックス

表. 主なALI/ARDSの原因となる基礎疾患

直接損傷	間接損傷
頻度の多いもの 肺炎 胃内容物の吸引 (誤嚥)	頻度の多いもの 肺血症 外傷, 高度の熱傷 (特にショックと大量輸血を伴う場合)
頻度の少ないもの 脂肪塞栓 吸入障害 (有毒ガスなど) 再灌流肺水腫 (肺移植後など) 溺水 放射線肺障害 肺挫傷	頻度の少ないもの 心肺バイパス術 薬物中毒 (パラコート中毒など) 急性膵炎 自己免疫疾患 輸血関連急性肺障害 (TRALI) ^{注1}

TRALI : transfusion-related acute lung injury
(文献3より引用)

基礎として発症する症候群である。敗血症や急性膵炎など明らかな基礎疾患があり、その24時間後にこの病態が出現すれば診断は容易である。特に基礎疾患としては敗血症の頻度が一番高い。両側の肺浸潤影を認めた例で、新たに出現した発熱やショックを認めたらまず血液培養2セットを行うべきである。実地臨床では基礎疾患が明らかでない事も多いが、基礎疾患や危険因子がない場合や、その因子との時間経過が典型的でない場合は原因を追求すべきである。

2. 基礎疾患として肺炎の頻度は高いが、どこまでが重症肺炎で、どこからARDSの病態が加わったのかは難しい。

重症肺炎においても、AECCの診断基準を満たす場合はALI/ARDSとして対処すべきである²⁾。重症・超重症の市中肺炎起炎病原菌としては、肺炎球菌性肺炎、インフルエンザウイルス、レジオネラ菌、マイコプラズマがあげられる。鑑別には患者の免疫状態の把握も重要であり、細胞性免疫低下例ではニューモシスチス肺炎やサイトメガロ肺炎がみられる。敗血症のARDSと同様に、肺炎による直接障害のARDSでもステロイ

図1. 僧房弁の乳頭筋断裂による急性左心不全患者の胸部単純X線写真

肺門側優位のすりガラス性陰影と浸潤影を示し、末梢肺野は比較的sparingされている。

ドの有用性は証明されていないが、肺炎に合併したARDSでは一部ではステロイドの使用を考慮すべき症例もある。特に免疫不全患者のニューモシスチス肺炎では、ステロイドの有用性を示唆する報告もある⁴⁾。又、レジオネラ肺炎もARDSの合併頻度が高いが、間質性肺炎を発症する例もあり肺病変が遷延する場合は、ステロイドの使用も検討すべきである⁵⁾。

3. まずは心不全を除外すべきであるが、鑑別は困難な事も多いし合併する事もある。

症例は50代女性、生来健康。呼吸困難を主訴に救急搬入された。胸部X線写真(図1)で両側肺門から比較的左右対称にわたる浸潤影がみられたが、心拡大は認めなかった。血液生化学検査ではBNP 333 pg/mlであったが、初診時の心電図異常、心エコー所見では明らかな壁運動異常を認めず。酸素化も悪く(PaO₂とFiO₂の比、以下P/Fは200)、ARDSが疑われた。同日の胸部CT(図2)では両側肺にわたる中層を中心としたすりガラス性陰影を認め肺水腫所見の疑い

図 2. 図 1 と同じ患者の高分解能CT

両肺にわたる中層を中心としたすりガラス性陰影を認める。

で心不全は否定できず、繰り返し行った心エコーより僧房弁の乳頭筋断裂による急性心不全と診断された。

実地臨床で遭遇する頻度からもARDSと一番の鑑別になる疾患は心不全である⁶⁾。しかし、肺動脈楔入圧 ≤ 18 mmHgがAECCのARDSの定義にも入っているように、心不全の鑑別に右心カテテルは必須であった。ただその後にいくつかの報告で右心カテテル挿入がその予後に悪影響を与えるとの報告もあり、安全性も考慮して全例にはされなくなった。初期の鑑別には、病歴・身体所見・胸部単純X線・心電図を参考にして、さらに胸部CT・心エコーで診断を絞り込む必要がある。

心不全症例での身体所見において、頸静脈の怒張と聴診上III音(ギャロプサウンド)の聴取を認める。特に後者はARDSの鑑別に重要である⁵⁾。胸部X線所見上、一般的に心疾患を有する場合には心拡大を伴うが、急性心不全(提示例のような僧帽弁の腱索断裂による急性僧帽弁閉鎖不全)や拡張障害による心不全(高血圧、慢性肺疾患合併例に多い)では、心拡大に乏しいことがある。リンパ管がうっ滞した時に伴うKerley B lineや胸水は心不全の時には認めやすい所見である。

胸部CTでは心原性肺水腫の場合のほうが肺門部を中心とした浸潤影(butterfly shadow)を呈することが多く、ARDSの初期(滲出期)には背側の荷重部領域に浸潤影が分布する傾向にある。

経胸壁の超音波心エコー法は、駆出率の測定による左室の収縮能の評価には有用である。しかし、高齢者に多い肺水腫をおこしやすい拡張不全は評価しにくい。BNPは収縮不全と拡張不全の両方の評価に有用な心不全マーカーである。BNP ≤ 100 pg/mlの時はALI/ARDSの可能性が高いといわれる。ただALI/ARDSでもBNPは上昇する事があり、ARDSと心原性肺水腫の鑑別においてBNPの評価は慎重にすべきである⁷⁾。更に、ARDS患者の約20%は左心不全を合併していることも診断を複雑化する⁶⁾。

4. ALI/ARDSの定義であげられている除外項目に慢性肺疾患の急性増悪(間質性肺炎、サルコイドーシスなど)があるが、その診断に胸部CTは有用である。

初診の場合や、以前の比較する画像がない場合は慢性肺疾患の存在を指摘するのが難しい。通常は胸部単純写真でも網状性陰影の存在から特発性肺線維症の急性増悪が推測されARDSとの鑑別が容易であることが多いが、胸部HRCTではじめて蜂窩肺を指摘できる症例もある。

急性期にCT室に移動するリスクも鑑み典型例では必要はないかもしれないが、治療に不応な場合は適応となる。いままでは急性呼吸不全を合併する患者で胸部HRCTの撮影は困難であったが、息止めが短時間で済むマルチスライスCTの導入によりARDSとの鑑別にCTはさらに有用となる。

トピックス

図3. 「低酸素時の気管支鏡（低酸素血症を伴った肺病変にどのように気管支鏡を行うか）」のアンケート調査結果（専門施設 44 病院を対象）

この設問ではBALとTBLBを区別してない。他の設問の解答では低酸素時にTBLBを施行しない施設数は 16 だがBALを施行しない施設数は 3 と、どの施設も適応があればBALは施行する傾向にあった。

5. 基礎疾患が不明なALI/ARDS症例に対する肺生検の施行はまだ議論があるが、BALは可能であれば施行すべきである。

外科的肺生検はARDSの除外診断に推奨されないとされていたが、最近鑑別診断に有用であるという報告が散見される⁸⁾。日本では実際に行われている施設はほとんどなく、まだその有用性については議論がある所であるが、常にARDSの原因を検索するという姿勢は大事である。

2007 年気管支鏡専門医大会において、「低酸素時の気管支鏡」のテーマをいただいたため、びまん性肺疾患を得意とする専門施設 44 病院の先生にアンケート調査を行った。その時の設問の一つに「画像上びまん性肺疾患が疑われる症例で、血行動態は安定しているが、低酸素血症の

進行がみられる状況を想定します。TBLBあるいはBAL施行可能なP/F ratio値はどのくらいまでと考えますか」の結果を図3に示す。P/F ≤ 200の症例で行う施設数は26、P/F ≤ 100の症例でも行う施設数は5あった。一部の施設では、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 下に気管支肺胞洗浄を安全に施行していた。特に免疫不全患者では感染症の除外にBALは有用とかがえる。

6. びまん性肺胞出血では1/3の例で血痰は認めない。その鑑別には、気管支肺胞洗浄が有用である。

びまん性肺胞出血は肺の毛細血管からの肺腔内への出血を特徴とし、その原因疾患として薬剤性 (amiodarone, propylthiouracil), 全身性血管炎・膠原病〔(Wegener肉芽腫症, 顕微鏡的

多発動脈炎, 全身性エリテマトーデス (SLE)], Goodpasture症候群によるものが重要である。びまん性肺胞出血の3徴候として, ①血痰, ②貧血, ③胸部X線写真上のびまん性の浸潤影があげられる。しかし, 血痰は1/3の症例では認められないため, 臨床経過・画像所見よりARDSと鑑別になる症例がある。血中の抗基底膜抗体や抗好中球細胞質抗体の測定は, 基礎疾患の検索には有用であるが日数がかかるため, 血痰のない患者で肺胞出血の診断を迅速に行うために, 気管支肺胞洗浄を行い, 肺胞洗浄液の外観で血性を呈することや肺胞洗浄液中のヘモジデリンを貪食した肺胞マクロファージを検出することが有用である。

7. 常に薬歴を問診すべきで, 薬を服用していたら薬剤性肺炎を疑うべきである。

肺癌に対して抗癌剤を投与中に呼吸困難が起きて肺に影が出たら薬剤性肺炎と単純には診断とはできない。肺癌や関節リウマチなど原病でも肺合併症(肺癌-癌性リンパ症, 関節リウマチ-間質性肺炎)を伴いやすい場合は原病の悪化を, 更に免疫能も低下しやすい疾患なので感染症を鑑別したうえで, 薬剤の関与を疑わなければいけないので, この3つの要素をどのように鑑別するかは困難の事も多い。更に心不全などの修飾要素も加わる。ARDSが鑑別になる呼吸不全合併例では, 感染症の検索を徹底的にしたうえで, 日和見感染(ニューモシスティス肺炎など)が否定されるまでは, 鑑別診断と同時に最初はそれに対する治療も加え, 鑑別が除外された時点で治療を中止していく事が实际的である。

acetylsalicylic acid, amiodarone, propylthiouracil, bleomycin, methotrexate, ゲフチニブなどのびまん性肺胞傷害(DAD)パターンを示す可能性のある薬剤では, 薬剤中止後HRCTを参考にステロイドパルス療法をすみやかに行う事

が重要である。薬剤性肺炎の診断は病歴上のあらゆる薬剤の投与歴を時系列に検討して臨床像と対比して薬剤の関与の可能性を常に疑うことから始まる⁹⁾。

8. 若年者のARDSでは急性好酸球性肺炎を疑い, 最近の喫煙歴を問診すべき。

1989年にAllenが提唱した疾患概念で, 本来は原因不明の急性発症の好酸球性肺疾患である。ARDSにおいてのステロイドの有用性についてはいまだに議論のある所であるが, この疾患はステロイドが有効であるので, 若者発症のARDSの鑑別では念頭に置く事が重要な疾患である。診断のポイントとしては以下があげられる。

①その後種々の原因(吸入抗原, 薬剤)により本症を発症させる可能性が報告されている。本邦では喫煙開始との関係が指摘されている。

②画像診断が有用である。胸部CTでは通常のARDS症例と比較して小葉間隔壁や汎小葉分布が目立つ。

③BALが有用である。初期には末梢血中の好酸球増多も認めないため, 気管支肺胞洗浄による洗浄液中の好酸球増多の確認が診断に有用である¹⁰⁾。

9. ARDSの原因が不明の時は, 基礎疾患として粟粒結核も念頭に置くべき。

症例は60代男性, 糖尿病で治療中。前医に肺炎で入院中, 24時間前より呼吸困難が出現して救急搬入された。胸部単純X線写真(図4)で両肺野にわたるすりガラス影がみられる。酸素化も悪く(P/Fは120), KL-6 582 U/ml, BNP 30 pg/ml。急性間質性肺炎が疑われ, ステロイドパルス療法がおこなわれる。後に, ARDSを合併した粟粒結核と診断された。後日施行された気管支鏡検査により, 洗浄液から結核菌が証明

トピックス

図 4. 粟粒結核症患者的胸部単純X線写真
両肺びまん性にすりガラス状陰影を呈しており、
この写真のみでは粒状陰影は判別困難である。

図 5. 図 4 の患者の 4 日前の胸部CT線写真
1 mm大の粒状陰影が小葉構造と関連なくランダム
に分布しており、典型的な粟粒結核症の像である。

され、本例は粟粒結核にARDSを合併した症例であった。4 日前に前医で受診してCT像(図 5)が撮影されており、1 mm大の粒状陰影が小葉構造と関連なくランダムに分布している粟粒結核の像が認められていた。以前の写真の比較読影の重要性が示唆された例である。図 6 に他のARDSの粟粒結核例を提示するが、すりガラス陰影の軽い所に注目すると粟粒影が見える。

原因不明のARDSでは粟粒結核を鑑別すべきだといわれている¹¹⁾。粟粒結核によるARDSでは、特徴としては、①妊娠女性やアルコール依存症の患者に発症しやすい、②ARDSによる浸潤影のため粒状影が指摘できにくい。粟粒結核によるARDSの死亡率は50～60%と高率であり早期診断、治療が必要である。

10. 急性間質性肺炎の診断は慎重にすべきであるが、早期治療も大事である。

ARDSが基礎疾患や誘因があるのに対して、急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP) は原因不明のARDSに相当する疾患で、1986年にKatzensteinにより提唱された¹²⁾。病理組織

図 6. 図 4, 5 とは別の粟粒結核症患者的胸部HRCT写真

びまん性に血管は透見可能なすりガラス性陰影を認める。すりガラス性陰影の軽度の所では、微細の粒状陰影を認める。

的にはARDSと同じく、びまん性肺胞領域障害 (diffuse alveolar damage : DAD) を特徴とする。画像所見ではARDSと鑑別が困難であるが、AIP患者のほうが下肺野優位で対称性のことが多い。AIPの診断は除外診断によりされるが、治療は十分なステロイドと免疫抑制剤の使用が必要であるので、いわゆるARDSとは鑑別が重要である。

最後に

その他にARDSと鑑別が必要な疾患には、過敏性肺炎、癌性リンパ管症、過剰輸液、神経原性肺水腫（痙攣発作後のなどの急性で重症の中樞神経系障害に伴う肺水腫）、降圧性肺水腫（痙攣発作後のなどの急性で重症の中樞神経系障害に伴う肺水腫）があげられる。これらは、特徴的な背景があるので注意深い問診と臨床背景の把握により鑑別が可能になる³⁾。

謝辞：「低酸素時の気管支鏡」のアンケート調査に協力していただいた専門施設 44 病院の先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) Bernard GR, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824, 1994.
- 2) Esteban A, et al: Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 141 (6): 440-445, 2004.
- 3) 社団法人日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会編：ALI/ARDS診療のためのガイドライン第2版. 秀潤社, 東京, 2010.
- 4) Bozzette SA, et al: A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 323: 1451-1457, 1990.
- 5) 高柳 昇, 他: レジオネラ肺炎 65 例における重症合併症とその治療成績. *日呼吸会誌* 47: 558-568, 2009.
- 6) Ware LB, Matthay MAN: Acute Pulmonary Edema. *Engl J Med* 353: 2788-2796, 2005.
- 7) Levitt JE, et al: Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Crit Care* 12: R3, 2008.
- 8) Papazian L, et al: A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35 (3): 755-762, 2007.
- 9) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会：薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン．メディカルビュー社，東京，2006.
- 10) Philit F, et al: Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1235, 2002.
- 11) Kim JY, et al: Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 7: 359-364, 2003.
- 12) Katzenstein AL, et al: Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10: 256, 1986.