

原 著

慢性過敏性肺炎の臨床的検討

三輪 清一 井手協太郎 中野 秀樹 桑田 博史 鈴木研一郎
 松田 宏幸 横村 光司 朝田 和博 中村祐太郎 乾 直輝
 白井 正浩 須田 隆文 千田 金吾 中村 浩淑

要旨：慢性過敏性肺炎(Chronic hypersensitivity pneumonitis: 以下 CHP)は、診断と治療に難渋する予後不良の疾患と考えられている。最近当院で経験した CHP 6 例(自宅 4 例, 鳥飼病 1 例, 小麦 1 例)についてその臨床的特徴を検討した。平均発症年齢は 53.3 歳で女性 4 例, 男性 2 例であった。HP の診断に有用とされる環境暴露試験で通常の短期間では全例陰性であったが, 1 週間以上の長期間では 5 例が陽性を示した。環境改善やステロイド投与を施行しても 2 例は観察期間約 10 年で死亡した。CHP の末期には IPF/UIP との鑑別が困難といわれているが, 不可逆的線維化病変に進行していく様子が画像的, 病理学的に認められた。CHP の診断の際には詳細な病歴, 臨床経過, 画像所見, 病理所見を含めた総合的判断が必要と考えられた。

キーワード：慢性過敏性肺炎, 環境暴露, 特異性間質性肺炎

Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP), Environmental exposure, IPF/UIP

緒 言

過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis: 以下 HP)は有機あるいは無機塵埃を反復吸入しているうちにこれに感作されて起こるアレルギー性肺炎の総称であり, 別名外因性アレルギー性胞隔炎とも呼ばれている¹⁾。本症はその発症様式ならびに臨床経過から急性型, 亜急性型, 慢性型に分けられる。急性型あるいは亜急性型の病変は可逆的で, 再度抗原に暴露されなければ軽快し, ステロイド治療にも反応は良好であるが, 慢性型(chronic HP: 以下 CHP)では推定抗原暴露からの隔離を試みても, 不可逆的で進行し, 肺の線維化や気腫化のために呼吸不全となる予後不良な疾患である。今回我々は当科において CHP と診断した 6 症例につき, その臨床的特徴を検討した。

対象と方法

厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班の過敏性肺炎の診断基準(1990年)にて強い疑い以上であり, かつ最低1年以上の経過で臨床症状, 呼吸機能異常が持続する症例を CHP と定義し, この基準をみたく 6 症例(男性 2 例, 女性 4 例)を対象とした。これらの症例の各種検査成績, 画像所見, 病理組織像, さらに治療と経

過について比較検討した。

成 績

症例の内訳 (Table 1)

自宅関連 4 例(男性 1 例, 女性 3 例), 鳥飼病 1 例(女性), 小麦粉 1 例(男性)であり, 平均発症年齢は 53.3 歳であった。自宅関連では家屋はすべて木造で築 10~20 年であった。同様な急性症状を繰り返して慢性化したタイプが 3 例, 最初から慢性のタイプが 3 例であった。喫煙歴に関しては非喫煙者は 4 例で, すべて女性であった。

診断時検査所見 (Table 2)

炎症所見は症例 3 を除いて白血球, CRP, 血沈の著明な上昇は認められなかった。低酸素血症はみられなかったが, 肺機能検査で全例に%VC の低下(拘束性障害)を認めた。BALF 所見では, 5 例にリンパ球の上昇がみられ, うち 3 例に CD 4/8 比の上昇を認めた。

診断時胸部 HRCT 所見 (Table 3)

3 例が上肺野優位で, 小葉中心性の粒状影は 4 例, スリガラス影は全例, 牽引性気管支拡張は 2 例, 蜂窩肺は 1 例にみられた。

病理組織所見 (Table 3)

検体は 5 例が外科的肺生検(開胸肺生検または胸腔鏡下肺生検)で採取された。小葉中心性分布を示したものは 5 例, 肉芽腫は 4 例, 細気管支炎は 4 例, 胞隔炎は全例, 線維化は 5 例にみられた。典型的な UIP 所見を示した症例はなかった。

Table 1 Characteristics of patients

| Case No. | Sex | Onset age (yr) | Smoking history | Type | Subtype |
|----------|-----|------------------|-----------------|---------------------|-------------|
| 1 | F | 63 | never | home-related | acute onset |
| 2 | F | 46 | never | home-related | acute onset |
| 3 | M | 51 | current | home-related | acute onset |
| 4 | F | 64 | never | home-related | insidious |
| 5 | F | 50 | never | bird fancier's lung | insidious |
| 6 | M | 46 | ex | flour-induced | insidious |

M = male; F = female;

never = never a smoker; current = current smoker; ex = ex-smoker

Table 2 Laboratory findings on diagnosis

| Case No. | WBC (μ l) | CRT (mg/dl) | ESR (mm/h) | PaO ₂ (torr) | %VC | BAL | |
|----------|-----------------|---------------|--------------|---------------------------|-----|-------------|--------------|
| | | | | | | L/N/E (%) | CD4/8 |
| 1 | 8,500 | < 0.1 | 36 | 83 | 70 | 27/0/3 | 13.4 |
| 2 | 4,300 | < 0.1 | 18 | 80 | 45 | 5/2/0 | 0.4 |
| 3 | 3,700 | 7.5 | 41 | 65 | 75 | 43/1/0 | 5.1 |
| 4 | 8,100 | 0.9 | 41 | 75 | 55 | 65/0/3 | 2.7 |
| 5 | 8,700 | < 0.1 | 44 | 84 | 31 | 23/5/0 | 0.3 |
| 6 | 8,500 | < 0.1 | 7 | 95 | 59 | 55/0/0 | not examined |

L = lymphocytes; N = neutrophils; E = eosinophils

Table 3 Findings of HRCT and pathology on diagnosis

| Case No. | HRCT | | Pathology | |
|----------|--------------------|---|-------------|--|
| | Zonal predominance | Findings | Lung biopsy | Findings |
| 1 | lower | centrilobular nodules GGO | OLB | centrilobular distribution granuloma bronchiolitis alveolitis fibrosis |
| 2 | upper | centrilobular nodules GGO | OLB | centrilobular distribution bronchiolitis alveolitis fibrosis |
| 3 | lower | GGO | VATS | centrilobular distribution granuloma bronchiolitis alveolitis fibrosis |
| 4 | upper | centrilobular nodules GGO | OLB | centrilobular distribution granuloma bronchiolitis alveolitis fibrosis |
| 5 | upper | centrilobular nodules GGO traction BE | TBLB | granuloma alveolitis |
| 6 | lower | GGO traction BE honeycomb | OLB | centrilobular distribution alveolitis fibrosis |

GGO = ground glass opacity; BE = bronchiectasis; TBLB = transbronchial lung biopsy;

OLB = open lung biopsy; VATS = video assisted thoracic surgery

Table 4 Immunologic findings and provocation test

| Case No. | Serum precipitins | Environmental mycological study | Lymphocyte stimulation test | Provocation test | |
|----------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| | | | | Environmental short/long | Inhalation |
| 1 | <i>A. niger</i> | <i>A. niger</i> | not examined | negative/positive | negative |
| 2 | negative | negative | not examined | negative/positive | not examined |
| 3 | negative | <i>A. nidulans</i> | not examined | negative/positive | not examined |
| 4 | <i>C. acremonium</i> | <i>C. acremonium</i> | not examined | negative/positive | not examined |
| 5 | pigeon serum | not examined | positive | negative/positive | positive |
| 6 | negative | not examined | positive | negative/negative | positive |

A. niger = *Aspergillus niger*; *C. acremonium* = *Cephalosporium acremonium*

Table 5 Therapy and clinical course

| Case No. | Observation period (yr) | Therapy environmental improvements/steroid | PaO ₂ | %VC | Clinical course |
|----------|-------------------------|--|------------------|-------------|---|
| | | | (% changes) | | |
| 1 | 11 | done/short course | - 12 | - 28 | death due to respiratory failure |
| 2 | 7 | done/long course | ± 0 | 11 | persistent <i>P. aeruginosa</i> infection |
| 3 | 5 | done/short course | 15 | 13 | occasional fever |
| 4 | 10 | done/long course | - 20 | - 9 | death due to exacerbation |
| 5 | 3 | done/long course | - 10 | not exam'd. | decreasing pulmonary function in tests |
| 6 | 19 | done/not done | - 6 | ± 0 | stable |

免疫学的検査 (Table 4)

血清沈降抗体は3例で陽性であり,症例1で *Aspergillus niger*, 症例4で *Cephalosporium acremonium*, 症例5で Pigeon serum に対する抗体が認められた. 環境真菌検査では,症例1で *Aspergillus niger*, 症例3で *Aspergillus nidulans*, 症例4で *Cephalosporium acremonium* が検出された. リンパ球幼弱化試験では2例が陽性であった.

誘発試験 (Table 4)

誘発試験の判断ために Yoshida ら²⁾の基準を利用した. 環境暴露試験では,数日間の短期間では全例陰性であったが,1週間以上の長期間では5例が陽性であった. 抗原吸入試験では2例が陽性であった.

治療と経過 (Table 5)

全例において社会的事情により転居は不可能であった. 症例1は環境改善と短期ステロイド治療を施行したが,観察期間11年で原病の悪化により死亡した. 症例2は環境改善と長期ステロイド治療により,肺機能の改善はみられたが,長期ステロイド治療による緑膿菌持続感染が認められ,感染増悪による入退院を繰り返している. 症例3は時折現病による発熱はあるが,環境改善と2週間程度の短期ステロイド治療により,肺機能の改善がみられている. 症例4は環境改善と長期ステロイド治療を施行したが,観察期間10年で呼吸不全にて死亡した. 症例5は環境改善と長期ステロイド治療を施行して

いるが,肺機能の低下が認められている. 症例6は観察期間が19年にもおよびが,環境改善のみで病状は比較的安定している.

死亡した2例に関しては,症例1では2度の外科的肺生検を施行しており,症例4では剖検を施行したため,胸部 HRCT 所見を含めて経過を検討した (Table 6).

胸部 HRCT 上では2例とも粒状影は消え,スリガラス影の増強,牽引性気管支拡張,蜂窩肺の出現が認められた (Fig. 1).

病理組織所見では,診断時は2症例とも細気管支炎,胞隔炎,肉芽腫が認められ,HPに矛盾しない所見であり,小葉中心部や細気管支周囲に線維化も認められたが,症例1の2度目の胸腔鏡下肺生検では病変は明らかな小葉中心性分布をとらず,肉芽腫と胞隔炎の減少,蜂窩肺の出現が認められた (Fig. 2). 症例4の剖検では診断時に認めた所見はほとんどみられず,広範な蜂窩肺が形成されていた (Fig. 3).

考 察

CHP という疾患概念はいまだに確立しておらず,そのため診断は困難になる場合が多い. 我々は1990年の厚生省特定疾患 (びまん性肺疾患) 調査研究班のHPの診断基準にて強い疑い以上で慢性進行性の肺機能障害,肺の線維化,胸部画像上異常が持続するものを CHP と定義した. 最近の CHP の診断基準として (1) 環境暴

Table 6 Chest HRCT and pathological findings of cases 1 and 4

| | Case 1 | | Case 4 | |
|----------------------------|--------|-------|--------|---------|
| | 70 yr | 74 yr | 64 yr | 74 yr |
| Chest HRCT | | | | |
| centrilobular nodules | + | | + | |
| GGO | + | ++ | + | ++ |
| traction BE | | + | | + |
| honeycombing | | + | | + |
| Pathology | OLB | VATS | OLB | Autopsy |
| centrilobular distribution | + | | + | |
| granuloma | + | ± | + | |
| bronchiolitis | + | | + | |
| alveolitis | + | ± | + | |
| fibrosis | + | ++ | + | ++ |
| honeycombing | | + | | + |

GGO = ground glass opacity; BE = bronchiectasis;
 OLB = open lung biopsy; VATS = video assisted surgery

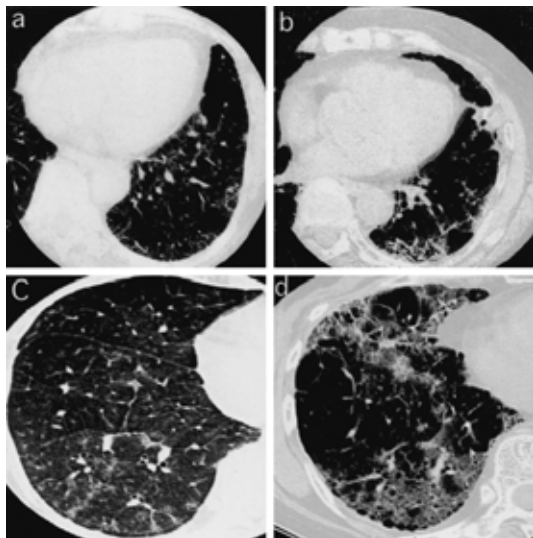


Fig. 1 Chest HRCT (Cases 1, 4) showing increasing ground-glass opacity, decreasing nodular opacity, and the presence of traction bronchiectasis and honeycombing for observation.

Case 1 : (a)70-year-old patient (b)74-year-old patient
 Case 4 : (c)64-year-old patient (d)74-year-old patient

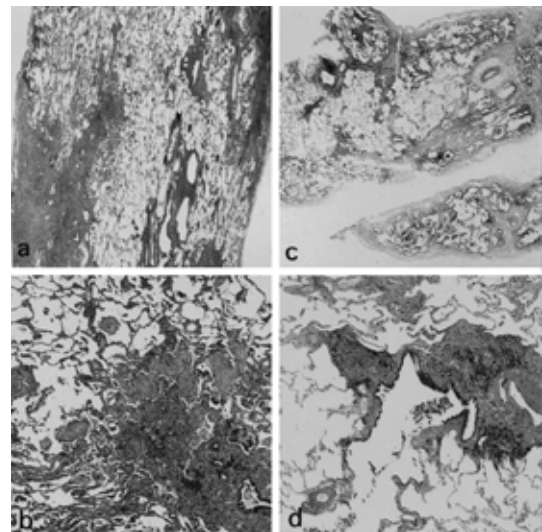


Fig. 2 Case 1 : Open lung biopsy specimen (at 70 years of age)showing centrilobular distribution, fibrosis, and the histologic triad of HP, including bronchiolitis, alveolitis and granuloma (a, b) (HE stain) Video-assisted thoracic surgical biopsy specimen (at 74 years of age) showing inconspicuous histologic triad findings and marked microscopic honeycombing (c, d) (HE stain)

露試験または抗原吸入試験により HP 症状の再現 , (2) 組織学的に肺の線維化が認められる (肉芽腫の有無は問わない) , (3) CT にて honeycombing がみられる , (4) 肺機能上拘束性障害が 1 年以上にわたって進行性である , (5) HP に関する呼吸器症状が 6 カ月以上続く , (6) 特異抗原に対する抗体またはリンパ球増殖試験が陽性 , 以上 6 項目中 (1) または (6) , (2) または (3) , (4) または (5) を含む 3 項目以上を満たすものを定義する

という案も報告されている³⁾ . また CHP は急性症状を繰り返して慢性化するタイプと最初から慢性化するタイプの 2 つに分けられる .

欧米における CHP は主に慢性型の鳥飼病 (bird fancier 's lung) と農夫肺 (farmer 's lung) であるが , 一方日本における CHP は夏型 (summer-type) と自宅型 (home-related) が多く³⁾ , 自宅環境に原因を有する

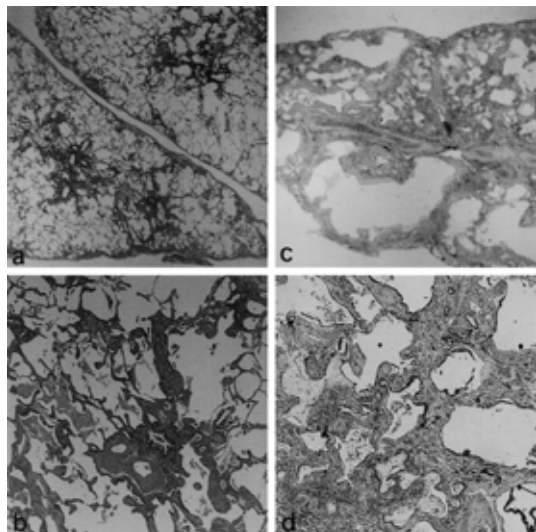


Fig. 3 Case 4 : Open lung biopsy specimen (at 64 years of age) showing centrilobular distribution, fibrosis and the histologic triad of HP (a, b) (HE saein.) Autopsy revealed full extent honeycombing (c, d) (HE stain)

症例が多くを占めており、原因抗原の違いからその病像は欧米の CHP とは異なるとも考えられる。

当科で経験した CHP 症例は 6 症例で、自宅環境に原因を有する 4 症例と鳥飼病 1 例と小麦粉によるもの 1 例であった。自宅環境が原因の CHP については、夏型や加湿器肺や鳥飼病が除外診断され、自宅での長期環境暴露試験が陽性であることを根拠とした。

診断時検査所見では急性型と比べて炎症所見は乏しく、 PaO_2 は比較的良好なものの、%VC の低下し拘束性障害を示していた。BALF 所見では 6 例中 5 例にリンパ球の上昇がみられた。CD 4/8 には一定の傾向がなかったが、この BALF 所見は CHP に関しても、診断根拠になると考えられた。

CHP の典型的な画像所見は上肺野優位の線維化であり、小葉中心性の粒状影は IPF との鑑別に有用である⁴⁾。蜂窩肺は慢性の根拠と考えられ、胸部 HRCT 所見の解析では、Yoshizawa ら³⁾は 36% に、Adler ら⁵⁾は 68% 認められたと報告している。当科の症例では病変分布は上肺野優位は 3 例であり、小葉中心性の粒状影は 4 例に、スリガラス影は全例みられた。診断時に蜂窩肺を認めたのは 1 例であったが、経過中線維化が進行し後にみられた例もあった。以上より、上肺野優位の小葉中心性の粒状影とスリガラス影と線維化所見は、CHP に比較的特徴的な画像所見と考えられ本症の診断に有用であると思われる。しかし、下肺野優位の CHP や線維化の進行したサルコイドーシスとの鑑別は胸部 HRCT のみでは困難であると考えられた。

CHP は、病理組織所見では線維化所見がみられるため IPF/UIP との鑑別が問題になる。当科での症例では、診断時には病変の時相の不均一性や fibroblastic foci といった UIP に特徴的な所見はみられなかった。HP の病理所見のトリアスである細気管支炎、肉芽腫、胞隔炎⁶⁾は診断時にはみられたものの病変が進行するにつれこれらの所見は弱くなり、線維化が進行し蜂窩肺が形成されていく様子が症例 1 の 2 回目の胸腔鏡下肺生検や症例 4 の剖検所見で確認された。慢性期初期では、サルコイドーシスや線維化を伴った NSIP との鑑別が必要であると考えられた。また末期の状態では、症例 4 の剖検でみられるように UIP の終末像との鑑別は困難であると思われる。検体採取には外科的肺生検が必要と考えられ、典型的でない IPF/UIP やサルコイドーシスや NSIP の所見が得られた場合には、CHP を念頭にいった病理学的かつ臨床的再検討が必要であると考えられた。

環境真菌検査や免疫学的検査で原因抗原を推定できたのは 4 例(症例 1 の *Aspergillus niger*、症例 4 の *Cephalosporium acremonium*、症例 5 の鳥、症例 6 の小麦)であった。今回、環境調査で検出された真菌とそれに対する沈降抗体が陽性であったことよりそれらを原因抗原としたが、自宅関連の HP の原因抗原の詳細な報告はない。症例 6 は仕事が菓子製造業で小麦を使用していたため、職業性と考えられた。

環境暴露試験では通常の短期間では全例陰性であったが、一週間以上の長期間では 5 例陽性であった。環境暴露試験は、HP の発症機序を考えれば、陽性であれば診断意義は極めて高いが、CHP では、短期間の試験では陰性のことが多く、診断を遅らせなおかつ困難にしている原因となっている。CHP は通常の短期の環境誘発試験では、陽性となりにくいと考えられ、抗原暴露から 1 カ月経過してから症状が再燃した例も報告されており⁷⁾、長期環境暴露試験は診断に有用であると考えられた。また鳥飼病のように推定される原因抗原を用いた吸入誘発試験が比較的容易に実施できる場合は非常に有用と考えられ⁸⁾、本症例では 2 例が陽性であった。

HP の根本的な治療原則は、1) 原因抗原の除去またはそれらからの隔離と 2) ステロイド治療である。当院の症例では経済的社会的理由により転居は不可能であった。症例 1 と 4 は環境改善を施行しかつステロイド投与しても病状は進行し観察期間約 10 年で死亡した慢性鳥飼病は IPF よりも死亡率が低いとの報告があるが⁹⁾、本邦に多い自宅型 CHP は根本的な治療法である転居が社会的経済的理由で極めて困難であるため、ステロイドを使用しても少量の同じ抗原に暴露され続けることにより予後不良の経過となりやすいと考えられた。

以上より CHP の診断の際には詳細な病歴、臨床経過、

画像所見，病理所見を含めた総合的判断が必要と考えられ，治療としては抗原の完全回避のための対策が重要と思われた。

文 献

- 1) 菅 守隆, 安藤正幸: 過敏性肺臓炎 現況, 病態, 診断と予防 . 医学のあゆみ 1997; 180: 24-28.
- 2) Yoshida K, Ando M, SaKata T, et al: Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 475-483.
- 3) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan a nationwide epidemiologic survey . J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 315-320.
- 4) Matar LD, McAdams HP, Sporn TA: Hypersensitivity pneumonitis. AJR 2000; 174(4): 1061-1066.
- 5) Adler BD, Padley SPG, Muller NL, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. Radiology 1992; 185: 91-95.
- 6) Coleman A, Colby TV: Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. American J Surg Pathol 1988; 12: 514-518.
- 7) 吉村信行, 野寺博志, 大河内稔, 他: 環境暴露1カ月後に症状が顕在化するイソシアネートによる慢性過敏性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 627-632.
- 8) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al: Inhalation Provocation Tests in Chronic Bird Fancier's Lung. Chest 2000; 118: 1382-1389.
- 9) Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al: Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 49-53.

Abstract

Clinical Analysis of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis

Seiichi Miwa, Kyoutarou Ide, Hideki Nakano, Hiroshi Kuwata, Kenichirou Suzuki,
Hiroyuki Matsuda, Kouji Yokomura, Kazuhiro Asada, Yutaro Nakamura,
Naoki Inui, Masahiro Shirai, Takafumi Suda,
Kingo Chida and Hirotoishi Nakamura

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine,
Hamamatsu-shi, Shzuoka, 431-3192, Japan

Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) has a poor prognosis because of the difficulties in its diagnosis and treatment. Recently, we have encountered six cases of CHP (4 patients with the home-related type, a patient with bird fancier's lung, and one with flour-induced CHP) and we examined the clinical characteristics of these cases. Environmental provocation testing has been considered useful for diagnosing HP, but all patients gave negative results in short-term environmental exposure tests performed routinely for the diagnosis of HP. However, 5 patients had a positive response in long-term environmental exposure tests. Two patients died of respiratory failure after ten years' observation despite improvement of the causative environment, and were given steroid therapy. Radiographically and pathologically, the process of progressive and irreversible lesions were recognized in our series of CHP patients. The diagnosis of CHP should be carried out on the basis of the comprehensive findings including the detailed history, clinical course, radiography, and histology.