

症 例

気管支喘息の経過中に発症した慢性好酸球性細気管支炎の1例

永田 忍彦 原田 進 若松謙太郎
 執行 睦実 加治木 章 北原 義也

要旨：62歳，女性．気管支喘息にて気管支拡張薬，吸入ステロイドにて加療中，喘息の診断から4年後に胸部X線，CT上びまん性小葉中心性粒状影が出現．末梢血好酸球数も増加．びまん性汎細気管支炎と診断されエリスロマイシンの長期投与が行われたが，喘息の診断から5年後に労作時呼吸困難出現，胸部X線写真上粒状影が増加．胸腔鏡下肺生検の結果，好酸球の浸潤を伴う細気管支壁の肥厚，細気管支周囲の肺胞隔壁や肺胞内への好酸球集積がみられた．ステロイドの内服を開始し，症状，画像所見共改善．最近本邦で好酸球性細気管支炎の2症例が報告され，本例はこれらと同一のものと考えられるが，これら2例は気管支喘息の合併はなく，本疾患と気管支喘息との鑑別が強調されている．本例では気管支喘息の経過中に本疾患が出現し，また好酸球性肺炎の所見もみられた．本例はこれら3疾患が相互に合併しうる可能性を想定させる症例として貴重と考えられる．

キーワード：好酸球性細気管支炎，気管支喘息，好酸球性肺炎，細気管支炎，好酸球性肺炎患

Eosinophilic bronchiolitis, Bronchial asthma, Eosinophilic pneumonia, Bronchiolitis, Eosinophilic lung disease

はじめに

最近，喘鳴，呼吸困難で発症し，末梢血好酸球増多，画像上びまん性に小葉中心性粒状影を呈し，胸腔鏡下肺生検にて細気管支壁に著明な好酸球浸潤を認め，経口ステロイド剤の投与にて改善を示す症例が2例報告され，それぞれ，“chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis)”¹⁾，及び“好酸球性細気管支炎・肺炎”²⁾との病名で報告されている．これら2例の報告では喘鳴，呼吸困難が見られ，肺機能上閉塞性換気障害が見られるものの，喘息とは異なる病態であることが強調されている．今回我々は気管支喘息の診断にて治療中，初診から4年経過した時点で画像上小葉中心性粒状影が出現し，胸腔鏡下肺生検にて上記2症例と同様な病理所見を認めた1例を経験したので報告する．

症 例

症例：62歳，女性．

主訴：咳，痰，呼吸困難．

既往歴：1996年 急性肝炎，副鼻腔炎なし．

合併症：1996年よりアレルギー性鼻炎．

家族歴：特記すべき事なし．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，ペット飼育歴なし．

職業歴：1996年まで冠婚葬祭業の営業，その後なし．

現病歴：1994年4月より気管支喘息の診断にて当院外来治療中（テオフィリン 400 mg/日，塩酸クレンブテロール 20 µg/日，プロピオン酸ベクロメタゾン 200 µg/日，発作時塩酸プロカテロール 10 µg 吸入）．症状は主に早朝に発作性に反復して出現する呼吸困難，喘鳴である．1998年頃より労作時呼吸困難が出現するようになり，胸部X線写真にて両側肺野に粒状影を認めるようになった．1998年4月よりびまん性汎細気管支炎と診断されエリスロマイシン 600 mg/日の投与が開始された．1999年10月はじめ頃より労作時呼吸困難が出現，10月17日頃より呼吸困難が強くなり，11月25日頃より咳，痰が増えた．11月30日当院外来受診，低酸素血症と胸部X線写真にて粒状陰影の増加を指摘され，精査のため同日当院入院．

入院時現症：145 cm，42 kg，血圧 149/90，脈拍 107/分，整，体温 36.7℃，心音異常なし，心雑音なし，呼吸音 全肺野で呼吸時連続性ラ音聴取，腹部異常所見なし．

入院時検査所見（Table 1）：血沈，白血球数，CRP等の炎症所見なく，末梢血好酸球増多を認めた．血液生化学検査には異常認めず．血液ガスにて低酸素血症が見

Table 1 Laboratory data on admission

ESR	9 mm/h	Serology	
Hematology		CRP	0.09 mg/dl
WBC	6,000/mm ³	CA	< × 4
Neu	51.1%	IgE	48 IU/ml
Eo	18.5%	IgE-RAST	
Ba	0.8%	Aspergillus class 0	
Mono	2.6%	Aspergillus Ab	(-)
Lym	27.0%	Urinalysis	
RBC	496 × 10 ⁴ /mm ³	Protein	(-)
Hb	15.6 g/dl	Sugar	(-)
Plt	23.2 × 10 ⁴ /mm ³	Occult blood	(-)
Biochemistry		Spirogram	
TP	7.6 g/dl	VC	1.57 L
Alb	4.7 g/dl	%VC	73.0%
T.Bil	0.7 mg/dl	FEV _{1.0}	1.06 L
AST	20 IU/l	FEV _{1.0%}	52.0%
ALT	11 IU/l	ATI	- 29.94%
ALP	236 U/l	\dot{V}_{50}	0.50 L/s
GTP	19 U/l	\dot{V}_{25}	0.20 L/s
LDH	533 IU/l	Blood gas analysis	
BUN	13 mg/dl	pH	7.428
Cr	0.44 mg/dl	Po ₂	56.2 torr
Na	149 mEq/l	Pco ₂	39.6 torr
K	3.9 mEq/l	Sputum cytology	
Cl	100 mEq/l	Eosinophils	(+ + +)
		Sputum bacteriology	
		Streptococcus α	2 +
		Neisseria spp.	2 +
		Fungus	(-)



Fig. 1 Chest radiograph on admission revealing diffuse nodular densities in both lung fields.

られ、肺機能検査では軽度の拘束性換気障害と中等度の閉塞性換気障害を認めた。喀痰細胞診にて多数の好酸球を認めた。喀痰からは有意な細菌、真菌、抗酸菌は検出されなかった。

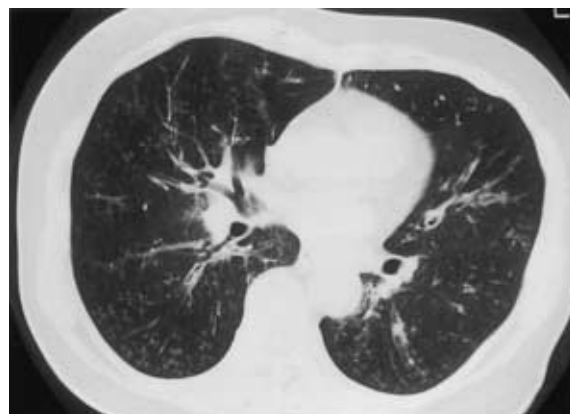


Fig. 2 Chest CT on admission showing bilateral, centrilobular nodular densities, and bronchial wall thickening.

胸部 X 線写真 (Fig. 1) : 全肺野にびまん性の小粒状影を認めた。

胸部 CT (Fig. 2) : 全肺野に小葉中心性に分布する粒状影、小～細気管支の拡張、壁の肥厚所見を認め、一部に斑状の濃い濃度上昇域を認めた。有意な縦隔リンパ節

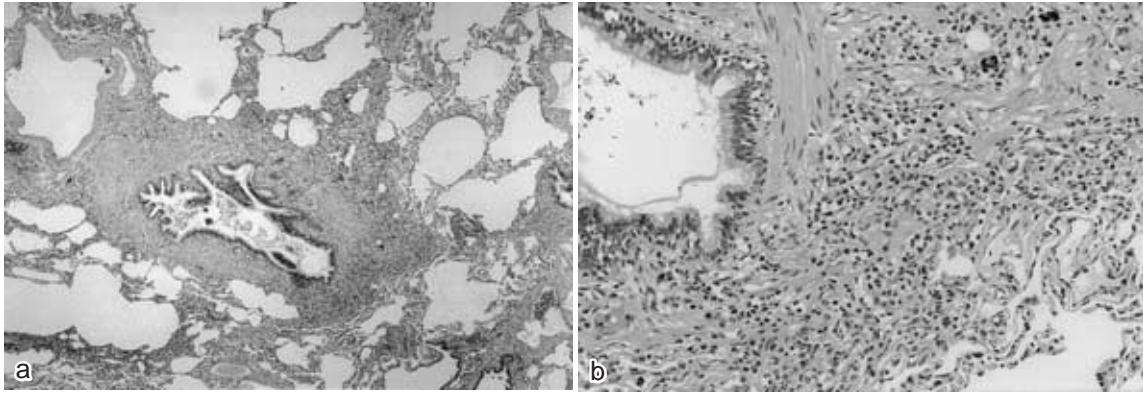


Fig. 3ab Lung biopsy from left S⁹⁻¹⁰ about two months after admission, showing fibrous thickening of membranous bronchiole (Fig. 3a, H-E × 4) Higher magnification reveals that eosinophils have infiltrated into the fibrous thickening of the bronchiolar wall as well as peribronchiolar alveolar tissue(Fig. 3b, H-E × 20).

Table 2 Variation and reversibility of FEV_{1.0}

	FVC	FEV _{1.0}
1996. 5. 23	2.26 L	1.88 L
1997. 1. 30	1.95 L	1.58 L
1997. 6. 26	2.48 L	2.25 L
1999. 11. 29	2.04 L	1.06 L
2000. 1. 18	2.72 L	2.04 L
2001. 11. 27	1.68 L	0.96 L (before inhalation of β_2 agonist)
	2.04 L	1.18 L (after inhalation of β_2 agonist)

腫大は見られなかった。

心エコー：正常範囲内。

腹部エコー：正常範囲内。

入院後経過：入院時喘息発作の状態であり，直ちにメチル・プレドニゾン 80 mg/日の点滴静注，アミノフィリン 0.5 mg/kg/日の持続点滴静注，硫酸サルブタモール 0.5 mg，1日4回の定期吸入を行った。症状，末梢血好酸球増多，血液ガス所見，肺機能検査所見，胸部X線写真上の粒状影の改善を認めた。12月7日よりアミノフィリン，硫酸サルブタモールは中止し，テオフィリン，塩酸クレブテロールの内服，プロピオン酸ベクロメタゾンの吸入を再開，ステロイドはプレドニゾンの内服に変更後，漸減し2000年1月6日にて中止した。肺野の粒状影の原因を調べるため12月22日気管支鏡検査を施行。気管支粘膜は全体的に軽度発赤していた。右S^{6,9,10}より生検を行ったが，軽度の慢性炎症細胞浸潤を認めるのみであった。ステロイドの中止後自覚症状，血液ガス所見の悪化は見られなかったが，胸部X線写真にて肺野の粒状影の増加を認めたため，その原因について明らかにするため2000年1月27日胸腔鏡下に左S^{8,10}を生検した。膜性細気管支上皮は内腔に向かって嚢状を呈しており，細気管支が収縮状態にあることがう

かがわられた。膜性細気管支壁は線維性に肥厚しており好酸球の浸潤を伴っていた。細気管支壁の好酸球浸潤はびまん性ではなく，部分的に浸潤が強いところとそうでないところがみられた。気管支上皮基底膜の肥厚は明らかでなかった。細気管支上皮の杯細胞化生を一部に認めた。細気管支壁に浸潤した好酸球は細気管支周囲の肺胞隔壁および肺胞腔内にも浸潤を認めた (Fig. 3a, 3b)。また一部の小葉間隔壁とその周囲の肺胞隔壁，肺胞腔内にも好酸球の浸潤が見られた。以上の所見より好酸球浸潤を放置しておくこと細気管支壁及び周囲の好酸球性の炎症が持続し組織構築の改変が進む可能性があるかと判断し，3月2日よりプレドニゾン 20 mg/日の内服を開始した。胸部X線写真上の粒状影，血液ガス所見とも改善が見られたため，プレドニゾンを漸減しプロピオン酸ベクロメタゾンの吸入 1,200 μ g/日を開始した。今回入院後よりピークフローメーターによる管理を行っており，ピークフローは起床時 290 l/分，就寝前 370 l/分程度で安定していた。2000年10月末プレドニゾンを 5 mg/日より 2.5 mg/日に減量したところ，12月になり夜間喘鳴，呼吸困難出現し，朝起床時のピークフローが 190 l/分に低下，末梢血好酸球が増加，胸部X線写真にて肺野の粒状影の悪化が見られたため，プレドニゾンを 20

mg/日に増量し、胸部 X 線写真の改善を認めた。その後プレドニゾロンを漸減し現在 5 mg/日を維持量として投与中である。喘息発作を年に 1~2 回おこしているが、画像上の粒状影の増加はみられていない。2001 年 11 月喘息発作時に気管支拡張剤吸入前後のスパイログラム検査を行っているが、Table 2 の如く気管支拡張剤吸入にて 20% 以上の一秒量の改善がみられた。2003 年 8 月の胸部 CT では軽度の気管支壁肥厚と粒状影の残存を認めている。

考 察

最近画像上びまん性小葉中心性粒状影を呈し、組織学的に著明な好酸球浸潤を伴う細気管支炎を示す 2 症例が報告された^{1,2)}。これら 2 症例の特徴としてはこれらの所見の他、自覚的に喘鳴、呼吸困難を呈し、末梢血及び気管支肺泡洗浄液の好酸球増多が見られ、肺機能検査上閉塞性換気障害を示し、ステロイドによく反応する、といった点が見られる。臨床、病理学的に細気管支に病変の主座を有する好酸球性の肺疾患であり、既知の慢性細気管支炎をきたす疾患及び好酸球性肺疾患が鑑別の対象となる。本症例もびまん性汎細気管支炎、濾胞性細気管支炎、RB-ILD、肺好酸球性肉芽腫症などの慢性細気管支炎の原因となる疾患、及び好酸球性肺炎、アレルギー性気管支肺真菌症、アレルギー性肉芽腫性血管炎などの好酸球性肺疾患と鑑別する必要があるが、本例の臨床および病理所見はこれらいずれの疾患にも合致しない。また先に報告された 2 症例の特徴としてあげられている臨床・病理所見、つまり(1)喘鳴、呼吸困難、(2)末梢血好酸球増多、(3)閉塞性換気障害、(4)両肺広範にみられる小葉中心性粒状影、(5)好酸球浸潤を伴う慢性細気管支炎が主体で、主に細気管支周囲に局限した好酸球性肺炎、(6)吸入ステロイドが無効、(7)ステロイドの経口により改善する、これら全ての所見を本症例は有しており、本例は先に報告された 2 症例と同一のものと考えられる。本例の細気管支壁の好酸球浸潤は部分的に強いところとそうでないところがみられたが、生検前にステロイドの投与が行われていたことが影響しているのではないかとと思われる。また吸入ステロイドの効果については今後さらに検討する必要があると思われるが、本症例では肺生検後経口ステロイドと共にプロピオン酸ベクロメタゾンの高用量吸入を行ったが、経口ステロイドの減量により病態の悪化が見られており、吸入ステロイドの明らかな効果は見られなかった。

先に報告された 2 症例では喘息類似の症状がみられるが、気管支喘息の合併ではないことが強調されている。本症例では気管支喘息の経過中に好酸球性細気管支炎の所見が出現したおり、この点で本症例は先の 2 症例と異

なっている。本症例が本当に気管支喘息を合併しているか否かが問題となるが、本症例では(1)早朝に発作性に反復して出現する呼吸困難、喘鳴がみられる、(2)肺機能検査で 1 秒量、1 秒率の低下が見られ、気管支拡張剤の吸入で 1 秒量の 20% 以上の改善がみられる (Table 2)、(3) 1 秒量が経過中に自然に、あるいは治療によりかなりの変動を示す (Table 2)、(4) 喀痰中に多数の好酸球がみられる、などの症状、所見がみられ、さらに(5)好酸球性細気管支炎の喘鳴、呼吸困難は本例にみられるような発作性、反復性ではないと報告されている、ことから、喘息予防・管理ガイドライン 2003 に報告されている喘息の診断の目安³⁾に照らして、本例が気管支喘息を合併していることは間違いないと考えられる。

次に細気管支病変を気管支喘息の一部分所見ととらえられないかということが問題となる。気管支喘息でも、気管支だけではなく細気管支病変も合併することが知られている^{4,5)}。しかし気管支喘息症例の胸部 X 線あるいは CT 所見として記載されているのは、air-trapping による過膨張所見、気管支拡張、気管支壁肥厚であり^{6,7)}、さらに小葉中心性粒状影を認めるとの報告⁸⁾もあるが、本例の様に広範に分布する明らかな粒状影を認めることは気管支喘息としては非定型的であり、本症例の臨床像を気管支喘息のみで片付けることは妥当ではないように思われる。本症例の検討より気管支喘息症例で、画像上明瞭な粒状影を呈する程度に、細気管支に好酸球性の炎症を伴う症例があることは明らかであるが、これを気管支喘息の一部分所見と考えるのか、細気管支病変を慢性好酸球性細気管支炎として別に考えるのかについては今後さらに症例を集積して検討する必要があると思われる。

気管支喘息は気管支の慢性好酸球性の炎症と考えられている⁹⁾。本例の CT をみると、細気管支の変化の他に、気管支の壁の肥厚所見や肺野の斑状濃度上昇域がみられる。前者の所見は気管支壁にも好酸球が浸潤していることをうかがわせるもので、気管支喘息の合併と矛盾しない所見と考えられる。また後者の所見は好酸球性肺炎の合併を示唆していると考えられ、実際本症例の生検標本でも細気管支や小葉間隔壁の周囲に好酸球性肺炎の所見がみられている。つまり本症例では好酸球が気管支~細気管支~肺泡領域にわたって種々の程度に浸潤しており、細気管支領域の病変が前面にでたものと解釈できる。本症例は気管支喘息、好酸球性細気管支炎、好酸球性肺炎が相互に合併しうる可能性を示唆するものと思われるが、この点については今後症例を集積して明らかにしていく必要があると考えられる。

謝辞：本症例の病理組織所見、診断について御教示いただいた埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理部河端美則先生

に深謝いたします。

文 献

- 1) Takayanagi N, Kanazawa M, Kawabata Y, et al: Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease(eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001 ; 68 : 319 - 322.
- 2) 中込一之, 山口正雄, 島田浩太, 他: 喘息症状で発症し, びまん性小葉中心性陰影を呈した, 好酸球性細気管支炎・肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2003 ; 41 : 722 - 727.
- 3) 厚生省免疫アレルギー研究班: 喘息の管理・治療の目標, 定義, 診断, 病型, 重症度. 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, 西間三馨監修. 喘息予防・管理ガイドライン 2003. 協和企画, 東京, 2003 ; 2 - 18.
- 4) Colby TV: Bronchiolar pathology. In: Epler GR, eds, *Diseases of the Bronchioles*. Raven Press, New York, 1994 ; 77 - 100.
- 5) Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al: Bronchiolar disorders. In: Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al, eds, *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract*. ARP and AFIP, Washington, 2002 ; 351 - 380.
- 6) 中川武正: 気管支喘息の診断. *日内会誌* 1996 ; 85 : 194 - 198.
- 7) Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al: Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lung in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993 ; 188 : 829 - 833.
- 8) Harmanci E, et al: High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration* 2002 ; 69 : 420 - 426.
- 9) 厚生省免疫アレルギー研究班: 病態生理. 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, 西間三馨監修. 喘息予防・管理ガイドライン 2003. 協和企画, 東京, 2003 ; 33 - 55.

Abstract

A case of chronic eosinophilic bronchiolitis associated with bronchial asthma

Nobuhiko Nagata, Susumu Harada, Kentaro Wakamatsu,
Mutsumi Shigyo, Akira Kajiki and Yoshinari Kitahara

Department of Internal Medicine and Division of Clinical Research, National Omuta Hospital

A 62 year-old woman presented with diffuse, centriacinar nodular densities on chest radiography and CT, and an increase of peripheral blood eosinophils, four years after diagnosis of bronchial asthma. Diffuse panbronchiolitis was diagnosed, and was treated with erythromycin for a long period. One year later, she noticed exertional dyspnea, and her chest radiograph showed increased nodular densities. Lung biopsy under video-assisted thoracoscopy was performed, and revealed chronic bronchiolitis with eosinophilic infiltration, and focal, peribronchiolar eosinophilic infiltration in the alveolar septa and alveoli. She was treated with prednisolone, and her symptoms and nodular densities on chest radiography and CT were improved. We consider that the clinico-pathological findings of this case are consistent with those of chronic eosinophilic bronchiolitis, which has recently been reported in Japan. This case is different from previously reported ones in that eosinophilic bronchiolitis appeared in the course of bronchial asthma, suggesting the possibility that eosinophilic bronchiolitis may be accompanied with bronchial asthma or eosinophilic pneumonia.