

●症 例

喘鳴を伴わずに発症した好酸球性細気管支炎の1例

磯部 全^{a,b} 佐々木信一^c 富永 滋^c 前野 敏孝^b 倉林 正彦^b

要旨：症例は64歳，女性．4週間前からの呼吸困難，乾性咳嗽を主訴に来院した．喘鳴は認めなかった．入院時，低酸素血症を呈しており，胸部X線では過膨張を認めるのみだったが，胸部CTではびまん性粒状影とすりガラス影を認めた．気管支肺胞洗浄液中の好酸球は増多しており，経気管支肺生検で細気管支への著明な好酸球浸潤を認め，好酸球性細気管支炎と診断した．臨床検査上，末梢血好酸球増多を認める以外に他の細気管支炎を起こしうる原因は認められなかった．好酸球性細気管支炎は，気管支喘息と異同・鑑別が問題となる疾患であり，貴重な症例と考え報告する．

キーワード：好酸球性細気管支炎，経気管支肺生検

Eosinophilic bronchiolitis, Transbronchial lung biopsy (TBLB)

緒 言

好酸球性細気管支炎は，高柳ら¹⁾²⁾によって2001年に初めて報告された疾患概念で，血液中と気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好酸球が増多し，病理学的，画像的に細気管支炎を呈する特徴があるとされている．気管支喘息との異同・鑑別が大きな問題となる疾患であり，喘息様症状で発症した症例³⁾や気管支喘息の経過中に発症した症例^{4)~6)}の報告もなされている．現時点まで数例の報告^{1)3)~8)}しかなく，胸腔鏡下肺生検で診断されている例がほとんどである．我々は，喘鳴を伴わずに発症し，経気管支肺生検(TBLB)で診断しえた好酸球性細気管支炎を経験したため，ここに報告する．

症 例

患者：64歳，女性．

主訴：呼吸困難，乾性咳嗽．

既往歴：30歳 十二指腸穿孔，33歳 クモ膜下出血，子宮筋腫摘出，60歳～ 高血圧，胆石．副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎の既往なし．

家族歴：特記すべきことなし．

生活歴：喫煙歴 20本/日・45年間，飲酒歴 焼酎3合以上/日・45年間，職業 専業主婦．

現病歴：2004年12月下旬から，持続する労作時呼吸困難，乾性咳嗽が出現した．症状は改善せず徐々に増悪傾向を示したため，2005年1月下旬に緊急入院となった．

入院時現症：体温36.6℃，血圧160/90mmHg，心拍数104/min・整，呼吸数24/min・整．意識清明．眼瞼・眼球結膜に貧血，黄疸を認めない．胸部聴診上，心雑音やラ音を認めない．腹部平坦・整．四肢に浮腫やばち状指は認めない．体表リンパ節は触知しない．神経学的所見に異常なし．

経過：入院時，喘鳴は認めなかった．血液検査では(表1)，白血球7,800/ μ lのうち好酸球が741/ μ l(9.5%)と増多していた．また，IgEが3,141IU/mlと上昇しており，RASTでは，ダニ，スギなど多数抗原に対するアレルギーが示唆された．喀痰や血液の培養検査はいずれも陰性であり，*Aspergillus*をはじめとした各種抗原，抗体検査において感染症は否定的であった．動脈血血液ガス分析では2L nasal下でPaO₂56.8Torrと低酸素血症を呈していた．胸部X線写真(図1)は過膨張のみの所見だった．肺機能検査では，1秒量は低値であり，air trapping index(ATI)の上昇，残気率の上昇を認めた．また，気管支拡張剤吸入前1秒量1,210ml，吸入後1,200mlと有意な気道可逆性は認めなかった．胸部CT(図2)では，右中葉にすりガラス陰影，一部気道壁肥厚，びまん性に小葉中心性粒状影を認めた．第13病日，気管支鏡にて右B⁴aより気管支肺胞洗浄(BAL)，右B³a，右B⁸a，右B⁶bよりTBLBを施行した．気管支肺胞洗浄液(BALF)中の，細胞数は5.0 \times 10⁵/ml，好酸球は76%と著明に増

連絡先：磯部 全

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

^a医療法人社団磯部クリニック

^b群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科

^c順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

(E-mail: isobeit@sepia.plala.or.jp)

(Received 15 Feb 2013/Accepted 3 Jun 2013)

表 1 入院時検査所見

ESR	20 mm/h	IgG	1,414 mg/dl
		IgA	307 mg/dl
Hematology		IgM	73 mg/dl
WBC	7,800/ μ l	IgE	3,141 IU/ml
Neut	66.7%	IgE-RAST	
Lymph	20.6%	Mite	class 3
Mono	2.5%	Sugi	class 3
Eos	9.5%	<i>Aspergillus</i>	class 0
Baso	0.7%	<i>Aspergillus</i> Ab	(-)
RBC	445 \times 10 ⁴ / μ l	HTLV-1 Ab	< \times 16
Hb	14.8 g/dl	Urinalysis	
Plt	30.5 \times 10 ⁴ / μ l	Protein	(1+)
Biochemistry		Sugar	(-)
TP	7.6 g/dl	Occult blood	(-)
Alb	3.8 g/dl	Blood gas analysis (O ₂ 2 L/min nasal)	
GOT	43 IU/L	pH	7.36
GPT	32 IU/L	PaCO ₂	39.8 Torr
LDH	223 IU/L	PaO ₂	56.8 Torr
BUN	11 mg/dl	HCO ₃ ⁻	22.1 mmol/L
Cr	0.6 mg/dl	BE	-3.0 mmol/L
Serology		Pulmonary function tests	
CRP	< 0.3 mg/dl	VC	1,890 ml
COLD	\times 246	%VC	80.8%
<i>Mycoplasma</i> Ab	(-)	FVC	1,460 ml
RF	< 10 IU/ml	ATI	22.8%
ANA	\times 80	FEV ₁₀	1,210 ml
SS-A Ab	< 7.0 U/ml	%FEV ₁₀	66.5%
SS-B Ab	< 7.0 U/ml	FEV ₁₀ %	82.88%
MPO-ANCA	< 10 EU	RV/TLC	55.67%
PR3-ANCA	< 10 EU	V _{50,25}	2
		DL _{co} /VA	4.18 ml/min/mmHg
		%DL _{co} /VA	91.3%



図 1 入院時胸部 X 線写真. 過膨張所見を呈する.

加していた。また、病理所見 (図 3) では、細気管支壁への著明な好酸球浸潤を認め、一部細気管支壁に連続した肺胞壁にも好酸球浸潤を認めた。以上より今まで報告された症例^{1)3)~8)}との共通点も多く、好酸球性細気管支炎と診断した。第 19 病日には、末梢血好酸球は 2,230/ μ l (33.8%) まで増加した。入院時からテオフィリン (theophylline) 400 mg 内服、サルメテロール (salmeterol) 100 μ g 吸入を開始していたのに加えて、第 19 病日からフルチカゾン (fluticasone) 400 μ g 吸入を開始した。治療経過は良好で、第 22 病日には、室内気下で PaO₂ 87.2 Torr と低酸素血症は改善した。第 27 病日に施行した肺機能検査も改善していた。治療前と治療後の呼気フローボリューム曲線の変化を示す (図 4, 表 2)。また、第 41 病日に施行した胸部 CT では、気道壁肥厚や小葉中心性粒状影は残存していたが、すりガラス陰影は消失した。第 44 病日には末梢血好酸球は 130/ μ l (2.0%) と正

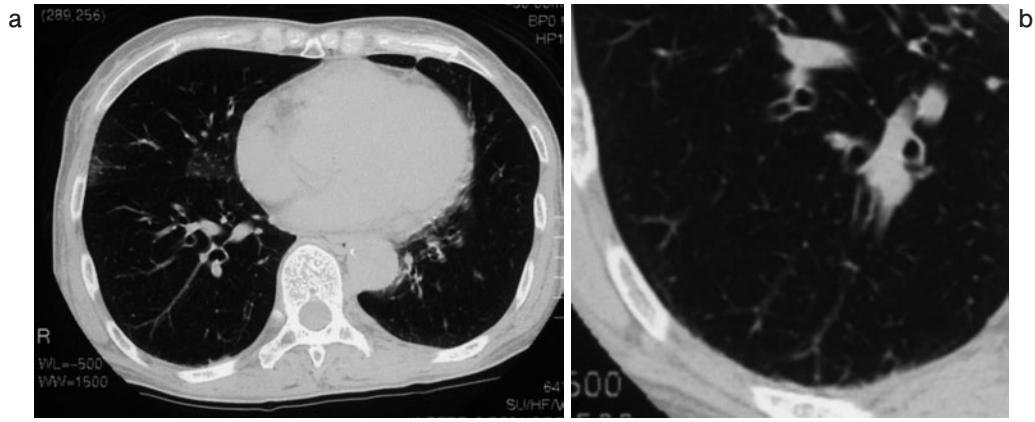


図2 入院時胸部CT. びまん性小葉中心性粒状陰影 (a, b), すりガラス影と気管支壁肥厚 (a) を認める.

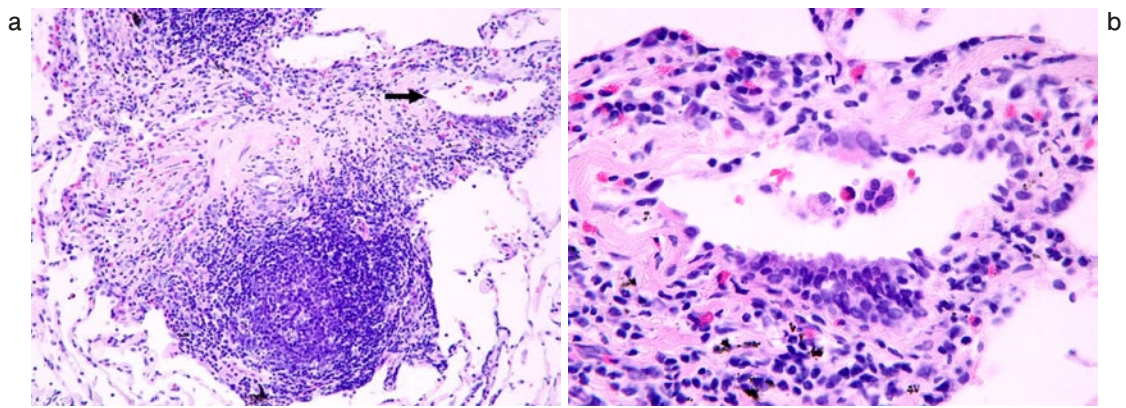


図3 TBLB組織. 細気管支壁 (矢印) への著明な好酸球浸潤を認める (一部は脱顆粒を伴う). また肺胞腔内への好酸球浸潤も認める (a: ヘマトキシリン-エオシン, $\times 20$, b: ヘマトキシリン-エオシン, $\times 40$).

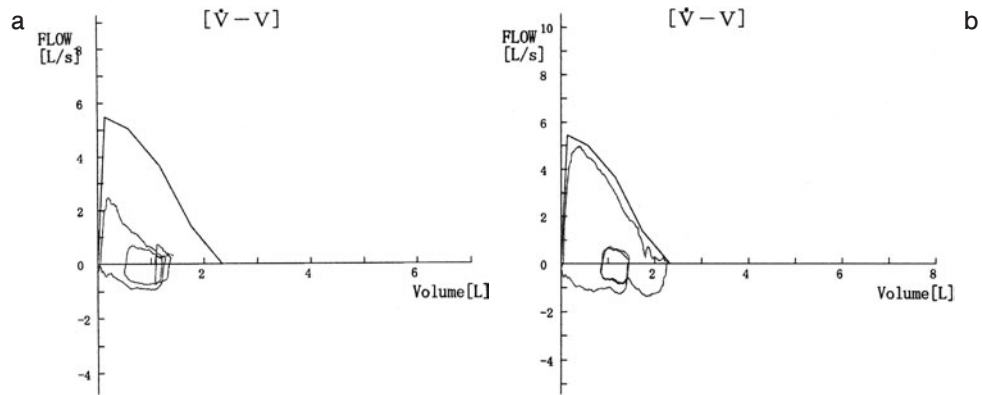


図4 肺機能検査. (a) 治療前. (b) 治療後.

常化した. 退院後は外来で経過観察していたが, 退院2ヶ月後に喘鳴が出現し, プレドニゾロン (prednisolone) の短期服用 (1週間) を行い, フルチカゾン 800 μg 吸入に増量した. その後はフルチカゾンは漸減している.

考 察

好酸球性細気管支炎は, Takayanagi ら¹⁾によって2001年に初めて報告された疾患概念である. さまざまな原因で発症する細気管支炎, 好酸球性肺炎, アレルギー

表2 治療前後における肺機能検査の変化

	治療前	治療後
FEV ₁₀	1,210 ml	2,020 ml
VC	1,890 ml	2,520 ml
FVC	1,460 ml	2,400 ml
Air-trapping index (ATI)	22.8%	4.7%
RV/TLC	55.67%	44.61%

性肉芽腫性血管炎, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症などが鑑別疾患であるが, 特に気管支喘息との異同・鑑別が大きな問題となる。本症例は, 各種細気管支炎(びまん性汎細気管支炎, 関節リウマチなど細気管支炎を合併する膠原病, HTLV-1 感染関連細気管支炎, マイコプラズマやウイルス感染後, 肺・骨髄移植, 薬剤などによるものも含む)はいずれも臨床的, 血清学的に鑑別しえた。本症例は, ①呼吸器症状が発作性でなく持続性である, ②肺機能検査で気道狭窄の可逆性は認めない, ③BALF中の好酸球が76%と著明な増加を認める, ④気管支喘息の組織像では細気管支周囲に主として好中球浸潤が認められるが⁹⁾, 本症例は好酸球浸潤が主体である, ⑤胸部CT所見でびまん性粒状影を認める, などの特徴を有した。気道過敏性検査は施行しておらず, RASTの結果からアトピー性素因は存在すると考えられるが, 気管支喘息の診断の目安¹⁰⁾と照らし合わせても, 臨床・画像・病理学的に典型的な気管支喘息とは異なる点が多くつかみられた。本症例は, 自覚的に呼吸困難を呈し, 末梢血およびBALF中好酸球の増加, 胸部CTにおけるびまん性粒状陰影という, 従来の好酸球性細気管支炎の報告^{13)~8)}にあるような特徴を有しており, 同様の病態と考えられた。先に報告された2例¹³⁾では, 喘息様の症状が認められたが, 気管支喘息の合併ではないことが強調されている。一方, 永田ら⁴⁾, 粒来ら⁵⁾, Yanagitaniら⁶⁾は, 気管支喘息の経過中に好酸球性細気管支炎を発症した症例の報告をしている。これらの報告は, 発作性の喘鳴・呼吸困難, 肺機能検査における気管支拡張剤吸入後の1秒量の変化(12%かつ200ml以上), 経過中の1秒量の変動などから, 喘息診断の目安¹⁰⁾に照らしても気管支喘息の診断に矛盾しない。本症例の胸部CTでは, 細気管支炎を示唆する粒状影のほかに, 気管支壁肥厚やすりガラス影が認められた。気管支壁肥厚は気管支壁への細胞浸潤をうかがわせ, 気管支喘息に矛盾しない変化である。またすりガラス影は好酸球性肺炎の所見と推測され, 本症例の病理組織でも一部肺胞壁に好酸球浸潤を認めたことはこれを裏付けるものである。つまり本症例はTBLB標本という限界はあるものの, 気管支, 細気管支, 肺泡領域に好酸球が浸潤し, 細気管支病変が前面に出た病態の可能性が考えられる。肺機能検査では, FEV₁₀%

は82.88%と典型的な閉塞性換気障害パターンを呈してはいなかったが, ATIの上昇, 残気率の上昇から気流制限の存在が示唆された。我々は, これら本症例の画像所見, 肺機能所見, 病理組織像から末梢気道病変主体の病態と考えている。

本症例は入院時こそ喘鳴は認めなかったが, 退院2ヶ月後に発作性の喘鳴が出現した。初診時は典型的な気管支喘息の発症形式と異なるが, 後に気管支喘息に矛盾しない経過をたどったと思われる。最近, 好酸球性副鼻腔炎を合併した好酸球性細気管支炎が報告された⁶⁾⁸⁾。このことから好酸球性細気管支炎は, 気管支喘息, 好酸球性肺炎, 好酸球性副鼻腔炎など幅広いスペクトラムをもつ好酸球性疾患の一形態である可能性がある。

細気管支炎の診断率はTBLBでは低いとされており¹¹⁾, 今までの報告^{13)~8)}では胸腔鏡下肺生検で診断された例がほとんどである。本症例は外科的肺生検は施行していないが, TBLBが診断の一助となった。治療は全身ステロイド投与を行っている報告^{13)4)6)~8)}が多いが, 本症例は発症から約4週間という比較的早い時期に診断し, ステロイド吸入で治療しえた。我々は, この病態の比較的早期をとらえたためと推測している。好酸球性細気管支炎の疾患概念確立については, 今後さらに症例を蓄積して検討していく必要がある。

本論文の要旨は第164回日本呼吸器学会関東地方会(2005年5月21日, 東京)にて発表した。

謝辞: 本症例の病理組織, 診断についてご教示いただいた関東中央病院病理部 岡 輝明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して特に申告なし。

引用文献

- 1) Takayanagi N, et al. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001; 68: 319-22.
- 2) 高柳 昇. 好酸球性細気管支炎の臨床・病理. *日胸臨* 2004; 63: 944-51.
- 3) 中込一之, 他. 喘息様症状で発症し, 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: 722-7.
- 4) 永田忍彦, 他. 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. *日呼吸会誌* 2004; 42: 767-1.
- 5) 粒来崇博, 他. 気管支喘息治療中に多彩な画像所見とCEA高値を示した好酸球性気管支細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 742-8.
- 6) Yanagitani N, et al. Eosinophilic bronchiolitis indi-

- cating eosinophilic airway disease with overexpression of carcinoembryonic antigen in sinus and bronchiole: case report. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24: 99-102.
- 7) Fukushima Y, et al. A patient with bronchial asthma in whom eosinophilic bronchitis and bronchiolitis developed during treatment. *Allergol Int* 2010; 59: 87-91.
- 8) 森本耕三, 他. 好酸球性副鼻腔炎を合併した好酸球性細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 980-4.
- 9) Balzar S, et al. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 254-9.
- 10) 厚生省免疫・アレルギー研究班. 喘息予防・管理ガイドライン 2003. JGL 1998 改訂第2版. 東京: 協和企画. 2003; 3-6.
- 11) Kramer MR, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 675-81.

Abstract

A case of eosinophilic bronchiolitis without wheezing

Zen Isobe^{a,b}, Shinichi Sasaki^c, Shigeru Tominaga^c, Toshitaka Maeno^b and Masahiko Kurabayashi^b

^aIsobe Clinic

^bDepartment of Respiratory Medicine, Gunma University Medical School

^cInternal Medicine, Juntendo Urayasu Hospital

A 64-year-old woman had felt dyspnea and dry cough for about 4 weeks. She had marked hypoxia. Abnormal breath sounds were not heard through auscultation. A chest radiograph showed only a slight hyperinflation, but a chest computed tomography showed diffuse centriacinar nodular densities and ground-glass opacity, and a blood test revealed marked eosinophilia. Transbronchial lung biopsy was performed and revealed bronchiolitis with eosinophilic infiltration. She was treated with inhaled steroid, and her symptoms and nodular densities were improved. This case showed a similarity to the recently reported "eosinophilic bronchiolitis."