

●症 例

遷延する鼻症状後に発症した好酸球性細気管支炎の1例

諏訪 陽子^{a,*} 林 正周^a 栗山 英之^a
江部 佑輔^a 西堀 武明^b 佐藤 和弘^a

要旨：症例は57歳，女性。十数年前から鼻汁と鼻閉を繰り返し，しだいに咳嗽も出現した。吸入ステロイド薬等の治療を受けたが，改善せず呼吸不全を呈した。末梢血と気管支肺胞洗浄液で好酸球増多を伴い，胸部CTでびまん性の小葉中心性陰影を認めた。気管支鏡下肺生検では細気管支から肺胞にかけて好酸球浸潤を認め，好酸球性細気管支炎と診断した。経口ステロイド薬治療で，呼吸不全，鼻症状ともにすみやかに改善した。好酸球性細気管支炎が好酸球性気道疾患の一部分症状として存在する可能性を論じた報告もあり，本例もそれを支持する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，鼻炎，副鼻腔炎

Eosinophilic bronchiolitis, Rhinitis, Sinusitis

緒 言

好酸球性細気管支炎は，末梢血，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中に好酸球増多を認め，病理学的，画像的に細気管支炎を呈する疾患¹⁾で，2001年にTakayanagiらが初めて報告²⁾した。喘息合併例^{3)~7)}や，好酸球性副鼻腔炎や鼻炎などの鼻症状合併例^{4)5)7)~10)}もあり，気道全体の好酸球性疾患の一部分症状としての可能性を論じた報告⁸⁾もある。今回，遷延する副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎後に発症した好酸球性細気管支炎症例を経験したが，本例も好酸球性細気管支炎が，好酸球性気道疾患の一部分症状として存在する可能性を示唆する症例と思われた。

症 例

患者：57歳，女性。

主訴：湿性咳嗽，呼吸苦，鼻汁，鼻閉。

既往歴：アレルギー性鼻炎，副鼻腔炎。

家族歴：妹 気管支喘息。

生活歴：喫煙歴10本/日×32年(20~52歳)，飲酒歴

なし，ペットは犬1匹。

職業歴：洋服の検品，住居は築14年木造住宅。

現病歴：1999年頃よりアレルギー性鼻炎として，近医耳鼻科で点鼻ステロイド薬などの処方を受けていた。2009年頃より咳嗽が多くなり，2010年には鼻漏も出現し，近医耳鼻科で副鼻腔炎の合併を指摘された。抗ヒスタミン薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，吸入ステロイド薬が処方されたが軽快，増悪を繰り返していた。2010年6月には湿性咳嗽も出現し，クラリスロマイシン (clarithromycin) が追加された。しかし湿性咳嗽の改善はなく，副鼻腔炎も軽快，増悪を繰り返していた。2011年3月近医を受診したが胸部X線写真では異常を認めず，これまでの治療が継続された。2011年5月頃から，湿性咳嗽の増悪を認め，5月23日長岡赤十字病院呼吸器内科受診。胸部X線写真で両肺野にわずかにびまん性の粒状影を認め，室内気下でSpO₂ 89%と呼吸不全を呈していたため精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長163cm，体重57kg，血圧151/90mmHg，脈拍78回/min，体温36.6℃，SpO₂ 89% (室内気下)，意識清明，聴診では両肺でcoarse cracklesを聴取した。皮疹はなく，神経学的所見も異常はなかった。

入院時検査所見：入院時検査成績 (Table 1) は，血液検査では白血球6,900/μl，CRP 0.11mg/dlで，末梢血の好酸球分画が23.2% (1,587/μl) と増加していた。IgEは124IU/mlと軽度上昇を認めた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 65.0Torrと低酸素血症を認めた。呼吸機能検査は，咳嗽が強く十分な検査はできなかったが混合性の換気障害を認めた。β₂刺激薬吸入による気道可逆性試

連絡先：諏訪 陽子

〒940-2085 新潟県長岡市千秋2-297-1

^a長岡赤十字病院呼吸器内科

^b同 感染症科

*現 燕労災病院内科

(E-mail: takitaki@mail.goo.ne.jp)

(Received 24 Jun 2013/Accepted 15 Oct 2013)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,900 / μ l	TP	7.9 g/dl	CRP	0.11 mg/dl
Neu	47.5%	ALB	4.3 g/dl	<i>Mycoplasma pneumonia</i> Ab	40×
Lym	25.1%	BUN	4.5 g/dl	Cold agglutinin	32×
Bas	0.3%	Cr	0.69 mg/dl	RF	281 U/ml
Eos	23.2%	Na	140 mEq/L	ANA	<40×
Mon	3.9%	K	4.6 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU
RBC	528 $\times 10^4$ / μ l	Cl	104 mEq/L	MPO-ANCA	<10 EU
Hb	13.3 g/dl	GOT	15 IU/L	IgE RIST	124 IU/ml
Ht	43%	GPT	11 IU/L	IgE RAST	
Plt	20.2 $\times 10^4$ / μ l	LDH	176 IU/L	<i>Aspergillus</i>	<0.35
		ALP	327 IU/L	<i>Candida</i>	<0.35
				Ceder	2+
Blood gas analysis (room air)		BALF		House dust	<0.35
pH	7.443	Recovery	56%	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
PaCO ₂	38 Torr	Cell count	31.0 $\times 10^5$ /ml	IL-5	16.7 pg/ml
PaO ₂	65 Torr	Neu	1%	ECP	>150 μ g/L
HCO ₃ ⁻	25.6 mmol/L	Eos	97%	Anti-HTLV-1 Ab	(-)
BE	1.8 mmol/L	Lym	2%		
A-aDO ₂	37.5 Torr	M ϕ	0%		
		CD4/CD8	1.1		
Pulmonary function test		Cytology	no malignancy		
VC	1.73 L	Culture	negative		
%VC	64.5%				
FEV _{1.0}	1.04 L				
FEV _{1.0} %	68.87%				
(β -stimulant test)					
FEV _{1.0}	1.02 L				

験では1秒量は吸入後さらに減少し可逆性は認めなかった。胸部CT写真 (Fig. 1) では、両肺に小葉中心性の陰影と、一部にすりガラス影と気管支壁の肥厚も認めた。前医の検査で鼻汁中に好酸球を多く認め、当院耳鼻科所見では、鼻粘膜は蒼白しアレルギー性鼻炎と軽度の副鼻腔炎を指摘されたが、鼻茸は認めなかった。下鼻甲介より粘膜生検を行ったが明らかな好酸球浸潤は認めなかった。

入院後経過：咳、鼻汁の改善はなく、呼吸不全も徐々に悪化し、酸素4Lカニューレの酸素吸入を必要とした。入院第2病日に施行したBALFでは総細胞数が 31.0×10^5 /mlと増加し、好酸球分画が97%と著増していた。第8病日に経気管支鏡下肺生検を施行し、病理所見では好酸球の浸潤を細気管支周囲に認め (Fig. 2A)、さらに中枢気道 (Fig. 2B) や肺泡 (Fig. 2C) にも好酸球の浸潤を認めた。以上から、好酸球性細気管支炎と診断した。

吸入ステロイド薬は前医で無効であったため、プレドニゾン (prednisolone : PSL) 40 mg/日の内服を開始した。内服後数日で咳は消失し、鼻汁、鼻閉もすみやかに改善した。呼吸不全もすみやかに改善し、内服4日目に酸素吸入は不要となった。末梢血中の好酸球数も内服



Fig. 1 Chest CT scan shows centrilobular nodules, thickening of the bronchi, and ground-glass opacities.

開始1週間後には $190/\mu$ lに低下した。内服開始2週間後に画像上も改善を認めたためPSL 35 mg/日に減量した。以後漸減し現在6 mg/日としている。一時的な鼻炎症状は認めるが、再発なく経過し呼吸機能検査も混合性換気障害の著明な改善を認めている。

考 察

好酸球性細気管支炎は末梢血、BALF中に好酸球増多を認め、病理学的、画像的に細気管支炎を呈する疾患¹⁾で、2001年にTakayanagiらが初めて報告²⁾し、以後、

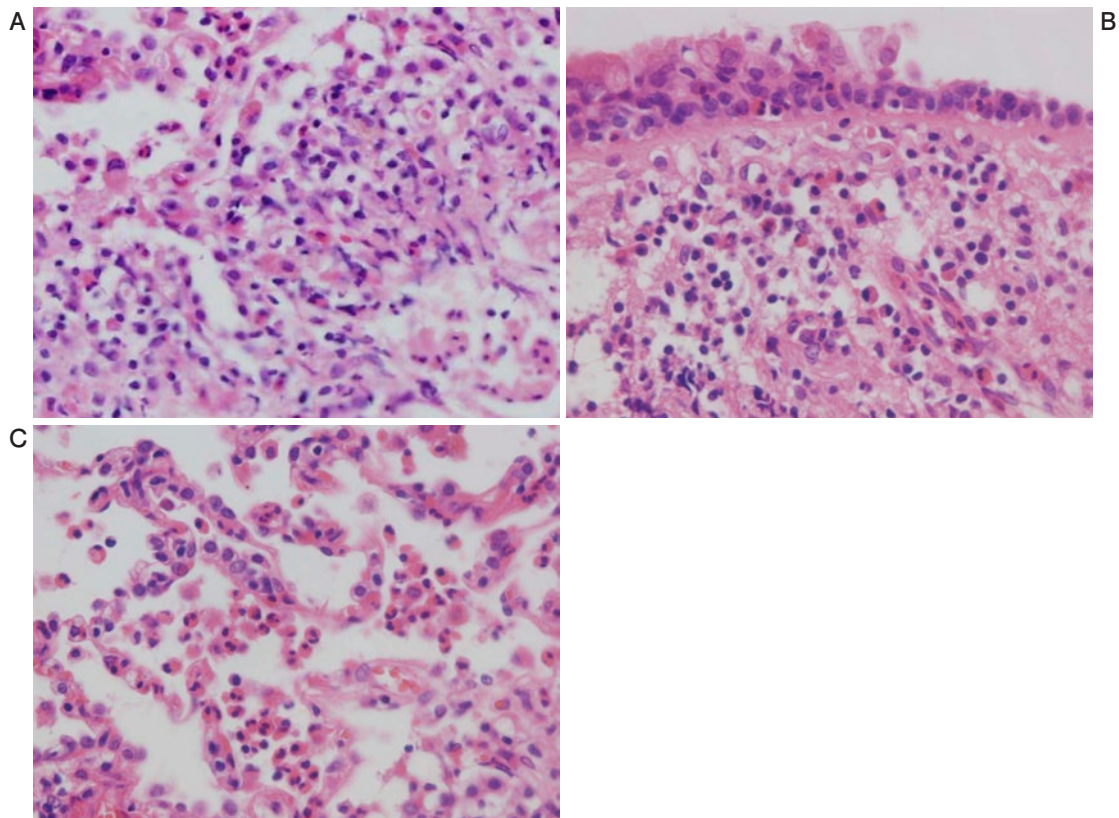


Fig. 2 Transbronchial lung biopsy and bronchial mucous membrane biopsy. (A) Eosinophil infiltration present in the bronchiolar epithelium. (B) Eosinophil infiltration present in the bronchial mucous membrane. (C) Eosinophil infiltration present in the alveolar tissue.

我が国で数例の報告がある^{3)~11)}。これまでの報告では咳、喘鳴、呼吸困難などの呼吸器症状で発症し、閉塞性換気障害を伴うとされている。喘息との合併例の報告^{3)~7)}もあるが、喘息との関連については結論が出ていない。経口ステロイド薬が著効するが、ステロイド薬の減量で約半数が再燃するとされており注意を要する。

また、①末梢血中の好酸球数が1 G/L以上またはBALF中の好酸球の比率が25%以上、②吸入ステロイド薬を使用しても閉塞性障害の改善がないこと、③病理学的に細気管支への好酸球浸潤を認めることまたはhigh-resolution CTで細気管支炎の所見が認められること、という基準に合致したものをhypereosinophilic obliterative bronchiolitis (HOB)と提唱している報告¹²⁾もある。

本症例は明らかな喘鳴はなく、 β_2 刺激薬吸入後に1秒量の改善を認めず、喘息の合併はないと判断した。CT画像では、すりガラス陰影を一部に認めたが小葉中心性陰影が主体であり、好酸球性肺炎と合致しなかった。身体症状、血液検査、画像、病理所見からはアレルギー性肺アスペルギルス症やアレルギー性多発血管炎、びまん性汎細気管支炎も否定的であり、好酸球性細気管支炎と

診断した。

好酸球性細気管支炎の原因は現在のところ不明であり、本例でもIgEの軽度上昇を認めたがIgE RASTではハウスダスト、*Aspergillus*、*Candida*は陰性で、スギは陽性であったが季節性の症状の変動を認めず、明らかな原因抗原は不明であった。好酸球性細気管支炎では末梢血好酸球増多を伴うが、骨髄レベルでの好酸球の検討についての報告はない。末梢血好酸球増多を伴う好酸球性肺炎での骨髄所見についての報告¹³⁾¹⁴⁾では、骨髄での好酸球産生が増加し、経口ステロイド薬治療後の症状改善時期の骨髄像では好酸球産生が抑制されていたとのことであった。さらに、経口ステロイド薬の治療効果として好酸球の直接的な破壊作用や体内での分布の変化による効果よりも、好酸球産生が抑制されたことによる効果の可能性について報告¹³⁾している。好酸球性細気管支炎で吸入ステロイド薬に反応せず、経口ステロイド薬が著効する理由の一つとして同様な機序が働いている可能性があり、好酸球性細気管支炎でも骨髄レベルでの好酸球産生の亢進が考えられた。

呼吸不全に至った原因として、好酸球が細気管支から肺実質までびまん性に浸潤し、浮腫などを伴ったことが

考えられる。これまでの報告でも好酸球性細気管支炎の病変はびまん性の広がり特徴としているが、その機序は不明である。全肺における細気管支レベルでの好酸球に対する接着因子やサイトカイン、ケモカインなどの遊走因子が亢進していると思われ、今後の検討が期待される。本例は遷延する鼻症状後に発症した好酸球性細気管支炎であるが、今までの報告でもアレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎など上気道炎を先行し発症した症例^{4)5)7)~10)}が多く、上気道の好酸球性炎症が好酸球性細気管支炎発症を誘発した可能性もある。

森本らは、好酸球性副鼻腔炎を合併した好酸球性細気管支炎が、経口ステロイド薬治療で呼吸器症状と同時に鼻症状もすみやかに改善した症例を報告⁸⁾しているが、そのなかで好酸球性細気管支炎が好酸球性気道疾患の一部分症状として存在しうる可能性を述べている。本症例も、呼吸器症状発症前から鼻症状を呈し、好酸球性細気管支炎の診断後、経口ステロイド薬治療で鼻症状もすみやかに改善した。耳鼻科診察では、鼻茸は認めず副鼻腔炎所見は軽度で、鼻甲介からの粘膜生検では好酸球浸潤は認めなかったが、鼻汁からは好酸球が検出されている。鼻茸への好酸球の分布は部位によってばらつきがあるという報告¹⁵⁾もあり、今回の生検部位からは好酸球が検出されなかった可能性もある。長期にわたる鼻症状が経口ステロイド薬治療後にすみやかに改善しており、本症例の鼻症状も好酸球性細気管支炎と関連したものと推察される。さらに、胸部CTでは小葉中心性の陰影が目立ったが、中枢気道の肥厚も認め、病理所見では、中枢気道から細気管支、さらに肺胞にまで好酸球の浸潤を認めた。このことから、本症例でも好酸球の浸潤は鼻腔から下気道まで存在した可能性が高く、好酸球性細気管支炎が好酸球性気道疾患の一部分症状として存在する可能性を支持する症例であると思われる。

遷延する鼻疾患に咳を伴う呼吸器疾患を合併した症例では、鼻症状合併の好酸球性細気管支炎の可能性がある。経口ステロイド薬治療が著効することから、このような症例の場合、本疾患も念頭に置く必要があり、症例の集積が必要と考える。

本論文の要旨は第68回呼吸器合同北陸地方会(2012年6月, 金沢)において発表した。

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) 高柳 昇. 好酸球性細気管支炎の臨床・病理. 日胸 2004; 63: 944-51.
- 2) Takayanagi N, et al. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001; 68: 319-22.
- 3) 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一例. 日呼吸会誌 2004; 42: 767-71.
- 4) 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一例. 日呼吸会誌 2006; 44: 742-7.
- 5) 神谷周了, 他. 症例から学ぶ：気管支喘息の治療経過中に好酸球性細気管支炎・細気管支炎を発症した症例. *Int Rev Asthma* 2007; 2: 88-92.
- 6) 伏屋芳紀, 他. 「アレルギーの臨床」に寄せる 喘息症状を呈した好酸球性細気管支炎の一例. *アレルギーの臨床* 2011; 31: 355-60.
- 7) 澤田千晴, 他. 著明なアトピー素因を背景に持つ好酸球性細気管支炎の1例. *日胸臨* 2011; 70: 385-92.
- 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) 藤田一彦, 他. アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎に合併した好酸球性細気管支炎と考えられた1例. *アレルギーの臨床* 2012; 32: 1034-7.
- 10) 中込一之, 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: 722-7.
- 11) 牧野 豊. 好酸球細気管支炎の1例. *仙台赤十字病医誌* 2010; 19: 91.
- 12) Cordier J-F, et al. Hyper eosinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognized syndrome. *Eur Respir J* 2013; 41: 1126-1134.
- 13) 荏原順一, 他. 好酸球性肺炎における末梢血好酸球増多の機序に関する研究—その骨髓像の検討—. *呼吸* 1988; 7: 88-92.
- 14) 中村 豊, 他. 血清ECP値と骨髓像が病勢を反映した慢性好酸球性肺炎の1例. *日胸疾患会誌* 1996; 34: 1115-20.
- 15) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と発症機序. *アレルギー科* 2004; 17: 163-70.

Abstract**A case of eosinophilic bronchiolitis with long-term nasal symptoms**

Yoko Suwa^{a,*}, Masachika Hayashi^a, Hideyuki Kuriyama^a, Yusuke Ebe^a,
Takeaki Nishibori^b and Kazuhiro Sato^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

^bDepartment of Infectious Disease, Nagaoka Red Cross Hospital

* Present address: Department of Internal Medicine, Tsubame Rosai Hospital

A 57-year-old woman, who for more than 10 years had suffered from rhinitis and nasal congestion, was admitted because of dyspnea and severe cough. A blood test revealed eosinophilia; a chest CT scan showed diffuse centrilobular nodules; and bronchoalveolar lavage confirmed marked eosinophilia. We performed transbronchial lung biopsy (TBLB) for definitive diagnosis. The specimens showed diffuse eosinophilic infiltration in the bronchiolar walls and eosinophil accumulation in some alveoli. Eosinophilic bronchiolitis was diagnosed based on these findings. The symptoms and blood eosinophilic counts were markedly improved after peroral administration of prednisolone, and CT findings also showed improvement. This case with eosinophilic bronchiolitis might be categorized as having airway eosinophilic inflammation, reported previously.