

症 例

著明な閉塞性換気障害を示した夏型過敏性肺臓炎の1例

岩神真一郎 椎名 健二 大和田明彦 蓮沼 紀一 佐藤 一彦
高橋 英気 檀原 高 宮元 秀昭* 植草 利公** 福地義之助

要旨：症例は57歳，男性．喫煙歴なし．2カ月間続く咳嗽，進行性の呼吸困難を主訴に入院した．入院時，喘鳴，著明な閉塞性換気障害，低酸素血症，CRP陽性などの所見があり，胸部CT上，両側びまん性の小粒状陰影を認めた．臨床的に感染，その他の原因による細気管支炎を疑い，抗生剤，気管支拡張剤を投与したが，反応が乏しく，ステロイド治療により軽快した．その後，自宅外泊で発熱を認め，気管支肺胞洗浄液中のCD8陽性リンパ球の増加，血清トリコスポロン抗体陽性などの所見から夏型過敏性肺臓炎が疑われた．しかし，閉塞性換気障害が前面にたち，他の病態による細気管支炎の合併も考えられたため，胸腔鏡下肺生検を施行した．病理学的に胞隔炎とマッソン体様の器質化の他，終末及び呼吸細気管支を閉塞するような著明な肉芽腫病変が認められ，閉塞性換気障害との関連が考えられた．

キーワード：夏型過敏性肺臓炎，閉塞性換気障害，胸腔鏡下肺生検

Summer-type hypersensitivity pneumonitis, Obstructive changes in pulmonary function, Lung biopsy under video-assisted thoracoscopy

はじめに

過敏性肺臓炎 (Hypersensitivity Pneumonitis: HP) は真菌孢子，細菌，鳥類の蛋白，イソシアネートなどの有機あるいは無機粉塵を反復吸入しているうちにこれに感作されて，細気管支から肺胞にかけてIII型およびIV型アレルギー反応が起こる結果発症するびまん性肉芽腫性間質性肺炎の総称である¹⁾．一般的には，呼吸機能上は拘束性換気障害を認めることが多く，閉塞性換気障害を伴う症例は少ないとされ²⁾，さらに喘息様の喘鳴を伴う症例は稀とされる³⁾．今回，我々は，喘鳴を認め，呼吸機能上，高度の閉塞性換気障害を呈し，胸腔鏡下肺生検で著明な細気管支閉塞性病変を認めた夏型過敏性肺臓炎の1例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する．

症 例

症例：57歳，男性．

主訴：乾性咳嗽，呼吸困難 (Hugh-Jones: V度)．

既往歴：50歳から慢性糸球体腎炎，高血圧．

喫煙歴：なし．

粉塵吸入歴：なし．

家屋：木造で築20年．

現病歴：1996年7月になり乾性咳嗽が出現．近医で感冒として投薬を受けていたが症状は改善しなかった．9月になり呼吸困難が出現したため，9月6日に当科外来に紹介され受診．聴診上，著明な呼気時の喘鳴と，呼吸機能上，閉塞性換気障害が認められたため，9月11日に精査加療目的で当科入院となった．なお，経過中に発熱，喀痰は認められなかった．

入院時現症：身長156cm，体重49kg，体温36.8℃，血圧160/100mmHg，脈拍110/分で整，呼吸数36/分，呼気の延長を認め，呼吸音では呼気時の喘鳴及び吸気時の断続性ラ音を聴取した．チアノーゼ，ばち状指は認めなかった．その他，理学的には特記すべき所見は認められなかった．

入院時検査所見 (Table 1): 血液検査所見では，CRPが6.1mg/dlと炎症反応を認め，マイコプラズマ抗体価も160倍であった．動脈血液ガス分析ではPaO₂が62.1Torrと低酸素血症を認めた．呼吸機能検査では肺活量の軽度低下と1秒量の著明な低下，残気量の著明な増加及び拡散能の低下を認め，flow-volume曲線では \dot{V}_{50} ， \dot{V}_{25} の低下， $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の増加を認めた．胸部レントゲン写真 (Fig. 1) では明らかな異常は認められなかったが，胸部CT (Fig. 2) では両側びまん性に小粒状陰影を認め，所々に小葉間隔壁に境される肺野濃度の上昇域を認めた．肺気腫を示唆する所見はなかった．

〒113 0033 東京都文京区本郷2 1 1

順天堂大学医学部呼吸器内科

*同 胸部外科

**聖路加国際病院病理科

(受付日平成10年3月11日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	7,800 /mm ³	CRP	6.1 mg/dl	VC	2.65 L
Neu	68.0 %	IgG	1,161 mg/dl	%VC	80.3 %
Lym	17.4 %	IgM	334 mg/dl	FEV _{1.0}	1.34 L
Mono	10.4 %	IgA	272 mg/dl	FEV _{1.0} %	51.3 %
Eo	3.8 %	IgE	9 IU/ml	BRI	14 %
Bao	0.4 %	CEA	2.4 ng/ml	%TLC	113.9 %
RBC	501 × 10 ⁴ /mm ³	CA19-9	7 U/ml	%RV	180.1 %
Hb	15.6 g/dl	RAPA	< 40	RV/TLC	54.5 %
Ht	46.0 %	RF	< 20 IU/ml	%DLco	56.5 %
Plt	26.8 × 10 ⁴ /mm ³	C3	81 mg/dl	PEFR	3.91 L/S
Biochemistry		C4	36 mg/dl	\dot{V}_{75}	1.42 L/S
GOT	39 IU/L	CH50	44.8 U	\dot{V}_{50}	0.60 L/S
GPT	33 IU/L	Antinuclear antibody	× 20	\dot{V}_{25}	0.19 L/S
LDH	536 IU/L	Anti DNA antibody	4.0 IU/ml	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	3.15
ALP	296 IU/L	Cold agglutinin	< 8	* BAL analysis	
LAP	182 GRU	Mycoplasma antibody	× 160	Recovery	60 %
-GTP	46 U/L	(after two weeks)	× 160	Total cell count	7.3 × 10 ⁵ /ml
ChE	994 IU/L	Aspergillus antibody		Macrophage	10.1 %
T-B	0.63 mg/dl	*Trichosporon antibody	× 64	Lymphocyte	88.1 %
TP	6.8 g/dl	Blood gas analysis (room air)		Neutrophil	1.5 %
Alb	3.5 g/dl	pH	7.447	Eosinophil	0.3 %
BUN	16 mg/dl	PaO ₂	62.1 torr	CD4/CD8 ratio	0.1
Cr	0.85 mg/dl	PaCO ₂	39.8 torr		
UA	4.8 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27.4 mEq/L		
Na	142 mEq/L	SaO ₂	92.2 %		
K	4.1 mEq/L	A-aDO ₂	38.2 torr		
Cl	105 mEq/L				

* The data were obtained on October 14, 1996.

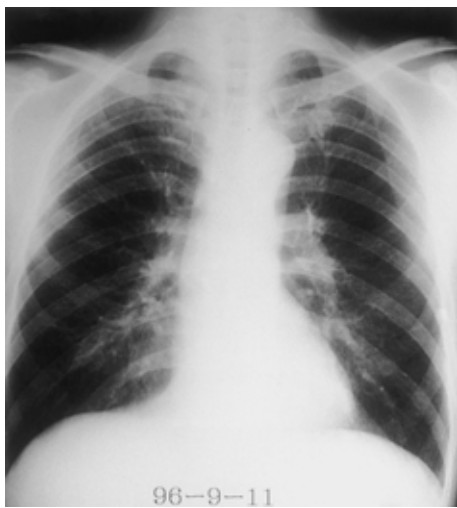


Fig. 1 Chest radiograph showing no gross abnormalities.

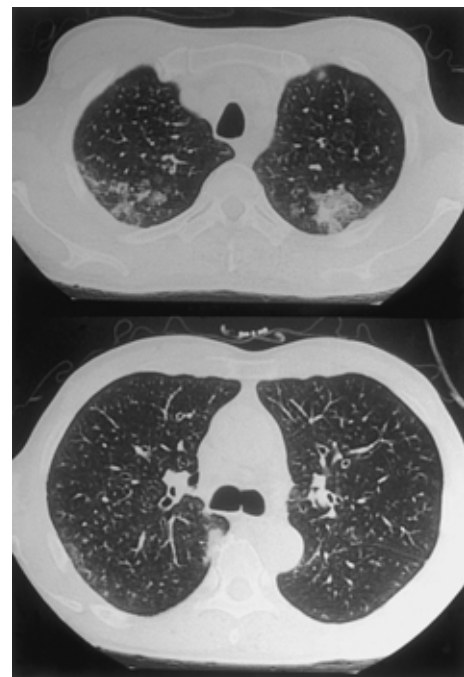


Fig. 2 CT scan of the chest showing diffuse small nodular lesions in both lung fields and patchy air space opacifications. There were no emphysematous changes.

経過 (Fig. 3): 入院時の臨床症状, 検査所見, CT 所見よりマイコプラズマを含む感染, その他の原因による細気管支炎を考え抗生剤 (Clarithromycin) と気管支拡張剤の投与を開始した。一週間後の血液検査で CRP は陰性化した, 咳嗽, 呼吸困難は改善しなかった。また,

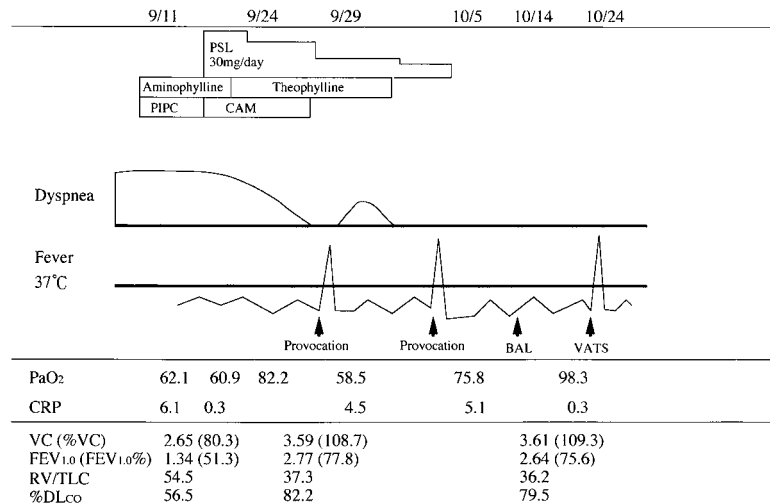


Fig. 3 Clinical course of the patient.

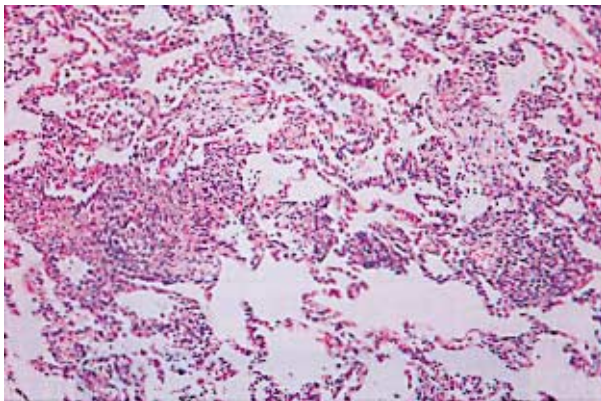


Fig. 4 A Photomicrograph of a hematoxylin-eosin stained lung biopsy specimen, showing lymphocytic infiltrations in alveolar walls, intra-alveolar organizations, and a granuloma.

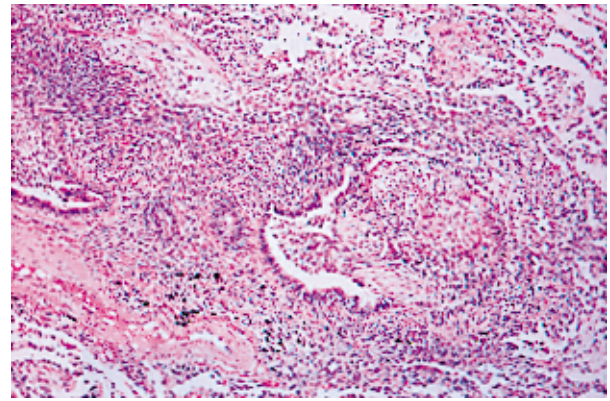


Fig. 4 B Photomicrograph of a hematoxylin-eosin stained lung biopsy specimen, revealing an organizing lesion and noncaseous granulomas in terminal to respiratory bronchiole, which resulted in marked narrowing of the lumen.

2週後のマイコプラズマ抗体価は160倍と変化はなかった。自覚症状の改善及び細気管支炎を軽減する目的でプレドニゾン30mgの投与を開始した。その後、臨床症状、低酸素血症、閉塞性換気障害は著明に軽快した。しかし、その後の外泊の際、帰宅8時間後頃より38の発熱が出現した。外泊から帰院し、体温は正常に戻ったが、血液検査でCRPは4.5mg/dlと再び陽性化した。二回目の外泊の際にも同様の経過が認められた。CRPは約1週間で陰性化した。これらの臨床経過よりHPを強く疑い気管支肺胞洗浄(BAL)を施行した。気管支内腔には異常所見を認めなかったが、BAL液では総細胞数、リンパ球比率の増加、CD4/8比の著明な低下が認められた(Table 1)。また、血清中トリコスポロン抗体は陽性であり、いずれも夏型過敏性肺臓炎に合致する所見であった。しかし、HPとしては閉塞性換気障害が

高度であり、胸部CTや呼吸機能検査所見より、広範な細気管支病変が予測され、HP以外の病態による細気管支炎の合併の可能性も考えられたため、10月24日、胸腔鏡下肺生検を施行した。右肺S², S⁴, S⁸より標本を得た。病理学的所見では乾酪壊死を伴わない肉芽腫、肺胞腔内のマッソン体様の器質化とその周囲の肺胞壁でリンパ球浸潤が認められ胞隔炎の像を呈していた(Fig. 4 A)。また、呼吸細気管支領域では気管支内腔に突出する肉芽腫の形成を認めた(Fig. 4 B)。病変の分布はS²に多く、採取された終末から呼吸細気管支の約70%に肉芽腫による内腔の狭窄、閉塞所見が認められた。S⁴, S⁸ではS²に比べて、これら細気管支病変は軽度であった。導管部細気道の内腔狭窄、肺気腫などの所見は認められなかった。以上より、病理学的にもHPに合致する所見であっ

た。

考 案

厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班(1990年)過敏性肺臓炎診断の手引と診断基準⁴⁾にあわせると(1)咳嗽,呼吸困難,発熱,聴診上の断続性ラ音,(2)7月に発症していること,(3)胸部CT上のびまん性小粒状陰影, $P_{a}O_2$ の低下,CRP陽性,気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の増加,(4)トリコスポロン抗体陽性,(5)自宅外泊による臨床像の再現,(6)肉芽腫,胞隔炎,マッソン体様の器質化などの病理学的変化が確認できた点より本症例の診断が夏型過敏性肺臓炎であることに異論はないと思われる。

一般的にはHPの呼吸機能検査所見の特徴として拘束性換気障害と拡散能の低下が挙げられる。これらの変化は主として胞隔炎や肺胞腔内への細胞や炎症産物の滲出によるコンプライアンスの低下や肺容量の低下に対応すると考えられる。本症例の入院時呼吸機能検査では,一秒量,拡散能の著明な低下と肺活量の軽度低下,さらに残気量の著明な増加を認めた。また,flow-volume曲線では \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} の低下, $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の増加より細気管支レベルでの高度の閉塞が疑われた。ステロイド治療後の呼吸機能検査では,これらの所見がほぼ正常化している。この呼吸機能検査の経過の解釈として,入院時には高度の細気管支レベルの閉塞性障害により著明に残気量が増加し,その結果として肺活量の減少が起こり,ステロイド治療により閉塞性の機転が改善し,残気量,肺活量が正常化したと考えられた。

夏型過敏性肺臓炎で閉塞性換気障害をきたす頻度は不明であるが,Kokkarinenらによる農夫肺101例の検討では約12%の症例で一秒率の低下を認め²⁾,CherniackらによるHP症例の呼吸機能の詳細な検討では14例中3例でflow-volume曲線のスロープの低下を認めた⁵⁾。しかし,本症例のように喘息との鑑別診断を要するような高度の閉塞性換気障害の報告は稀である^{6,7)}。HPで閉塞性換気障害を呈する機序としては,次の4つが考えられる。第一に,HPは病理学的に90%以上の症例で,細気管支レベルに炎症性変化と肉芽腫を認め,さらに約16%ではbronchiolitis obliteransの所見がみられるとされ⁸⁾,細気管支レベルでの肉芽腫,細胞浸潤や炎症性分泌増加による気道抵抗の増加が考えられる。第二には農夫肺や鳩飼病など,長期間反復性に抗原を曝露された場合に観察される気腫性変化に伴うelastic recoilの減少による閉塞性障害である。第三には原因抗原に対してIII型アレルギーと同時にI型アレルギー反応を起こして喘息発作を合併する場合である³⁾。第四には非特異的な気道炎症による気道過敏性亢進により喘息様の反応を起こ

すことも考えられる。FreedmanらによるHP14例のメサコリン吸入試験では50%の例で気道過敏性の亢進がみられ,bronchioloalveolitisの中枢気道への進展がその原因ではないかと推測している⁹⁾。

本症例での閉塞性換気障害の機序としては,第一に病理所見で確認された著明な肉芽腫による終末及び呼吸細気管支レベルでの高度の気道狭窄が考えられる。肺生検を行った時期がステロイド治療後であり,また抗原から隔離されたことにより臨床的には寛解期にあったことを考えれば,入院時にはさらに広範で高度な細気管支狭窄病変があったことが推測される。第二には気管支喘息と鑑別を要するほどの喘鳴があり,Broncho-reversibility indexが14%と気道閉塞にある程度の可逆性がみられ,さらにI型アレルギーの指標である好酸球やIgEの増加がなかった点より,非特異的な気道炎症による気道過敏性亢進による気道狭窄も加わっていた可能性もある。以上,臨床的には気管支喘息との鑑別を要するほどの閉塞性換気障害をきたした夏型過敏性肺臓炎の1例を報告した。

文 献

- 1) 安藤正幸:過敏性肺臓炎.日内会誌 1994;83:761-767.
- 2) Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO: Recovery of Pulmonary Function in Farmer's Lung. A Five-year Follow-up Study. Am Rev Respir Dis 1993; 147:793-796.
- 3) Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, et al: Extrinsic Allergic Alveolitis. Diagnosis of Disease of the Chest, 3rd ed, WB Saunders Company. Philadelphia 1989; 1273-1286.
- 4) 過敏性肺臓炎の診断の手引および診断基準.厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班報告書.p13,平成2年度.
- 5) Warren CPW, Tse KS, Cherniack RM: Mechanical properties of the lung in extrinsic allergic alveolitis. Thorax 1978;33:315-321.
- 6) Karr RM, Kohler PF, Salvaggio JE: Hypersensitivity Pneumonitis and Extrinsic Asthma. Chest 1978; 74:99-102.
- 7) 有田真知子,網谷良一,村山尚子,他:多量の喀痰と閉塞性換気障害を認めた過敏性肺臓炎の1例.日胸疾会誌 1992;30:1296-1302.
- 8) Sutinen S, Reijula K, Huhti E, et al: Extrinsic allergic bronchiolo-alveolitis: serology and biopsy findings. Eur J Respir Dis 1983;64:271-282.
- 9) Freedman PM, Ault B: Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmers' lung disease. J Allergy Clin Immunol 1981;67:59-63.

Abstract

Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis with Remarkable Obstructive Impairment of Pulmonary Function

Shin-ichiro Iwakami, Kenji Shiina, Akihiko Owada, Kiichi Hasunuma,
Kazuhiko Sato, Hideki Takahashi, Takashi Dambara, Hideaki Miyamoto^{*},
Toshimasa Uekusa^{**} and Yoshinosuke Fukuchi

Department of Respiratory Medicine, ^{*}Department of Thoracic Surgery, Juntendo University School
of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^{**}Department of Pathology, St. Luke International Hospital

A 57-year-old-man was admitted because of persistent cough and progressive dyspnea over a period of 2 months. Examination revealed wheezing in both lungs, severe hypoxemia, and marked obstructive impairment of pulmonary function. A chest CT scan showed diffuse small nodular lesions with patchy air space opacifications. The patient was initially given a diagnosis of bronchiolitis of unknown cause. He showed marked improvement after treatment with oral prednisolone, but developed fever and dyspnea after returning home. This episode indicated hypersensitivity pneumonitis, a diagnosis supported by findings of increased CD 8 positive T-lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid, and a high titer of serum anti-Trichosporon antibody. Lung biopsy samples obtained under video-assisted thoracoscopy disclosed noncaseating granulomas in terminal and respiratory bronchioles, which resulted in marked narrowing of the lumen. The pathologic changes seemed to be consistent with obstructive impairment of pulmonary function in this patient.