

症 例

気管支粘膜生検所見を検討した喘息症状を伴わない アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例

北 英夫¹⁾ 小林 良樹¹⁾ 山下 健三¹⁾ 安場 広高¹⁾

要旨：症例は24歳男性。10～12歳時のみ小児喘息。1999年3月咳と微熱が続き、左上葉の浸潤影を指摘され抗結核剤治療を受け陰影は一時消失したが、2000年10月に再発し当院へ入院した。CTでは左上葉に周囲に浸潤影を伴う球状の陰影と中心性気管支拡張を呈していた。喘鳴は聴取せずフローボリューム曲線でも閉塞性障害なし。総IgEは6,084 IU/mlと高値でアスペルギルスに対するIgE抗体と沈降抗体がともに陽性であった。気管支鏡では左B1+2が粘液栓子で閉塞し洗浄液よりAspergillus fumigatusが培養された。左上葉口で行った気管支粘膜生検の病理所見では、基底膜の肥厚、好酸球浸潤、気管支粘液腺肥大を認めた。ABPAと診断しプレドニンを30 mgから漸減投与し陰影は消失した。治療終了の8カ月後、軽度の喘息症状を認めFluticasone dipropionateを開始したが、浸潤影の再発は認めていない。診断時に喘息症状のないABPAにおいても気管支粘膜では、喘息と同様の病変が生じていると考えられた。

キーワード：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、気管支粘膜生検、基底膜肥厚

Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Bronchial mucosal biopsy, Thickening of bronchial epithelial basement membrane

はじめに

ABPAの診断基準の多くは気管支喘息の存在を第一に挙げている^{1,2)}が、近年喘息症状がないとされる報告例が増加している³⁾⁻⁵⁾。GlancyらはABPAの約1/4で喘息を伴わなかったとしている。また、そのうちの一部では、ABPAの発症後に喘息の発症を認めている。今回我々は、発症時に気管支喘息症状を欠くABPAの一例を経験し、気管支粘膜の病理所見が後の喘息発症を示唆するものであったため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：24歳，男性。

主訴：微熱，咳嗽，黄褐色痰。

既往歴：10歳から12歳まで小児喘息。

現病歴：平成11年3月左上葉の浸潤陰影出現し、前医にて肺炎の診断で抗生物質投与され一時軽快するもその後増悪したため、肺結核の診断にて平成11年5月から2カ月間INH, RFP, SM, PZAを投与され、以降平成12年7月までINH, RFPを継続し、胸部CTでも陰影は一時消失した(Fig. 1)。その間排菌は認められなかつ

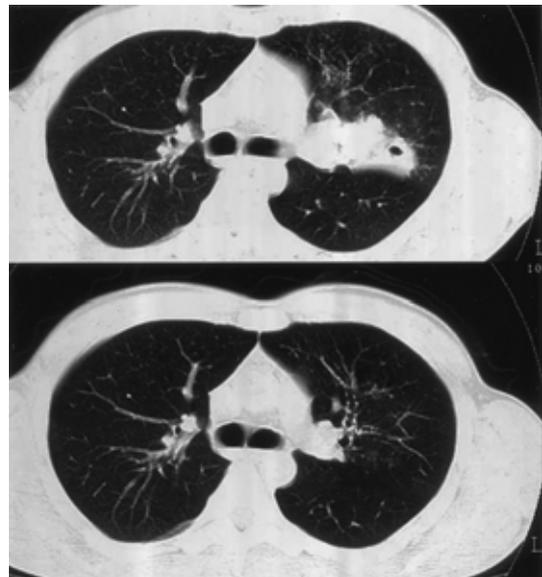


Fig. 1 Chest CT film obtained before and after antituberculosis therapy. The left upper lobe infiltrate found on May 1999 (upper panel) had disappeared on July 2000 (lower panel)

た。平成12年10月、全身倦怠感、微熱、咳嗽出現し、胸部レントゲンにて同部位に再び浸潤影が出現したため当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長172 cm，体重61 kg，脈拍78/分，

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Immunology	
WBC	11,600 / μ l	TBil	0.5 mg/dl	Total IgE	6084.1 IU/ml
Stab	1%	GOT	14 IU/ml	IgE (RAST)	Class
Seg	62%	GPT	13 IU/ml	<u>Aspergillus</u>	<u>4</u>
Lym	23%	LDH	147 IU/ml	<u>Candida</u>	<u>4</u>
<u>Eosino</u>	5%	γ -GTP	28 IU/ml	<u>Alternaria</u>	<u>4</u>
Baso	0%	ALP	227 IU/ml	<u>Cladosporium</u>	<u>3</u>
Mono	9%	TP	7.0 g/dl	<u>Penicillium</u>	<u>3</u>
RBC ($\times 10^4$)	483 / μ l	Alb	4.3 g/dl	Sputum	
Hb	15.2 g/dl	BUN	11.5 mg/dl	cytology	class I
Plt ($\times 10^4$)	33.3 / μ l	Cre	0.8 mg/dl	Normal flora	+
Pulmonary function		Serology		Gaffky	negative
FVC	4.96 L	CRP	1.1 mg/dl	PCR (tbc , MAC)	negative
FEV _{1.0}	4.45 L	β -D-glucan	7.8 pg/ml	Bronchial lavage culture	
FEV ₁ /FVC	86.3%	ESR	20 mm/hr	<u>Aspergillus fumigatus</u>	<u>positive</u>
		<u>Aspergillus antibody</u>	<u>positive</u>		

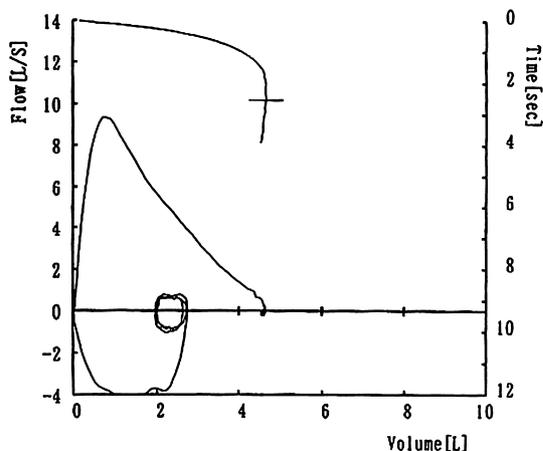


Fig. 2 Flow volume curve obtained on admission, showing normal pattern.



Fig. 3 Chest radiograph obtained on admission, showing left upper lobe infiltrate.

整, 体温 37.2 度, 血圧 118/78 mmHg, 貧血, 黄疸, 浮腫, チアノーゼを認めず. 胸部聴診では呼吸音, 心音は正常であった. 腹部および神経学的には異常を認めなかった.

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血白血球数は 1, 1,600/ μ l と増多しており, 分画では好酸球増多は 5% と僅かに認めるのみであった. CRP 1.1 mg/dl, 血沈 1 時間値 20 mm と軽度に炎症所見を認めた. 血清 IgE は 6084.1 IU/ml と高値で, 特異的 IgE (CAP-RAST) はアスペルギルス, カンジダをはじめとする真菌群 (Table 1), ハウスダスト (class 4), スギ (class 5), 雑草 (class 2), 食物 (class 1), 動物上皮 (class 3) と全て陽性であった. 皮内反応は実施していない. β -D-glucan は正常範囲内であったが, アスペルギルス沈降抗体 (Ouchter-

lony 法) は陽性であった. 肺機能では, FEV_{1.0} の低下を認めず, フローボリューム曲線での末梢気道閉塞所見も認めなかった (Fig. 2). 入院時喀痰では, 好酸球を認めなかった.

初診時胸部 X 線写真 (Fig. 3) と CT 像 (Fig. 4): 胸部 X 線写真では左上肺野に肺門から気管支に沿って棍棒状の異常陰影を認めた. CT では, 左上葉 S¹⁺² に肺門部から連続するいわゆる gloved finger 状の結節影がみられ, 周囲に浸潤影を伴っていた.

臨床経過: 気管支喘息症状や気道閉塞所見を認めない

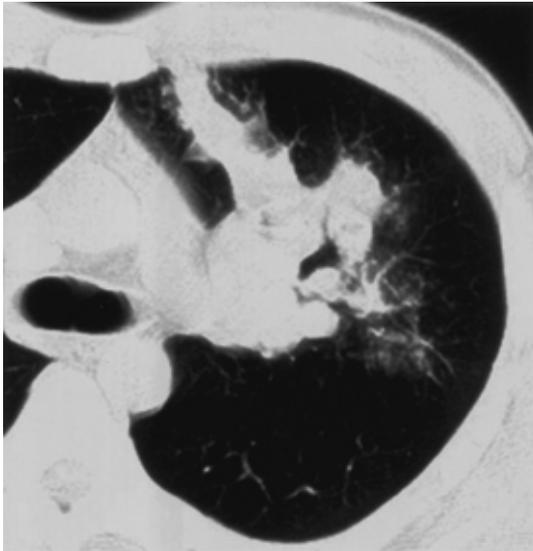


Fig. 4 Chest CT film obtained on admission, showing gloved finger shadow in the left upper lobe.

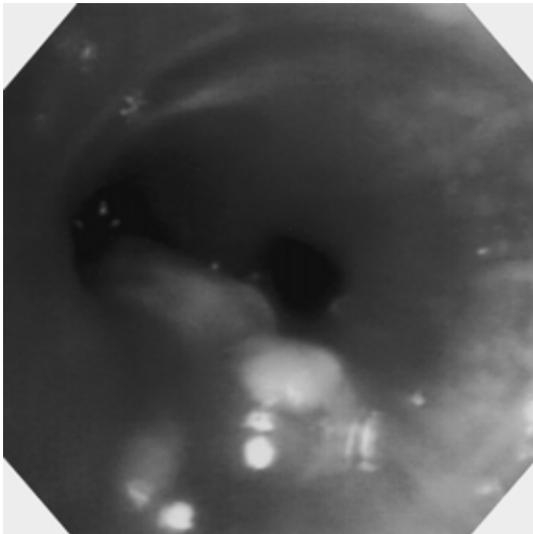


Fig. 5 Bronchofiberscopy on admission showing mucoid impaction at lumen B¹⁺² and stenosis of lumen upper orifice.

ものの ABPA を疑い、2001 年 10 月 13 日気管支鏡検査を施行した。左 B¹⁺² は炎症性に狭窄しており、白色の粘液栓で閉塞していた (Fig. 5)。同部位の洗浄液にて *Aspergillus fumigatus* を培養で認めた。また、左上葉入口部より気管支粘膜生検を施行した。病理組織の結果は、上皮剥離、基底膜肥厚、気管支腺肥大の他、少数ながら好酸球浸潤も認め (Fig. 6)、これらの所見は、気管支喘息に合致するものであった。

以上より、発作性呼吸困難や喘鳴を呈していないものの、Rosenberg の診断基準¹⁾より ABPA と診断した。ブ

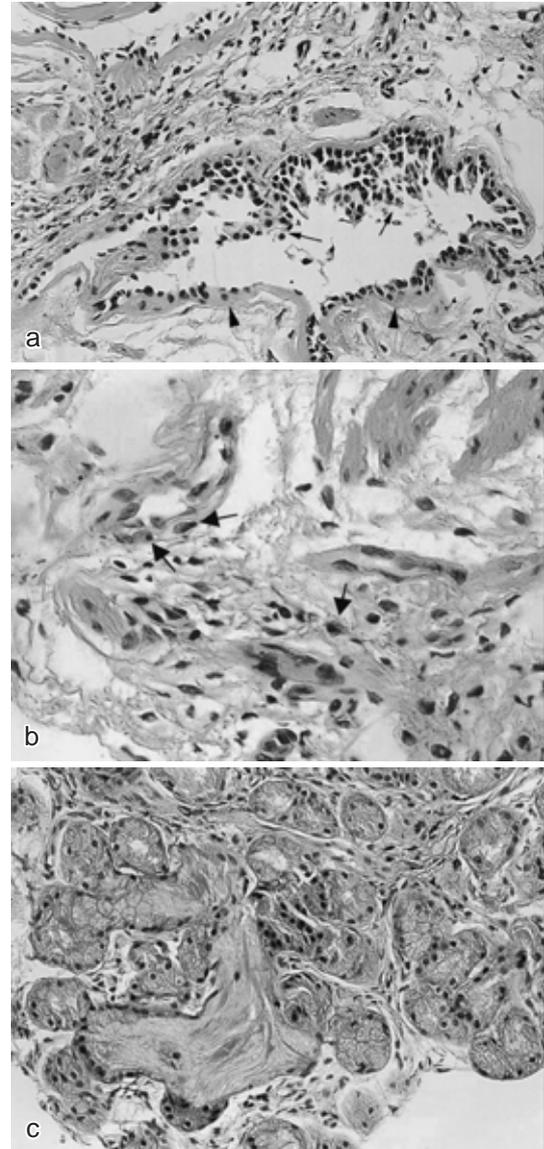


Fig. 6 a: Microscopic view of bronchial biopsy specimen from the orifice of lumen upper division (H.E. stain, $\times 100$) revealing desquamation of the bronchial epithelium (arrows) and thickening of the basement membrane (arrowheads)
 b: Higher magnification (H.E. stain, $\times 400$) reveals increased numbers of inflammatory cells including eosinophils in the bronchial mucosa.
 c: Marked hyperplasia of the mucous glands of the bronchial mucosa was also observed.

レドニン 30 mg より開始し漸減した。陰影は、その後まもなく改善消失した (Fig. 7)。治療開始 2 週間後に施行した気管支鏡検査では、前回認められた狭窄は改善しており、粘液栓子も消失していた。プレドニン終了 8 カ月後の 2001 年 10 月に喘鳴発作を認め Fluticasone dipropionate 200 μg /日の投与を一時行ったが、現在ま

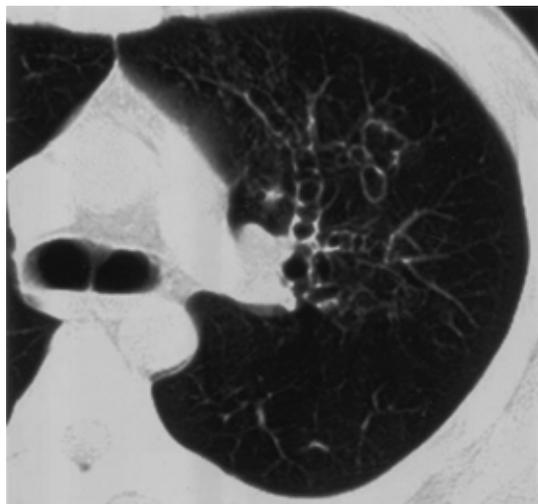


Fig. 7 Chest CT film obtained 2 weeks after the initiation of corticosteroid therapy, and demonstrating central bronchiectasis. The mucoid impaction revealed in Figure 3 had disappeared.

で、陰影の再発は認めていない。

考 察

ABPA は 1955 年 Hinson⁶⁾らが報告して以来多数の報告例がある。その後、Rosenberg¹⁾や Greenberger⁷⁾らの診断基準では、気管支喘息を第一に挙げている。しかし、近年気管支喘息を伴わない ABPA の報告例も多く、Glancy らは 42 例の ABPA 症例中気管支喘息を伴わない 11 例につき報告しているが、診断時 26% の症例で喘息症状を呈していないとしている。喘息のない ABPA の報告のなかでは、本例の様に後になって喘息を発症する例も含まれており、特に初期の症例においては喘息症状は必ずしも必須ではない⁸⁾⁻¹¹⁾との報告もある。一般に喘息症状を呈さない場合診断が難しい場合があり、また、自然軽快例の報告もあり、本例のように一見抗結核治療に反応したかのように陰影が消滅した場合など (Fig. 1)、肺炎や結核として診断治療されている場合も多い。また腫瘍様陰影を呈し、肺癌との鑑別が問題となる例もある¹²⁾。

本例では、Aspergillus に対する皮内反応は施行していないが、Rosenberg の一次基準のうち喘息症状を除く 6 項目を満たし、2 次基準も 2 項目を満たし、ABPA と診断しえた。しかし、小児期喘息の既往があったもののその後喘鳴発作はなく、当院入院時も聴診や肺機能検査でも閉塞所見を得られず、臨床的には喘息症状を呈していなかった。しかし、気管支鏡検査では、粘液栓と炎症性肉芽による気管支閉塞所見に加え、気管支粘膜生検では気管支喘息と同様の所見が得られた。そして、ステ

ロイド治療終了後気管支喘息の発症を認めた。

近年気管支喘息は、病理学的に気管支の慢性炎症として位置付けられ、気管支粘膜生検における好酸球を中心とする気道炎症と粘液腺の肥大、基底膜の肥厚などが特徴的所見とされる¹³⁾⁴⁾。本例では、好酸球浸潤の程度はわずかであったが、好酸球浸潤の程度は、喘息の活動性や肺機能低下と相関するとされ¹⁵⁾喘息の初期には基底膜の肥厚が重要であり、好酸球よりも単核球が優位に認められる¹⁶⁾ことも多いとされる。ABPA の病理学的報告に関しては、手術例や肺生検例を用いたものが散見されるが、主に粘液栓子や末梢病変に関するものが多く¹²⁾⁷⁾、中枢気管支病変に関しては、単に好酸球を中心とした炎症細胞浸潤が記載されているのみであり、本例のような喘息症状のない症例において気管支粘膜生検を検討し、粘液腺肥大や基底膜肥厚を示した報告は検索しえた範囲では認めなかった。

また、本例では気道過敏性試験は行っていないが、軽症喘息例ではあまり鋭敏とはいえず¹⁸⁾、ABPA の報告例でも必ずしも異常を呈していない場合もある¹⁹⁾。しかし、喘鳴のない例で気道過敏性の亢進を認めた例もあり⁵⁾、行ったほうが良いと思われる。

一般に、ABPA はアレルギー素因のある患者にアスペルギルス抗原が持続的に関与して、I 型と III 型アレルギーを惹起し、非可逆的な気管支の変化を生じ、繰り返す喘息と気管支拡張症を生じると考えられている。しかし、喘息が ABPA の診断後に生じる機序に関しては、現時点では詳細不明である。また、喘息のない ABPA の報告例のなかには、本例と違い経過において全く喘息症状を呈さない例もあり³⁾、そのような例においても、気管支粘膜を特殊染色を含めて病理学的に検討し、本疾患における喘息の位置付けにつき明らかにする必要があると考えられる。

文 献

- 1) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-414.
- 2) Slavin RG, Fisher VW, Levine EA, et al: A primary model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1978; 56: 325-333.
- 3) Glancy JJ, Elder JL, McAleer R: Allergic bronchopulmonary fungal disease without clinical asthma. *Thorax* 1981; 36: 345-349.
- 4) Berkin KE, Vernon DRH, Kerr JW: Lung collapse caused by allergic bronchopulmonary aspergillosis in non-asthmatic patients. *Br Med J* 1982; 285:

- 552 553.
- 5) 吉田ナガミ, 勝呂 元, 小原富士雄, 他: 気管支喘息発作をとまなわないアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1992; 30: 2123 2127.
- 6) Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: Bronchopulmonary aspergillosis. A review and report of eight cases. Thorax 1952; 7: 317.
- 7) Greenberger PA: Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy Proc 1994; 15: 335 339.
- 8) Greenberger PA, Patterson R: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and evaluation of the patient with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 646 650.
- 9) Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, et al: Five-year follow up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 450 459.
- 10) Hoshino H, Tagaki S, Kon H, et al: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis due to *Aspergillus niger* without bronchial asthma Respiration 1999; 66: 369 372.
- 11) 松瀬厚人, 渡辺 尚, 藤原千鶴, 他: 当院で経験したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症6例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1994; 32: 836 842.
- 12) 蛇沢 晶, 田村厚久, 倉島篤行, 他: 手術例から見たアレルギー性気管支肺アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. 日呼吸会誌 1998; 36: 330 337.
- 13) Glynn AA, Michaels L: Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. Thorax 1960; 15: 142 153.
- 14) Bousquet J, Chanez P, Hacoste JY: Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033 1039.
- 15) Frigas E, Gleich GJ: The eosinophil and the pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 527 537.
- 16) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T: Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 697 704.
- 17) Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, et al: A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 718 725.
- 18) 牧野荘平, 池森亮介, 福田 健, 他: 気管支喘息におけるアセチルコリン吸入試験の標準法の臨床的検討. アレルギー 1984; 33: 167 175.
- 19) 吉田良昌, 大崎祿男, 藤下 隆, 他: 気管支洗浄が喘息発作の誘因となったアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1997; 35: 784 788.

Abstract

Bronchial Biopsy in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis without Clinical Asthma

Hideo Kita¹⁾, Yoshiki Kobayashi¹⁾, Kenzou Yamashita¹⁾ and Hirotaka Yasuba¹⁾

¹⁾The Second Department of Respiratory Disease, Takatsuki Red Cross Hospital, Osaka

A 24-year-old man who had had bronchial asthma between the ages of 10 and 12 years was admitted to our hospital on October 10, 2000. In May 1999, he had received antituberculosis therapy for left upper lobe infiltrate, which resolved two months later. Chest radiography on admission showed recurrence of the left upper lobe infiltrate. He complained of cough and low grade fever. Thoracic CT demonstrated gloved-finger shadows in the left upper lung field, as well as central bronchiectasis. Wheeze was not auscultated, and flow volume curve revealed no obstructive changes. Total IgE was markedly increased (6,084 IU/ml) and IgE RAST was positive for multiple allergens including *Aspergillus* species and precipitating antibody test against *Aspergillus fumigatus* was also positive. Bronchofiberscopy revealed mucoid impaction at the left B¹⁺², and culture of lavage fluid demonstrated *Aspergillus fumigatus*. A bronchial biopsy at the orifice of the left upper lobe bronchus revealed thickening of the basement membrane, eosinophil infiltration, and marked hypertrophy of the mucus glands. The diagnosis was allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and 30 mg prednisolone was initiated and tapered. The infiltrate detected on chest radiography was resolved. Eight months later, asthmatic symptoms were observed, and Fluticasone dipropionate administration was started. However, the infiltration seen in the chest radiographs have not recurred until now. Asthmatic inflammation of the bronchial mucosa was demonstrated in a case of ABPA without clinical asthma.