

●原 著

鳥関連慢性過敏性肺炎 8 例の臨床的検討

井上 哲郎¹⁾ 田中 栄作¹⁾ 櫻本 稔¹⁾ 水口 正義¹⁾ 前田 勇司¹⁾
 馬庭 厚¹⁾ 寺田 邦彦¹⁾ 谷澤 公伸¹⁾ 橋本 成修¹⁾ 後藤 俊介¹⁾
 竹田 知史¹⁾ 岡元 昌樹¹⁾ 小橋陽一郎²⁾ 弓場 吉哲²⁾ 野間 恵之³⁾
 吉澤 靖之⁴⁾ 大谷 義夫⁴⁾ 田口 善夫¹⁾

要旨：天理よろづ相談所病院呼吸器内科において 2001 年から 2004 年までに外科的肺生検を行った慢性経過の間質性肺炎 62 例において、鳥との接触歴を有し、ハト血清リンパ球刺激試験または pigeon dropping extracts に対する抗体検査が陽性、すなわち吉澤らの慢性過敏性肺炎（鳥関連慢性過敏性肺炎）の診断基準を満たす 8 例について臨床像を retrospective に検討した。8 例は画像上いずれも明らかな蜂巣肺はなく、典型的な UIP pattern の画像ではなかったため外科的肺生検を行った。肺生検の病理所見は UIP 類似病変 (others) が 4 例、NSIP pattern が 1 例、両者ともにみられるものが 3 例であった。granuloma は 1 例のみ認められた。8 例のうち 4 例は抗原回避のみで改善または安定の経過がえられているが、他の 4 例は抗原回避のみでは増悪するためステロイド剤または免疫抑制剤による治療を要し、そのうち 2 例は治療抵抗性で死亡した。抗原回避が不十分な鳥関連慢性過敏性肺炎は予後不良であることが報告されており、十分な注意が必要と考えられた。

キーワード：間質性肺炎，慢性過敏性肺炎，鳥関連過敏性肺炎，外科的肺生検，ハト排泄物

Interstitial pneumonia, Chronic hypersensitivity pneumonitis,

Bird related hypersensitivity pneumonitis, Surgical lung biopsy, Pigeon dropping extracts

緒 言

慢性経過を呈する間質性肺炎 (IP) の中に、鳥関連慢性過敏性肺炎が存在する可能性が以前から指摘されている¹⁾。一般に IP における外科的肺生検 (SLB) は、経過や画像が典型的な UIP pattern の IP (すなわち IPF/UIP pattern) ではない場合に行われることが多いため、鳥関連慢性過敏性肺炎の鑑別は SLB 例においてとくに重要と考えられる²⁾。今回われわれは、天理よろづ相談所病院呼吸器内科 (当科) において SLB を行った慢性経過の IP において、吉澤らの慢性過敏性肺炎の診断基準 (Table 1) をみたす 8 症例の臨床像を検討したので報告する。

対象と方法

当科で 2001 年から 2004 年までに SLB を行った慢性

経過の IP 62 例において、鳥接触歴のアンケートを用いて鳥との接触歴が確認された症例の中で、ハト血清リンパ球刺激試験 (LST), ないし血清または BALF の pigeon dropping extracts (ハト排泄物, PDE) に対する抗体検査が陽性であった 8 症例について、臨床像を retrospective に検討した。

鳥接触歴のアンケート (Table 2) は入院症例については主治医が聞き取り法で行い、外来症例については患者にアンケートを渡し、記載してもらってから回収する方法を主に行った。

ハト血清 LST は薬剤に対する LST に準じ、比重遠心法にて分離した末梢血単核球分画細胞 $4 \times 10^6/\text{ml}$, $150 \mu\text{l}/\text{well}$ を用いてハト血清を添加のち 5 日間培養し、³H-TdR 取り込みを 1 日間行った。SI 値が 200% 以上を陽性とした³⁾。血清または BALF の PDE に対する抗体検査は、保存検体を東京医科歯科大学呼吸器科に送付して ELISA 法により検査を行った。

画像所見は外科的肺生検前の高分解能 CT (HRCT) を評価した。外科的肺生検は上葉ないし中葉で 1 カ所、下葉で 1 カ所から行ったが、症例 6 のみ生検時の技術的な理由から下葉のみ生検を行った。治療効果の判定には ATS/ERS の効果判定基準⁴⁾を用いた。

〒632-8552 奈良県天理市三島町 200

¹⁾天理よろづ相談所病院呼吸器内科

²⁾病理

³⁾放射線部

⁴⁾東京医科歯科大学呼吸器科

(受付日平成 17 年 8 月 15 日)

Table 1 Diagnostic criteria of chronic hypersensitivity pneumonitis: by Yoshizawa

1. 環境誘発あるいは抗原吸入誘発試験で陽性
 2. 当該抗原に対する抗体またはリンパ球増殖試験が陽性
 3. 組織学的に線維化が観察される（肉芽腫の有無は問わない）
 4. HRCTで線維化所見とhoneycombが観察される
 5. 肺機能の拘束性障害が1年以上にわたって進行性である
 6. 過敏性肺炎と関連した症状が6カ月以上続く
- 1か2, 3か4, 5か6, の3項目以上を満足すれば慢性過敏性肺炎と診断する

結 果

生検時の年齢は62~74歳で、男女比は5:3、既喫煙者が4例、非喫煙者が4例であった。職歴はさまざまであったが鳥を飼育している例はなかった。生検時の自覚症状は、症例1, 8が自覚症状なし、ほかの6例には咳と労作時呼吸困難を認めた。全例で聴診上、両側下背部にfine crackleを認めた。ばち指は3例に認めた。KL-6は程度の差はあるものの全ての症例で上昇していた。血液ガス分析では症例2のみ安静時の低酸素血症を認めた。呼吸機能については、拘束性呼吸機能障害は3例に認めるのみであったが、拡散能低下は全例に認めた。気管支肺胞洗浄液（BALF）のリンパ球増多（20%以上）は5例に認めた。CD4/8比は一定の傾向を示さなかった（Table 3）。

鳥接触歴のアンケートについては陽性項目数は2~4項目で、接触の程度は症例によりかなり異なった。アンケート項目#1の（鳥の飼育歴あり）を6例に認めたが、いずれも過去の飼育歴であり現在飼育中の例はなかった。#2の（鳥が自宅や周囲に飛んでくる）については8例全例で認められた。そのほか#3の（鳥が集まるところに行く）が3例、#4の（鳥の糞を扱う）が1例、#5の（鳥の剥製）が1例、#6の（羽毛製品）が6例に認められた。ハト血清LSTのSI値は5例で陽性（200%以上）であった。またPDE抗体は5例で陽性であった。両者が陽性の症例が2例認められた（Table 4）。なお、外泊試験（環境誘発試験）は全例陰性であった。抗原吸入誘発試験は院内では実施困難なため行わなかった。

画像所見は症例によってすりガラス影、網状影、粒状影、浸潤影、牽引性気管支拡張などがさまざまな程度と分布でみられたが、いずれも典型的なUIP patternではなく明らかな蜂巣肺は認めなかった。

肺生検の病理所見はUIP類似病変（others）が4例、NSIP patternが1例、上葉ないし中葉がNSIP patternで下葉がothersであるものが3例であった。granulomaは1例にのみ認められた（Table 4）。UIP類似病変（oth-

ers）とは、線維化病変は空間的にも時相的にもvarietyがあり一見UP patternであるが、小葉中心性の病変の分布、気腔内器質化病変、胸膜変化、細胞浸潤の多さなどから、典型的なUIP patternには入れがたいものと定義した⁵⁾。

病型は、一度も急性症状がなく潜在性発症型（Insidious type）と思われる症例が3例、軽減と再燃のエピソードがあり再燃症状軽減型（Recurrent type）と思われる症例が5例認められた。治療は、診断確定後、全例に抗原回避、すなわち鳥との接触をできるだけ避け、鳥の糞や鳥の剥製、羽毛製品の使用を中止するよう指導した。鳥との接触の回避については、診断時に鳥を飼育している例はなく、自宅の庭や隣家にできるだけ鳥が来ない環境をつくる、鳥の集まる場所にできる限り行かない、といった指導を行った。それらの回避で改善がみられない症例についてはできるだけ転居をすすめている。今のところ抗原回避のみで経過観察できているのは4例で、抗原回避のみでは改善ないし安定がえられない4例に対して、ステロイド剤および免疫抑制剤の投与が行われた。予後は、抗原回避のみの4例については安定が3例、改善が1例に認められた。ステロイド剤および免疫抑制剤を投与した4例については、症例2, 5は治療後一時的に改善がえられたがその後再度悪化し、呼吸不全のため死亡した。そのほかの2例については、現時点では改善ないし安定がえられている。初診からの観察期間は最長の症例1は7年10カ月、最短の症例8は9カ月であった（Table 5）。

考 察

IPを「特発性」と診断する前に鑑別を要する疾患として、膠原病に伴う間質性肺炎（膠原病肺）、じん肺、薬剤性肺炎、放射線肺臓炎などとならんで、慢性過敏性肺炎の鑑別が重要である^{1)2)6)~8)}。

慢性過敏性肺炎においては鳥関連抗原によるものが多く報告されており、これらにおいては現在の鳥飼育よりも過去の鳥飼育歴や、隣家のハト飼育⁹⁾、羽毛布団¹⁰⁾、公園に群棲するハト¹¹⁾などが原因である症例の報告が多くみられるため、鳥飼病という呼称よりは鳥関連慢性過敏性肺炎との呼称の方が、近年、妥当であるとされている¹⁾。

鳥関連慢性過敏性肺炎は鳥類の排泄物を抗原とする過敏性肺臓炎である。鳥類の排泄物に含まれる成分が吸入され、抗原として作用してアレルギー性肺炎（過敏性肺臓炎）をひき起こすが、種々の鳥類の排泄物の抗原成分には交差反応性があるとされている¹²⁾。鳥関連慢性過敏性肺炎は、急性症状を反復しながら進行する再燃症状軽減型（Recurrent type）と、急性の症状を呈さない潜在

Table 2 Questionnaire about history of contact with birds

1: 鳥を飼っていますか…現在飼っている 幼少の頃飼っていた 成人してから飼っていた 飼ったことなし # どのような鳥を何年ぐらい飼っていましたか 現在: 以前:
2: ご自宅の庭やベランダ, 隣家の庭などに鳥が飛んでくることがありますか 多数来る ときどき来る 全く来ない # どのような鳥がきますか:
3: 鳥の集まるところへ行く機会がありますか ある ない # どのような鳥の集まる場所ですか:
4: 鶏糞 (けいふん) など鳥の糞を扱うことがありますか 鶏糞を扱う 他の鳥の糞を扱う 扱わない
5: ご自宅に鳥の剥製 (はくせい) がありますか ある ない
6: 次の羽毛製品のなかで使っているものに○をつけて下さい 羽毛布団 羽毛まくら 羽毛の服 (ダウンジャケットなど) その他の羽毛製品 ()

Table 3 Characteristics of the 8 cases

case	age/gender	cough	DOE	cf	KL-6	PaO ₂	%VC	BALF Ly (%)	CD4/8
1	67M	-	I	-	869	77.1	80.1	44	1.7
2	62F	+	II	-	2,210	56.1	67.9	24	1.0
3	74F	+	II	-	603	75.8	91.2	16	6.0
4	67F	+	II	-	751	72.8	65.0	24	0.3
5	63M	+	II	+	1,644	89.1	60.2	10	0.8
6	73M	+	III	+	3,120	75.6	81.0	27	9.6
7	66M	+	II	+	4,890	60.7	86.1	89	0.1
8	62M	-	I	-	515	89.6	128.3	16	4.1

DOE: dyspnea on effort, cf: clubbed finger, KL-6: U/ml, PaO₂: torr (at rest),

BALF: bronchoalveolar lavage fluid, Ly: lymphocyte

Table 4 Diagnosis, imaging and histology of the 8 cases

Case	Number	LST (%)	Antibody to PDE (BAL/serum)	Imaging findings	Main histologic pattern (upper lobe/lower lobe)
1	1, 2, 6	100.4	- / +	not UIP pattern	others/others
2	1, 2, 6	174.5	+ / -	not UIP pattern	c-f NSIP+granuloma/others
3	1, 2, 6	143.2	+ / -	not UIP pattern	others/others
4	2, 3, 6	209.4	- / -	not UIP pattern	f NSIP/f NSIP
5	1, 2	264.3	- / -	not UIP pattern	c-f NSIP/others
6	2, 5, 6	229.5	- / +	not UIP pattern	ND/others
7	1, 2, 3, 4	256.8	- / -	not UIP pattern	f NSIP/others
8	1, 2, 3, 6	273.3	+ / -	not UIP pattern	others/others

Number: number of positive items about questionnaires of contacting to birds

LST: lymphocyte stimulation test to pigeon serum, PDE: pigeon dropping extracts

others: UIP pattern with centrilobular lesions and thickening of interlobular septa and pleura

c: cellular, f: fibrotic, ND: not done

性発症型 (Insidious type) に分類されている。このなかで、とくに潜在性発症型は特発性間質性肺炎 (IIPs) との鑑別がしばしば困難である⁷⁾¹³⁾。

鳥関連慢性過敏性肺炎の診断には鳥との接触歴の聴取が重要であるが、とくに慢性に経過する症例では鳥との

接触が少なく見過ごされる可能性がある。我々は、IIPs と診断されてきた症例の中に鳥関連慢性過敏性肺炎が存在するのではないかと考え、2001年からIP症例に対し鳥接触歴のアンケートを行い、ハト血清LST検査およびPDEに対する抗体検査を試みてきた¹⁴⁾。今回当科で

Table 5 Treatment and prognosis of the 8 cases

Case	Type	Treatment	Prognosis after first admission
1	I	seg	stable, 7Y10M
2	R	PSL+CyA	failure → died, 3Y7M
3	I	seg	stable, 4Y
4	R	PSL+AZP	improved, 3Y4M
5	R	PSL+CyA	failure → died, 2Y7M
6	R	PSL+CyA	stable, 1Y3M
7	R	seg	improved, 10M
8	I	seg	stable, 9M

I: insidious type, R: recurrent type, seg: segregation from bird antigen

PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine, AZP: azathioprine, Y: year, M: month

SLBを行った慢性経過のIP症例において、鳥関連慢性過敏性肺炎の鑑別について検討したところ、慢性過敏性肺炎（鳥関連慢性過敏性肺炎）の診断基準を満たす症例は8例であった。鳥接触歴のアンケートについては、陽性項目数は2～4項目で症例により接触の程度はかなり異なった。アンケート項目#1の（鳥の飼育歴あり）を6例に認めたがいずれも過去の飼育歴であり、現在飼育中の例はなかった。従来ならここで病歴聴取が終了していた可能性があり、とくにこの点でアンケートの有用性が示唆された。現在飼っていないでも過去に飼っていたかどうかは、鳥抗原の感作という観点で重要である¹³⁾。また#2の（鳥が自宅や周囲に飛んでくる）、#3の（鳥が集まるところに行く）、#4の（鳥の糞を扱う）、#5の（鳥の剥製）、#6の（羽毛製品）、などの項目については、鳥との接触を推定するだけでなく抗原回避の指導の際にも有用であると思われる。

ハト血清LSTのSI値は5例で陽性（200%以上）、またPDE抗体は5例で陽性であり、計8例を鳥飼病と診断した。鳥関連慢性過敏性肺炎の確定診断には抗原吸入誘発¹⁵⁾あるいは環境誘発試験で陽性となることが望ましいが、抗原吸入誘発試験は一般の施設では実施が困難であり当科では行わなかった。また慢性過敏性肺炎においては環境誘発試験は陰性ないし長期曝露が必要な例が多く、通常の外泊試験では陰性例が多いとされている⁷⁾。そのためやむなく当科ではハト血清LSTおよびPDE抗体検査¹⁶⁾を用いて鳥関連慢性過敏性肺炎と診断している。

鳥関連慢性過敏性肺炎の画像についてはIIPsと同様に、UIP pattern, NSIP pattern, BOOP patternを呈することが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。当科の症例はすりガラス影、網状影、粒状影、浸潤影、牽引性気管支拡張などが症例によってさまざまな程度と分布でみられたが、いずれも典型的なUIP patternではなく蜂巢肺は認めなかった。

肺生検の病理所見はUIP類似病変（others）ないし

NSIP patternであったが、いずれも小葉中心性の線維化病巣が程度の差はあれ認められており、慢性過敏性肺炎として矛盾しない所見であった³⁾¹⁹⁾²⁰⁾。潜在性発症型と思われる症例はUIP類似病変（others）、再燃症状軽減型と思われる症例はNSIP patternが多い傾向にあった。

病型と予後に関しては、潜在性発症型の症例3例はいずれも抗原回避のみで経過観察しているが、現在のところ安定している。再燃症状軽減型の症例では抗原回避のみで経過観察しているのは1例であるが、現在のところ改善が認められている。再燃症状軽減型の他の4例はステロイド剤および免疫抑制剤を必要とし、そのうち2例は治療後いったん改善がえられたが徐々に悪化し呼吸不全のため死亡した。抗原回避が不十分な鳥関連慢性過敏性肺炎は予後が不良であることが報告されており³⁾²¹⁾、この2例も抗原回避が不十分であったものと考えられた。通常の抗原回避で改善がみられない症例についてはできるだけ転居をすすめているが、実際には転居は困難なことが多い。

また当科の鳥関連慢性過敏性肺炎症例の観察期間は、最長でも7年10カ月、最短の症例は9カ月とそれほど長くはないため、現在改善ないし安定している症例についても、今後悪化がないか十分注意する必要があると考えられた。

以上、今回の検討により、慢性経過を呈するIP症例の中に鳥関連慢性過敏性肺炎が存在することが確認された。IPのSLBは、経過や画像が典型的なUIP patternのIP（すなわちIPF/UIP pattern）でない場合に行われることが多く、鳥関連慢性過敏性肺炎の鑑別はSLB例においてとくに重要と考えられた。

謝辞：ハト血清LSTを施行していただいた、天理よろづ相談所病院研究所の林田雅彦技師に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 大谷義夫, 他. 特発性肺線維症とその周辺, 慢性過敏性肺炎. 最新医学 2005;

- 60:2617—2624.
- 2) Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:792—798.
 - 3) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005;60:665—671.
 - 4) American thoracic society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment, international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646—664.
 - 5) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 宮川 文, 他. 未分類型間質性肺炎—NSIP は単一の疾患か. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 1999年度研究報告書 2000;25—29.
 - 6) 野間恵之. 間質性肺炎, 特発性と診断する前に. 画像診断 2005;25:9—12.
 - 7) 吉澤靖之, 大谷義夫, 稲瀬直彦. 慢性過敏性肺炎(鳥飼病)の臨床と画像. 画像診断 2005;25:36—49.
 - 8) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 大谷義夫, 他. 病因による過敏性肺炎の種々相—鳥飼病. 日胸 2005;64:583—592.
 - 9) 今野和典, 大谷義夫, 古家 正, 他. 隣家の鳩飼育により発症した鳩飼病の1例. 日胸 2001;60:78—83.
 - 10) Inase N, Sakashita H, Ohtani Y, et al. Chronic bird fancier's lung presenting with acute exacerbation due to use of a feather duvet. *Intern Med* 2004;43:835—837.
 - 11) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 十河容子, 他. 公園に群棲する鳩により発症した慢性鳥飼病の1例. 日胸 2004;63:299—304.
 - 12) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: A nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:315—320.
 - 13) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 吉澤靖之, 他. 鳥飼病の診断と治療. 日胸 2003;62:124—133.
 - 14) 井上哲郎, 田口善夫, 小橋陽一郎, 他. 慢性経過を呈する間質性肺炎における鳥飼歴について. 日胸 2003;62:145—151.
 - 15) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000;118:1382—1389.
 - 16) Hisauchi-Kojima K, Sumi Y, Miyashita Y, et al. Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for cellular immunity in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1158—1165.
 - 17) Remy-jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;189:111—118.
 - 18) 坂下博之, 大谷義夫, 宮本優美, 他. BOOPパターンおよびfibroticNSIPパターンの画像, 病理像を呈した慢性鳥飼病の1例. 日胸 2002;61:1015—1021.
 - 19) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 本庄 原, 他. 慢性過敏性肺炎の病理. 日胸 2003;62:115—123.
 - 20) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:604—610.
 - 21) Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, et al. The long-term outcome in acute, subacute and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:175—182.

Abstract**Clinical evaluation of bird related hypersensitivity pneumonitis**

Tetsuro Inoue¹⁾, Eisaku Tanaka¹⁾, Minoru Sakuramoto¹⁾, Masayoshi Minakuchi¹⁾, Yuji Maeda¹⁾, Ko Maniwa¹⁾, Kunihiro Terada¹⁾, Kiminobu Tanizawa¹⁾, Seishu Hashimoto¹⁾, Shunsuke Goto¹⁾, Tomoshi Takeda¹⁾, Masaki Okamoto¹⁾, Yoichiro Kobashi²⁾, Yoshiaki Yuba²⁾, Satoshi Noma³⁾, Yasuyuki Yoshizawa⁴⁾, Yoshio Ohtani⁴⁾ and Yoshio Taguchi¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

²⁾Department of Pathology, Tenri Hospital

³⁾Department of Radiology, Tenri Hospital

⁴⁾Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

We retrospectively evaluated 8 cases of bird related hypersensitivity pneumonitis in Tenri hospital, all of whom underwent surgical lung biopsy. They had a history of contacting with birds and had serological studies using lymphocyte stimulation test to pigeon serum or antibody in serum and bronchoalveolar lavage fluid to pigeon dropping extracts yielded positive results. Computed tomography revealed a radiographic pattern unlike typical UIP. The result of pathological diagnosis of surgical lung biopsy was 'others' or NSIP pattern. Only one case had pathological findings of granuloma. Four cases had an improved or stable course only offer segregation from bird antigens. The other four cases needed corticosteroids and immunosuppressants, and two of the four cases had a progressive course and died of respiratory failure.