

## ●症 例

## 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

粒来 崇博<sup>1)</sup> 河端 美則<sup>3)</sup> 釣木澤尚実<sup>1)</sup> 三富 弘之<sup>2)</sup> 押方智也子<sup>1)</sup>  
 小野恵美子<sup>1)</sup> 大友 守<sup>1)</sup> 前田 裕二<sup>1)</sup> 谷口 正実<sup>1)</sup> 秋山 一男<sup>1)</sup>

要旨：症例は 50 歳女性。気管支喘息経過中に末梢血好酸球増多，右中葉の無気肺と著しい血清 CEA 高値 (102.5ng/ml) を示した。胸腔鏡下肺生検の所見では粘液栓をともなう好酸球性気管支・細気管支炎であり，悪性疾患は否定的であった。CEA は気管支喘息発作に対するステロイド薬の全身投与により減少した。二年後胸部 CT において末梢性気管支拡張像，小葉中心性小結節の散在，粘液栓を認めたが，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は否定的であった。これらのことから一連の現象は好酸球性の気道炎症が起因となったと考えられ，示唆に富む症例と考えられた。

キーワード：好酸球性肺疾患，気管支喘息，CEA，粘液栓

PIE syndrome, Bronchial asthma, Carcinoembryonic antigen, Mucoid impaction

## 緒 言

好酸球性肺疾患は多様な病態と画像所見をとりうるということが知られており，各疾患における鑑別が重要である。気管支喘息を基礎疾患として発症するものにはアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA)，アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Allergic granulomatosis and angiitis : AGA) が知られている。また，びまん性汎細気管支炎様の細気管支病変を呈する好酸球性疾患として好酸球性細気管支炎が報告され，気管支喘息との関連が話題になっている<sup>1)</sup>。今回我々は気管支喘息を基礎に多様な画像所見を呈した好酸球性気管支細気管支炎を経験し，示唆に富む症例と考えたので報告する。

## 症 例

症例：50 歳，女性。

主訴：手のしびれ，ふるえ 胸部異常陰影。

既往歴：47 歳 (1999 年) 好酸球性副鼻腔炎 48 歳同手術。

47 歳 (1999 年) 手の静止時の振戦，歩行時のつまず

〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1

<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

<sup>2)</sup>同 病理部

<sup>3)</sup>埼玉県立循環器呼吸器センター病理部

(受付日平成 17 年 12 月 12 日)



Fig. 1 Chest radiograph on the first admission revealing atelectasis of right middle lobe.

く感じを自覚，某病院でパーキンソン病の診断で投薬 (ドパミンアゴニストなど)。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙：5 本/日 30 歳～50 歳，アルコール：機会飲酒。

輸血歴：30 歳 (出産時)。

薬剤アレルギー：造影剤で呼吸困難感。

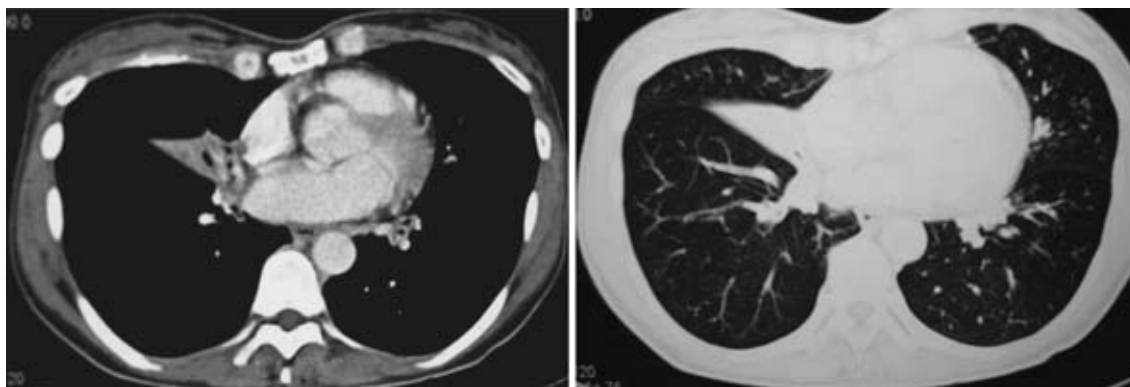


Fig. 2 Chest CT on the first admission showing atelectasis of right middle lobe.

Table 1 Laboratory data on the first and second admission

2002.Feb		2004.Aug	
Hematology		Hematology	
WBC	7,470/ $\mu$ l	WBC	5,580/ $\mu$ l
Neu.	60.0%	Neu.	44.0%
Lym.	18.9	Lym.	25.0
Mon.	4.7	Mon.	9.0
Eos.	15.9	Eos.	21.0
Bas.	0.5	Bas.	1.0
RBC	$422 \times 10^4$ / $\mu$ l	RBC	$433 \times 10^4$ / $\mu$ l
Hb	13.0 g/dl	Hb	13.7 g/dl
Ht	39.6%	Ht	41.1%
PLT	$24.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	PLT	$21.4 \times 10^4$ / $\mu$ l
ESR	10 mm/hr	ESR	12 mm/hr
Serological study		Biochemistry	
CRP	0.5 mg/dl	TP	7.6 g/dl
CEA	31.5 ng/ml	Alb	4.8
NSE	6.2	BUN	12.3 mg/dl
SLX	26.0 U/ml	Cr	0.5
SCC	0.5 ng/ml	Na	144 mEq/l
ProGRP	7.9 pg/ml	K	4.0
CYFRA	< 1.0 ng/ml	Cl	104
sIL-2R	317.0 U/ml	AST	16 U/l
IgE	655 IU/ml	ALT	5
Sputum culture :		LDH	211
normal flora		ALP	222
Cytology :		$\gamma$ -GTP	11
class II		T-bil	0.4 mg/dl
Pulmonary function test		Pulmonary function test	
(%prediction)		(%prediction)	
VC	2.73 L(100%)	VC	3.04 L (113%)
FEV <sub>1</sub>	1.79 (63.4%)	FEV <sub>1</sub>	1.89 (78.0%)
FEV <sub>1</sub> %	60.9%	FEV <sub>1</sub> %	63.0%
Sputum culture :		CAP-RAST (class)	
normal flora		Mite	
Cytology :		House dust	
class II		<i>Aspergillus</i>	
Pulmonary function test		IgG	
(%prediction)		<i>Asp. fumigatus</i> ( - )	
VC	2.73 L(100%)		
FEV <sub>1</sub>	1.79 (63.4%)		
FEV <sub>1</sub> %	60.9%		

現病歴：1997年（45歳）非アトピー型気管支喘息を発症し、当院外来で治療していた（CFC-BDP600 $\mu$ g/day，テオフィリン400mg/day，塩酸クレブテロール40 $\mu$ g/day）。気管支喘息発症時（1997年）には、気道過敏性中等度亢進（AchPC<sub>20</sub>:1,958 $\mu$ g/ml），可逆性の気道閉塞（気管支拡張剤吸入によりFEV<sub>1</sub>=1.67L→1.95L， $\Delta$ FEV<sub>1</sub>=+280ml（+16.8%））を認めた。加療開始後気管支喘息は外来経過中安定していたが、好酸球増多（末梢血中20～30%）が持続した。2002年2月、定期健診

目的で行った胸部レントゲン写真上、右中葉の無気肺所見を認めた。胸部CT写真上、同様の異常陰影あり精査目的で2002.4.24入院。

主な入院時現症：身長150cm，体重49Kg，体温36.7 $^{\circ}$ C，脈拍80/分，整，血圧109/69mmHg，SpO<sub>2</sub>95%（room air），意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，頸部リンパ節触知せず，胸部正常肺胞呼吸音，清，心音純，腹部平坦軟圧痛なし，下肢浮腫認めず，神経学的所見静止時振戦を上肢と頭部に認め

**Table 2** Laboratory data about IgE and allergy reaction against mycosis

RIST (2004 Aug)		Precipitation test (2004 Aug)	
IgE	386 IU/ml		
CAP-RAST (class)		<i>Thermoactinomyces</i>	(-)
(2004 Aug)		<i>Micropolyspora</i>	(-)
Mite	0	<i>Aureobasidium</i>	(-)
house dust	0	<i>Penicillium</i>	(-)
<i>Aspergillus</i>	0	<i>Cephalosporium</i>	(-)
<i>Alternaria</i>	0	<i>Aspergillus</i>	
<i>Penicillium</i>	0	<i>fumigatus</i>	(-)
<i>Cladosporium</i>	0	<i>flavus</i>	(-)
<i>Trichophyton</i>	0	<i>glaucus</i>	(-)
(1997.June, 2005 Sep)		<i>nidulans</i>	(-)
<i>Candida</i>	0	<i>nigar</i>	(-)
		<i>restrictus</i>	(-)
		<i>terreus</i>	(-)
Skin test (1997.June)		<i>Candida albicans</i>	(+)
Mite	(-)		
house dust	(-)		
<i>Candida</i>	(+)		
<i>Alternaria</i>	(-)		
<i>Aspergillus</i>	(-)		
<i>Cladosporium</i>	(-)		
<i>Penicillium</i>	(-)		
<i>Cephalosporium</i>	(-)		
<i>Aureobasidium</i>	(-)		
<i>Trichophyton</i>	(-)		

る，右上肢に固縮，両側手指全体に軽度の触覚障害 協調運動は正常 その他特記すべき事項なし。

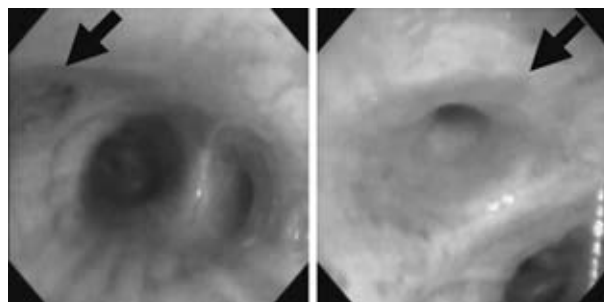
胸部レントゲン写真 (Fig. 1) では，右下肺野縦隔側に無気肺を疑う濃度上昇を認めた。

胸部 CT 写真 (Fig. 2) では，右中葉中極側に無気肺を疑う濃度上昇を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：外来中よりやや減少したものの，末梢血の好酸球増多を認めた。生化学的検索では血清 IgE，CEA 高値のほかは有意な所見は認めなかった。また，気管支喘息発症時の RAST，皮膚テスト上 *Candida* に対する皮内テストのみ陽性であった (Table 2)。

気管支鏡検査 (Fig. 3)：気管支鏡所見では無気肺になっていた右中葉枝，右 B<sup>9</sup> に狭窄があるものの，粘膜面は正常で腫瘍などによる閉塞は認めなかった。右中葉入口部より気管支粘膜生検及び同部位の洗浄を行った。病理学的には軽度の好酸球浸潤のみで悪性所見はなく，気管支喘息に矛盾しない所見であった。

以上より気管支喘息に伴う好酸球性気道炎症の所見であったが，CEA 高値のため悪性所見を否定できず本人の希望により国立がんセンター中央病院へ紹介とした。画像所見上悪性を強く示唆するものではなく，複数回の気管支鏡検査でも悪性所見を検出せず経過観察されてい

**Fig. 3** Bronchoscopic findings showing the obstruction of middle lobar bronchus (arrow).

たが，CEA が徐々に高値 (最高値 101.2) となったため，病変が多い部位に対し精査目的で胸腔鏡下肺生検となった (Fig. 4)。手術直前に感冒罹患を機に中発作となったため，ステロイド薬の点滴及び内服投与とし，吸入ステロイド薬を CFC-BDP600 $\mu$ g/day より FP800 $\mu$ g/day に増量したところ，発作の改善に伴い CEA も低下する傾向 (101.2 $\rightarrow$ 44.0) にあった。胸腔鏡下生検肺の病理所見では，気管支と膜性細気管支，呼吸細気管支内の高度の粘液栓，杯細胞増加，基底膜肥厚，好酸球，形質細胞やリンパ球の粘膜下や周囲結合織への高度の浸潤を呈した。好酸球を含む粘液が呼吸細気管支から周囲肺へ広がっているのがみられた。明らかな好酸球性肺炎はみられなかったが好酸球は気道周囲や粘液を入れる肺胞壁に軽度の浸潤がみられた。粘液栓内に真菌の腐生は認めなかった (Fig. 5A)。CEA 免疫染色では，気道上皮及び粘液栓が陽性となり，気道上皮で産生された CEA が粘液栓内に貯留している可能性が考えられた (Fig. 5B)。グロコット染色では真菌の腐生は認めなかった。

以上の経過より，悪性疾患の関与はないと考え，以後気管支喘息に対し外来で加療し安定を得られていたが，好酸球増多症が継続したため AGA や ABPM との鑑別目的で 2004. 8. 31 精査入院とした。検査結果を Table 1 右側に示す。好酸球性炎症は，肺，気管支，副鼻腔には存在したが，その他の臓器での炎症の有無と程度を見る目的で，心臓 (心エコー，Holter ECG，MIBG シンチ，TI シンチ)，神経 (誘発筋電図，サーモグラフィー)，消化器 (GIF，CF) の精査を行った。心エコー上心膜の軽度肥厚，MIBG 上遅発相の取り込み低下があり，AGA でも矛盾しない所見であったが，その他の臓器の所見は乏しく，好酸球数，全身症状から総合的に現時点では AGA の発症は無いと考えた。また，ABPA についても沈降抗体，IgE で検出される真菌はなく，胸部レントゲン写真 (Fig. 6) 及び胸部 CT 写真 (Fig. 7) でも中極側ではなく末梢気管支拡張が一部で著明となり，一部細気管支病変を認め，総合的に判断した結果否定的で

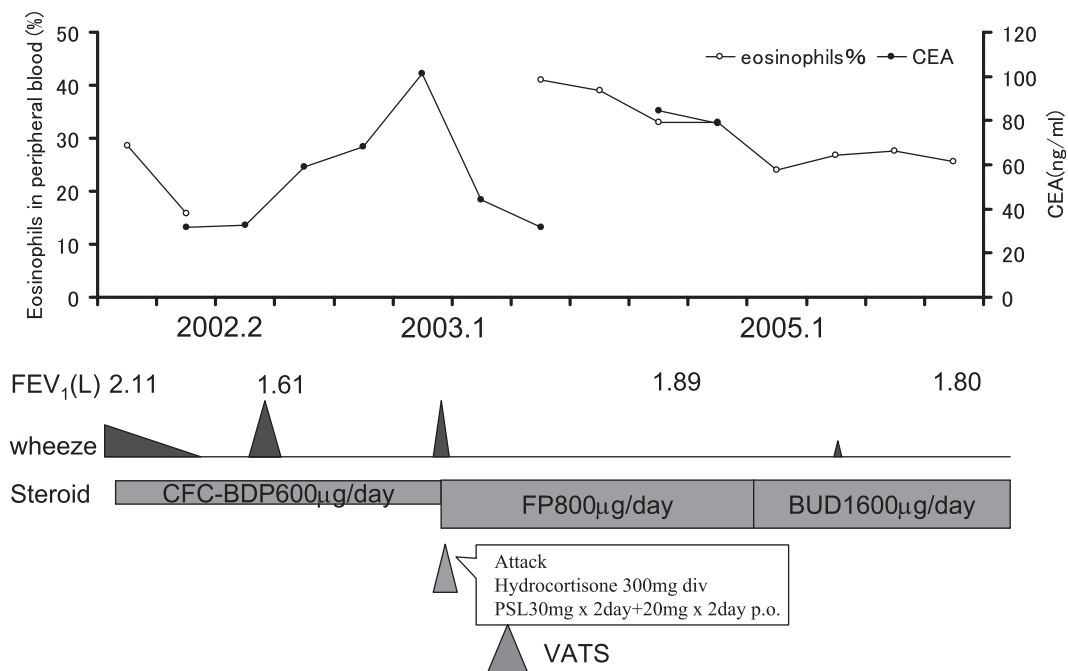


Fig. 4 Clinical course. Circles show peripheral eosinophils (%) and dots show the levels of CEA (ng/ml) in graph. BDP: beclomethasone, FP: fluticasone, BUD: budesonide.

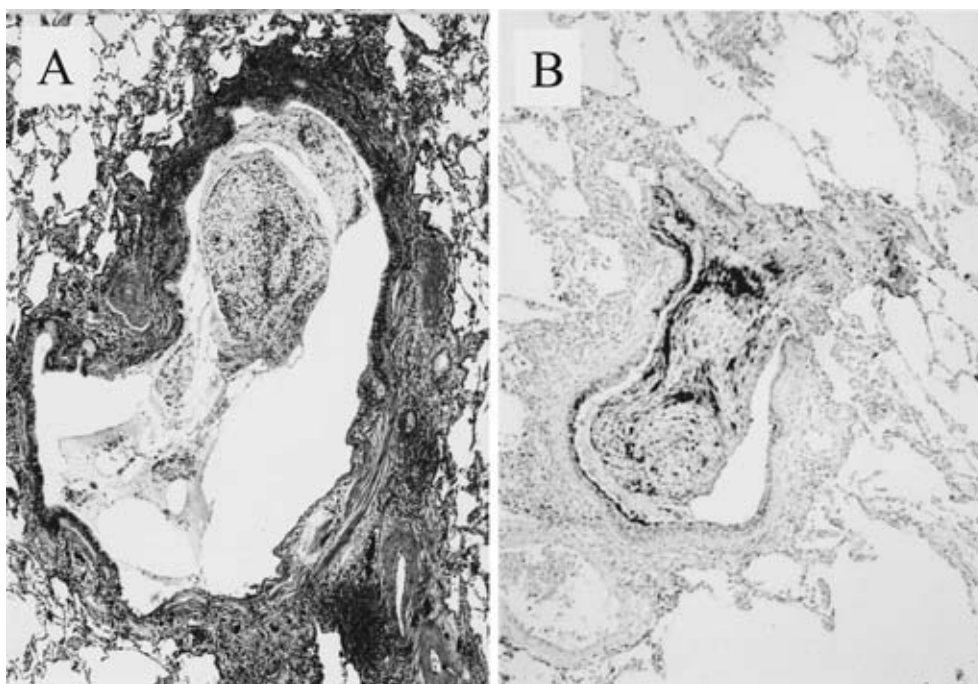


Fig. 5 (A) HE stain. Lung biopsy from right S<sup>6</sup>, showing mucoid impaction, and eosinophilic bronchitis and bronchiolitis. (B) Immunohistochemical CEA staining showing CEA-positive mucus plug and bronchial epithelial cells at bronchus. (×200)

あった。また、所見上全身ステロイド薬投与や免疫抑制剤投与を積極的に行うだけの急速な好酸球性炎症の進行はないと判断した。そのため外来で吸入ステロイド薬 (FP800µg/day より咽頭違和感のため BUD1,600µg/

dayへ変更), キサンチン製剤, 徐放性β刺激薬内服の治療を継続している (Fig. 4)。



Fig. 6 Chest radiograph on the second admission revealing diffuse nodular densities in both lower lung fields.

## 考 察

近年気管支喘息患者において粘液栓を呈する場合 CEA が血清および BALF 中に高値になると報告されている<sup>2)</sup>。機序は不明であるが、粘液栓が改善すると CEA が減少すること、BALF 中の CEA が高値であることから、好酸球を中心とした気管支喘息の炎症による気道上皮細胞の活性化と傷害、粘液栓によるクリアランスの低下が原因と考えられる。本症例では、既報告にはない高いレベルでの CEA 高値が認められた。また、CEA 免疫染色では、気道上皮及び粘液栓が陽性となり、気道上皮で産生された CEA が粘液栓内に貯留している可能性が考えられた。なぜそうなったかは不明であるが、パーキンソン病の合併があり喀痰排出がしにくく、より粘液栓ができやすかったこと、好酸球が多く気道上皮細胞に対する影響が出やすかったことの二点が関係している可能性がある。

また、本症例では 2004 年の胸部 CT 写真所見上末梢気管支拡張像と細気管支病変を認めた。気管支喘息の好酸球性炎症は中枢側気管支だけでなく、末梢気管支にも存在するといわれる<sup>3)</sup>。好酸球性肺炎を合併するのは比較的新しい概念ではあるが、本症例のように粘液栓が著明であれば、びまん性汎細気管支炎でみられる細気管支レベルでの粘液栓や結果として出来る気管支拡張像を呈する可能性はある。また、近年好酸球性細気管支炎という概念が提唱されたが、本症例では小葉中心性の結節陰影があるなど一部重なる所見はあるものの、本症例は気管支拡張

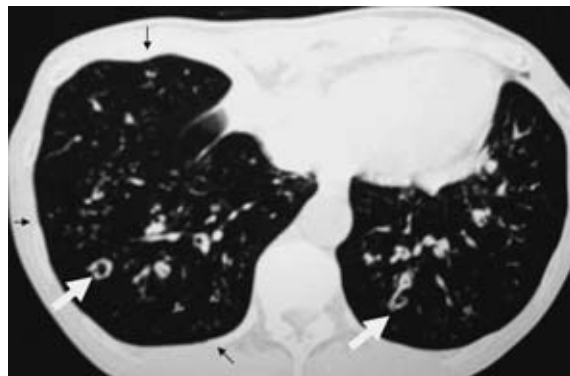


Fig. 7 Chest CT on the second admission showing centrilobular nodules (black arrow) and bronchiectasis (white arrow).

を呈し、また明らかに気管支喘息を主病変としていることから、この二点で Takayanagi らの報告とは相違している<sup>1)</sup>。また、永田らは気管支喘息の合併した好酸球性細気管支炎を報告しているが<sup>4)</sup>、著明な粘液栓を呈すること、気管支拡張像を呈していることが相違している。好酸球性細気管支炎と重なった病態であるかどうかは不明であるが、好酸球性細気管支炎はまだ新しい概念であるため、今後様々な病態が報告される可能性があり、症例の集積による解析が望まれる。

気管支喘息を主病変として好酸球が増多する呼吸器疾患に、AGA、ABPA がある。AGA は全身臓器の好酸球性血管炎を本態とし、気管支喘息、末梢神経炎、心筋炎、胃腸炎、副鼻腔炎、中耳炎などの多彩な症状を呈する。治療はステロイド薬と免疫抑制剤の組み合わせの他、大量ガンマグロブリン療法が用いられる<sup>5)</sup>。本症例では複数臓器の好酸球性炎症と血中好酸球増多があり、AGA も疑われたが、全身検索の結果、好酸球性血管炎の証拠は認めなかった。末梢神経炎の有無については、もともとパーキンソン病があり、加療されているため鑑別は困難である。心筋 MIBG シンチの異常はパーキンソン病で出現することが報告されており、好酸球性炎症よりもパーキンソン病による心筋への影響が示唆される<sup>6)</sup>。また、ABPA は、腐生した真菌に対するアレルギーのため粘液栓、中枢性気管支拡張像、肺浸潤影などを呈する進行性の疾患である<sup>7)</sup>。その病態から真菌に対する I, III, IV 型アレルギーが存在するはずである。本症例は胸部 CT 写真では ABPA に類似の所見を呈したが、*Aspergillus* に対する IgE、沈降抗体反応は陰性で、*Aspergillus* の腐生も証明されず、診断基準上 ABPA は否定的と考えている。また、他の真菌によるいわゆるアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) については、沈降抗体で陽性であったのは検索範囲では *Candida Albicans* のみで

あった (Table 2). 今までに *C. Albicans* による ABPM はわずかに報告されているが<sup>8)9)</sup>, 本症例では1997年, 2005年の検索上 *C. Albicans* に対する特異的 IgE は検出されなかった. *C. Albicans* は常在菌であり, IgG は健康人でも多く検出されるため, 必ずしも沈降抗体の結果が *C. Albicans* による ABPM を示唆するものではない. 但し, 可能性は残るため, 今後詳細な観察を要する.

### まとめ

今回我々は気管支喘息の治療中に発症し多様な画像所見を呈した好酸球性気管支細気管支炎を経験した. 本症例は著明な CEA 高値を示し, 悪性疾患以外で CEA 高値を示す特徴的な病態と考えられた. 好酸球が肺気管支及び全身に示す作用を考察する上で示唆に富む症例と考えられた.

謝辞: 悪性疾患除外のため肺組織採取, 解析をしていただき, また今回の報告について貴重な助言をいただいた国立がんセンター中央病院外科 渡辺俊一先生, 病理 松野吉宏先生に厚く感謝申し上げます. また, 本症例の要旨は, 第9回びまん性肺陰影の読影勉強会で発表しましたが, 本症例の読影をしていただいた福井医科大学放射線科伊藤晴海教授, 及び, 貴重な討論をさせていただいた主催の自治医科大学附属大宮医療センター呼吸器科小山信一郎先生はじめ会参加者の皆様に深謝致します.

### 参考文献

- 1) Takayanagi N, Kanazawa M, Kawabata Y, et al. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001;68:319—322.
- 2) 前田由起子, 檜澤伸之, 福居嘉信, 他. 粘液塞栓を伴う気管支喘息における血清及び気管支肺胞洗浄液中 CEA 濃度. *日胸会誌* 2004;42:988—993.
- 3) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44—51.
- 4) 永田忍彦, 原田 進, 若松健太郎, 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. *日呼吸会雑誌* 2004;42:988—993.
- 5) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80—87.
- 6) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249—251.
- 7) 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.
- 8) Akiyama K, Mathison DA, Riker JB, et al. Allergic bronchopulmonary candidiasis. *Chest* 1984;85:699—701.
- 9) Pinson P, Van der Straeten M. Fibrotic stage of allergic bronchopulmonary candidiasis. *Chest* 1991;100:565—567.

**Abstract****A case of eosinophilic bronchitis and bronchiolitis associated with increased level of serum CEA in asthmatics**

Takahiro Tsuburai<sup>1)</sup>, Yoshinori Kawabata<sup>3)</sup>, Naomi Tsurikisawa<sup>1)</sup>, Hiroyuki Mitomi<sup>2)</sup>,  
Chiyako Oshikata<sup>1)</sup>, Emiko Ono<sup>1)</sup>, Mamoru Ohtomo<sup>1)</sup>, Yuji Maeda<sup>1)</sup>,  
Masami Taniguchi<sup>1)</sup> and Kazuo Akiyama<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology and

<sup>2)</sup>the Department of Pathology, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

<sup>3)</sup>The Department of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 50-year-old asthmatic woman showed peripheral blood eosinophilia, significantly increased level of CEA in serum (102.5ng/ml), and atelectasis of the right middle lobe on chest radiograph and CT. The level of CEA subsequently increased further, and then decreased with systemic corticosteroid therapy. Pathological findings of surgically biopsied lung showed eosinophilic broncho-bronchiolitis, without malignant cells. Two years later, chest CT demonstrated various findings such as mucoid impaction, peripheral bronchiectasis and centrilobular nodules, but allergic bronchopulmonary mycosis was not proved. These findings suggest that the eosinophilic bronchiolar inflammation in bronchial asthma caused an increase in serum CEA levels and various findings on chest CT.