

## ●原 著

## 急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の臨床病理学的相違

持丸 博<sup>1)~3)</sup> 川本 雅司<sup>2)</sup> 福田 悠<sup>2)</sup> 工藤 翔二<sup>1)</sup>

要旨：特発性好酸球性肺炎 (IEP) の分類は主に臨床的特徴によるため、分類に苦慮することがある。また、それぞれのタイプの IEP が本質的に組織学的にはどのような違いがあるかという問題は依然残されている。そこで、今回我々は、AEP 6 例と CEP 6 例を対象とし、組織像を比較し、臨床像と対比した。レントゲンのにはすりガラス様濃度上昇と小葉間隔壁の肥厚が AEP の特徴であった。一方 CEP では全例に浸潤影が認められた。組織学的には間質浮腫とフィブリンの析出が AEP では顕著であった。2 型上皮は肺胞隔壁から剥離していたが、基底膜はほとんど保たれていた。CEP では細胞浸潤に加え、腔内線維化が顕著であった。CEP では基底膜の破壊が認められ、線維化巣はその基底膜欠損部と連続していた。AEP と CEP の本質的な組織学上の違いは、基底膜傷害の強さとそれに引き続く腔内線維化の量および間質浮腫の差であると結論できた。特に AEP では、間質浮腫所見は、急性の発症、画像上の肺水腫所見、すみやかで線維化を残さない改善および無治療での改善を説明できると考えられた。

キーワード：急性好酸球性肺炎，慢性好酸球性肺炎，臨床病理学的検討，特発性好酸球性肺炎

Acute eosinophilic pneumonia, Chronic eosinophilic pneumonia,  
Clinicopathological study, Idiopathic eosinophilic pneumonia

## 緒 言

特発性好酸球性肺炎 (IEP) の分類は主に臨床的特徴によるため、分類に苦慮することがある。IEP は歴史的には Löffler によりレフレル症候群と記載され<sup>1)</sup>、Crofton により単純性好酸球性肺炎と遷延性好酸球性肺炎と<sup>2)</sup>、そして Reeder と Goodrich により PIE 症候群と称されてきた<sup>3)</sup>。1969 年に Liebow と Carrington は、好酸球性肺炎を肺への好酸球の浸潤であり、末梢血の好酸球増多を伴う場合も伴わない場合もあると定義した<sup>4)</sup>。

近年 IEP は慢性好酸球性肺炎 (CEP)、急性好酸球性肺炎 (AEP) そして単純性好酸球性肺炎と分類されている<sup>5)</sup>。CEP は本来、呼吸困難、体重減少、数カ月から数年続く発熱をきたし、単純レントゲンでは末梢側優位の浸潤影を呈する特徴を持つ疾患とされ<sup>6)</sup>、CT では非区域性的 air space consolidation を呈すると報告されている<sup>7)8)</sup>。組織学的検討では、典型的には好酸球とリンパ球の肺胞隔壁や間質への集簇で、半数の例で間質の線維化を認めている<sup>6)8)9)</sup>。器質性肺炎像や好酸球性膿瘍をとくに認め、少数例で非乾酪性肉芽腫を認める<sup>9)</sup>。

AEP は、急性発症、重篤な呼吸困難また胸部レントゲン写真上のびまん性の浸潤影、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の好酸球分画の増加、ステロイド治療による完全な改善を特徴とする<sup>5)10)11)</sup>。ステロイド治療なしでの自然改善した症例も報告されている<sup>12)~17)</sup>。胸部レントゲン写真での報告では、びまん性の浸潤影の他に胸水やカーリーラインを特徴とする<sup>12)~14)18)</sup>。胸部 CT では、すりガラス様の濃度上昇や小結節影を認め、小葉間隔壁の肥厚を伴う場合もある<sup>14)16)18)</sup>。組織学的には 3 編の外科的肺生検が症例報告されているが、それらは、ほぼ同様の記載である。すなわち、好酸球の肺胞腔と間質への浸潤とびまん性の肺胞浮腫である<sup>12)19)20)</sup>。

AEP と CEP の臨床的特徴を比較した論文は少なく<sup>16)21)</sup>、また臨床病理学的な違いを比較した論文はない。AEP と CEP において組織学的に何が本質的な違いなのかという問題は依然残されている。そこで、今回我々は、AEP と CEP の組織像を比較し、臨床像やレントゲン所見と対比した。

## 方 法

## 1. 症例

AEP の組織学的特徴を明らかにするため、我々は Allen と Pope-Harman の診断基準にあてはまる症例を AEP として選択した<sup>5)20)</sup>。すなわち、1. 発症から初診までが 7 日以内の急性発症、2. 38℃ 以上の発熱、3.

<sup>1)</sup> 日本医科大学内科学講座，呼吸器感染腫瘍内科学部門

<sup>2)</sup> 日本医科大学解析人体病理学教室

〒134-0091 江戸川区船堀 3-7-1

<sup>3)</sup> 船堀内科クリニック

胸部レントゲン上両側の浸潤影, 4. 重篤な呼吸不全, 5. 肺への好酸球浸潤, 6. 薬剤アレルギー歴のないこと, 組織学的, 検査所見上, 感染症を示す証拠のないこと, 他の知られている急性の好酸球性肺疾患でないこと, 7. ステロイド投与によりすみやかで完全な改善, または入院後の自然改善をしめすこと, 8. ステロイド投与を中止しても再発しないこと. CEPについては, 近年, 症状発現から診断までの時間が短くなっている. 1969年の報告では<sup>6)</sup>症状発現から診断までの時間は2カ月から72カ月であった(平均27.7カ月). 1988年の19例での報告では<sup>8)</sup>その期間は1から12カ月(平均2.5カ月)で19例のうち6例はその期間は1カ月だった. 1998年の報告では<sup>22)</sup>CEPは症状が2週間以上続くものと規定されていた. そこで, 今回の研究では, 診断までに症状が1カ月以上続くものをCEPと規定した.

我々は1991年9月から1998年9月までに日本医科大学とその関連病院に入院したAEP6例(case1~6, 男性3例, 女性3例, 平均年齢31.0歳)とCEP6例(case7~12男性2例, 女性4例, 平均年齢51.5歳)を対象とし, レトロスペクティブに検討した. AEPの選択基準は上述の通りであり, CEPの選択基準は以下のものである. 1. 発症から診断までが1カ月以上の経過, 2. レントゲン写真で末梢側優位の浸潤影, 3. BAL, 経気管支的肺生検(TBLB)で好酸球の浸潤を認める. 二次的に肺に好酸球の浸潤した症例は除外した. AEPとCEPの臨床情報と臨床経過をそれぞれTable 1と2に示した.

## 2. 胸部レントゲンと胸部CT所見

すべてのAEP症例とCEP症例において胸部レントゲンと胸部CTが施行された. すべての症例において胸部レントゲンは病院受診初日に撮られている. AEP症例においてCTは初診後1.5±2.1日後に撮られている. CEP症例においてCTは初診後5.0±2.1日後に撮られている. 胸部レントゲンとCTは2人の呼吸器科医により診断名を知らされずに読影され, 最終的な結果は2人の同意のもとで診断された. 胸部レントゲンは肺実質の異常のパターンと分布を調べた. 肺実質の異常のパターンは浸潤影, 線状影, 結節影, 線状結節影に分類した. CT所見は肺実質の異常のパターンと分布および胸水について調べた. 肺実質の異常のパターンは浸潤影, すりガラス様濃度上昇, 結節影, 小葉間隔壁肥厚に分類した. 肺野の濃度上昇内の気管支透亮像と牽引性気管支拡張についても調べた.

## 3. BALとTBLB

BALは過去に報告されている方法で行った<sup>23)</sup>. つまり, 3回の生理食塩水(30, 50, 50ml)を用いて病変部を洗浄し気管支肺胞洗浄液を得た. 回収量と細胞総数を数

えた後, 遠心分離機を用いて細胞をスライドガラスに塗布した. その後May-Grünwald-Giemsa染色を施した. 細胞300個を観察し, マクロファージ, リンパ球, 好中球, 好酸球の分画を算定した. 気管支肺胞洗浄液の一部は細菌, 抗酸菌, 真菌培養に用いた. BALに引き続きTBLBを全例に行なった. TBLBはAEPでは入院後2.6±2.1日に, CEPでは入院後9.0±7.8日に行われた.

TBLB検体は10%ホルマリンで固定され, ヘマトキシリン-エオジン(H.E.)染色, エラスチカーマッソン-ゴールドナー(EMG)染色が施された. また, 抗ケラチン抗体, 抗IV型コラーゲン染色による免疫組織化学的染色も施された. それぞれ, 抗牛ケラチンウサギポリクロナール抗体(DAKO Japan Inc. 東京, 日本)と抗ヒトIV型コラーゲンマウスモノクロナール抗体(資生堂 Inc. 東京, 日本)を用いた. それらに加え, AEPの1例(case 5)とびまん性肺胞傷害(DAD)を呈している剖検例の1例にアザン染色をおこない, 光学顕微鏡的に観察を行った. 組織学的所見は0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度と表した. すなわち, 肺胞隔壁と肺胞腔内の細胞浸潤については, 高度—75%以上の肺胞隔壁か肺胞腔内が炎症細胞浸潤を呈している, 軽度—25%以下, 中等度—高度と軽度の間とした. 間質浮腫については, 高度—75%以上の肺胞隔壁や血管周囲領域が浮腫を呈している, 軽度—25%以下, 中等度—高度と軽度の間とした. フィブリン析出については, 高度—25%以上の肺胞腔内にフィブリンが析出している, 軽度—5%以下, 中等度—高度と軽度の間とした. 2型肺胞上皮の過形成については, 高度—75%以上の肺胞隔壁が2型上皮で覆われている, 軽度—25%以下, 中等度—高度と軽度の間とした. 組織学的検討では, 細胞浸潤の程度に加え, 我々は上皮傷害の程度とそれに引き続く腔内線維化に注目した<sup>24)~27)</sup>. 抗IV型コラーゲン染色の観察による, 基底膜の傷害の程度を以下のように表した. - : なし, ± : 腔内線維化と連続していない基底膜傷害の疑い, + : 腔内線維化と連続性している明らかな基底膜傷害. 組織学的所見は2人の病理医により診断名を知らされずに観察され, 最終的な結果は2人の同意のもとで診断された.

## 4. 肺胞領域における腔内線維化の割合

DXM1200 デジタルカメラ(Nikon Inc. 東京, 日本)を用い, それぞれの症例につき, EMG染色標本を用い, 5カ所を200倍で撮影した. そして, Cosmos 32 V4.6 イメージアナライザー(Library Inc., 東京, 日本)を使い, 撮影された組織全体の面積から中等大の血管, 気管支の面積を引いた面積を肺胞領域の面積とした. そして, 腔内線維化の面積も求めた. それぞれの症例につき, 肺胞領域の面積に対する, 腔内線維化の面積のパーセン

**Table 1** Clinical information and clinical course of Acute eosinophilic pneumonia

Case	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age, Sex	22, F	45, F	19, M	17, F	66, M	17, M
Smoking index (pack × year)	1	25	0	0	0	0
History of allergy	Urticaria	—	—	—	—	—
Chief complaints	F, D, C	F, D, C	F, D, C	F, D, C	F, D,	F, D, C
Duration from onset to visit a hospital (days)	4	4	4	2	1	3
PaO <sub>2</sub>	58.2	55.2	55.7	47.7	85.0 (O <sub>2</sub> 6l/min)	57.2
Eo (%) in peripheral blood	6	0	1	8	0.5	3.3
Eo (%) in BAL	54.5	49.4	40.7	32.0	33.0	37.7
Duration from onset to biopsy (days)	5	5	10	6	4	4
Initial PSL dose (mg)	30	—	—	40	20	30
Duration from admission (in case 2, 3) or steroid administration (in case 1, 4-6) to clearing the shadow (days)	10	11	18	7	8	5
Recurrence	—	—	—	—	—	—
Follow up interval (years)	7	6	6	5	4	4

F: fever over 38°C, D: dyspnea, C: cough, Eo: eosinophil, PSL: prednisolone

**Table 2** Clinical information and clinical course of Chronic eosinophilic pneumonia

Case	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10	Case 11	Case 12
Age, Sex	39, F	52, F	55, F	56, F	61, M	46, M
Smoking index (pack × year)	—	—	—	—	—	—
History of allergy	—	Bronchial asthma	—	—	Bronchial asthma	Allergic rhinitis
Chief complaints	f, D	f, D	f, D	f, D	F, C	f, D
Duration from onset to visit a hospital (days)	82	About 80	About 60	45	25	23
PaO <sub>2</sub> (Torr)	80.3	81.5	81.4	74.4	D.N.	89.0
Eo (%) in peripheral blood	26.8	43.0	4.0	11.6	28.5	26.2
Eo (%) in BAL	78.9	80.3	27.6	30.3	32.3	33.0
Duration from onset to biopsy (days)	83	About 88	About 70	52	32	44
Initial PSL dose (mg)	30	10	30	30	40	30
Duration from steroid administration to clearing the shadow (days)	21	63	21	19	37	21
Recurrence	+	+	—	—	—	+
Follow up interval (years)	11	10	6	4	3	3

F: fever over 38°C, f: fever under 37.9°C, D: dyspnea, C: cough, Eo: eosinophil, PSL: prednisolone, D.N.: data not available

テージを算出した。結果は mean ± SED で表し、AEP と CEP の結果は Student's t-test を用い統計学的検討を行い、p 値が 0.01 以下を統計学的有意差ありとした。

## 結 果

### AEP

#### レントゲン所見

最も多い胸部レントゲン所見は両側の線状陰影であった (6 例中 5 例)。それらのなかで 1 例は線状陰影に浸潤影が混在していた。両側の浸潤影は 1 例に見られた。カーリーの A または B ラインが 6 例中 5 例に認められた。最も多い肺実質の CT 所見はすりガラス様濃度上昇

であり、6 例中 5 例に認められた。浸潤影は 1 例に認められた。辺縁不明瞭な結節影 (直径 5~10mm) が 1 例に認められた。全例で小葉間隔壁の肥厚が認められた (Fig. 1)。胸水は 6 例中 5 例で認められた。心嚢液貯留、上大静脈の拡大、心肥大は見られなかった (Table 3)。

#### 組織学的所見

組織学的所見は Table 4 にまとめられている。症例 1, 2, 4, 5 そして 6 については TBLB は入院直後の症状が進行しているときに行われた (急性期)。症例 3 については TBLB は症状と胸部レントゲン写真が改善しているときに行われた (回復期)。急性期では肺胞隔壁は好酸球とリンパ球の浸潤を伴い、浮腫状であった (Fig. 2a, c,

3a). 血管周囲結合織の浮腫も著明に認められた (Fig. 2a, c). 抗ケラチン抗体と抗IV型コラーゲン抗体による免疫組織化学的染色によると, 過形成なII型上皮細胞は肺胞隔壁より剥離しており, 多くの肺胞隔壁はII型上皮を欠いていた. しかし, ほとんどの基底膜は保たれていた (Fig. 2b, c). 全例で肺胞腔内へのフィブリンの析出が目立っていた (Fig. 3a, b). 特に症例1ではレント

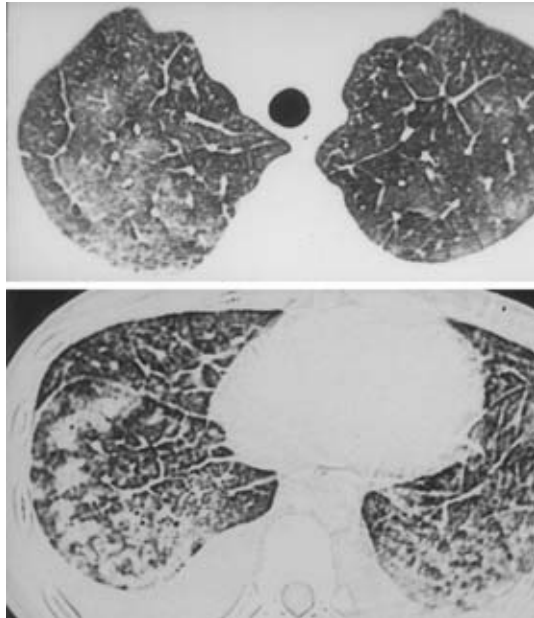


Fig. 1 High resolution CT scan from an AEP patient (case 4) showing ground glass opacity and interlobular septal thickening (upper). Conventional CT scan of an AEP patient (case 1) showing interlobular septal thickening, micronodular infiltration with air bronchogram and bilateral pleural effusion (lower).

ゲン所見は気管支透亮像をともなった実質性陰影を呈していたが, 腔内占拠病変はフィブリンであった (Fig. 3a). 症例5においては, フィブリンが硝子膜様に沈着していた (Fig. 3b). しかしながら, アザン染色によると, AEPとDADの浸出物では染色性が違っていた. すなわち, AEPの浸出物は赤色に (Fig. 3b) DADの浸出物は灰色に染まった. 回復期 (症例3) においては, II型上皮の過形成性が著明であった. 標本の一部においては, 肺胞隔壁の浮腫と血管周囲の浮腫はまだ認められた. 症例3においては, 小葉間隔壁が採取されたが, 同部に浮腫が観察された. 両期において, 腔内線維化はほとんど認められなかった.

#### CEP

##### レントゲン所見

単純レントゲン写真では, 全例で肺実質の浸潤影を認めた. 浸潤影は両側に認められたものは4例で2例は片側であった (1例は右側で他の1例は左側). カーリーラインは認められなかった. 胸部CTでは全例に非区域性の気管支透亮像を伴う浸潤影を認めた (Fig. 4). 1例で小葉間隔壁の肥厚を認めた. 胸水は認められなかった (Table 3).

##### 組織学的所見

組織学的所見はTable 5にまとめられている. 全例で肺胞腔内と肺胞隔壁に好酸球とリンパ球の浸潤を認めた. 6例中4例で肺胞腔内へのマクロファージの集簇<sup>[2]-4</sup>と好酸球の浸潤が顕著であった (Fig. 5a). 好酸球性膿瘍は1例に見られ, 多核巨細胞は2例に見られた. AEPでは好酸球の脱顆粒像はみられなかったが, CEPでは2例で脱顆粒像を認めた. 間質浮腫とフィブリン沈着は2

Table 3 Radiographic and CT findings of Acute eosinophilic pneumonia and Chronic eosinophilic pneumonia

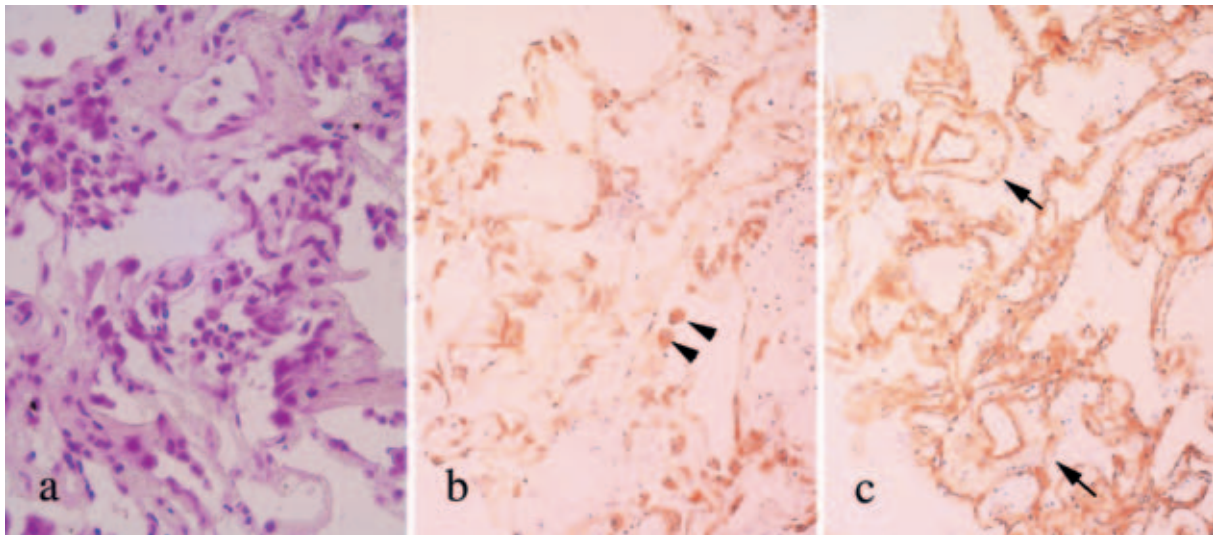
Radiographic Findings				CT Findings				
Cases	Pattern	Wandering	Kerley's line	Pattern	Air bronchogram	Lung zone	Interlobular septal thickening	Pleural effusion
AEP								
1	consolidation	—	—	Nodules	+	U, M, L	+	+
2	reticular	—	A, B	GGO	—	U, M, L	+	+
3	reticular + consolidation	—	B	GGO + consolidation	—	U, M, L	+	+
4	reticular	—	A	GGO	—	U, M, L	+	—
5	reticular	—	B	GGO	—	U, M, L	+	+
6	reticular	—	B	GGO	—	U, M	+	+
CEP								
7	consolidation	—	—	consolidation	+	U, M, L	—	—
8	consolidation	—	—	consolidation	+	U, M, L	—	—
9	consolidation	+	—	consolidation	+	U, M	—	—
10	consolidation	+	—	consolidation	+	U, M, L	—	—
11	consolidation	—	—	consolidation	+	U	—	—
12	consolidation	+	—	consolidation	+	U, M	—	—

GGO: ground glass opacity, Lung zone U; upper zone, M; middle zone, L; lower zone

**Table 4** Histological findings of Acute eosinophilic pneumonia

	Case 1	Case 2	Case 4	Case 5	Case 6	Case 3
Cellular infiltration to alveolar septa						
eosinophils	2	1	2	2	3	2
lymphocyte	1	2	2	1	2	2
Cellular infiltration in alveolar lumen						
eosinophils	1	1	1	2	1	0
lymphocytes	0	0	1	1	1	0
macrophages	0	0	0	2	1	0
Type II cell hyperplasia	1	2	1	2	3	3
% of intraluminal fibrosis	0	1.6	1.6	0	0	1.0
Fibrin deposition	3	2	2	2	2	2
Interstitial edema	3	2	2	3	2	1
Damage of basal lamina	—	—	—	±	±	—
Other findings						Interlobular edema

Case 1, 2, 4, 5, 6 are active phase. Case 3 is recovery phase.



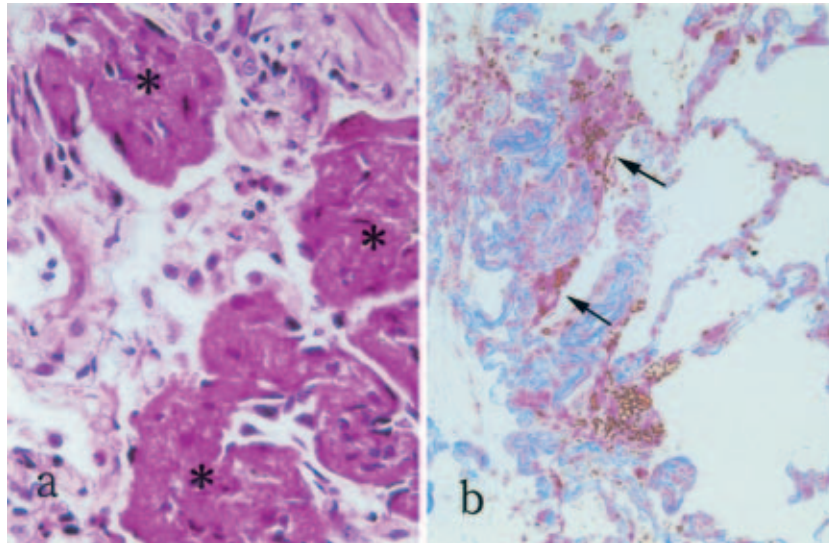
**Fig. 2** Photomicrographs of TBLB obtained from an AEP patient (case 5). (a), (b), (c) are serial sections. (a) Note edema of the alveolar septa. Eosinophilic and lymphocytic infiltration into alveolar walls is also observed. (b) Immunohistochemical staining for keratin. Hyperplastic type II cells (arrowheads) are detached from the alveolar walls. (c) Immunohistochemical staining for type IV collagen. Type II cells are detached from the alveolar walls though the basal lamina (arrows) is clearly maintained. Perivascular edema is also noted (arrow).

例で顕著であった。EMG染色では全例で細胞浸潤とともに膠原線維を認めた (Fig. 5b)。抗IV型コラーゲン抗体による染色では膠原線維は肺胞隔壁の腔内側に沈着していることがわかった (Fig. 5c)。であるから、これらの病変は肺胞腔内に線維化を形成していた。これら腔内線維化が、肺胞腔内をしめる割合はAEPに比し有意に高かった ( $P < 0.01$ ; Fig. 7)。また、IV型コラーゲン染色では基底膜の破壊が認められ、線維化巣はその基底膜欠損部と連続していた (Fig. 6a, b)。

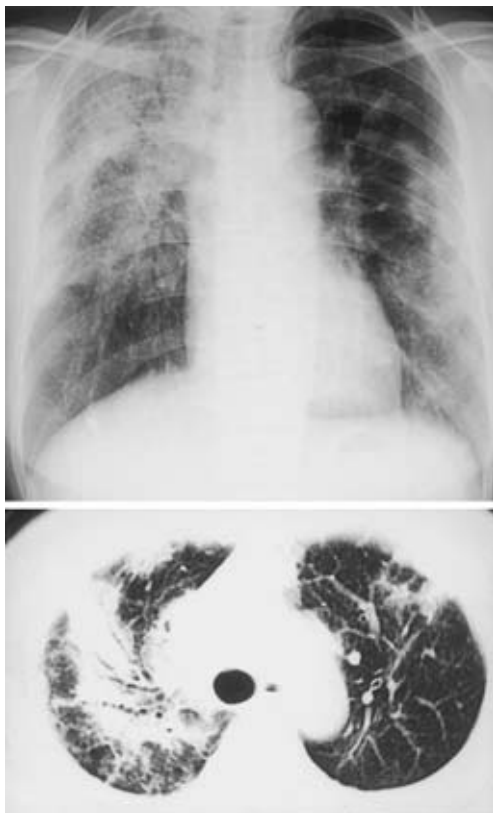
## 考 察

上皮傷害とそれに引き続き起こる腔内線維化の面からIEPを組織学的に詳細に検討した報告はない。実験的肺線維症やDADを含めた間質性肺炎では、上皮傷害に引き続き、線維芽細胞が肺胞腔内に遊走し、腔内線維化を形成する<sup>25)~27)</sup>。今回の研究ではCEPにおいても全例で腔内線維化が観察され、これらは肺胞隔壁と連続していた。これらのことから、CEPについても間質性肺炎と





**Fig. 3** AEP (a) Marked fibrin deposition (asterisks) is observed in the intraalveolar lumen. The alveolar walls are edematous, and contain eosinophilic and lymphocytic infiltrates. These fibrin deposits are occasionally covered with regenerated epithelial cells (Case 1). (b) Fibrinous exudates are deposited in a manner similar to a hyaline membrane. Fibrinous exudates are stained with red (arrows) in AZAN staining (Case 5).



**Fig. 4** Chest X-ray from a CEP patient (case 11) showing peripheral-dominant multiple consolidation (upper). Chest CT scan from the same patient showing air space consolidation with air bronchogram.

同様に、基底膜傷害に引き続き線維芽細胞が腔内に遊走

し、腔内線維化を形成すると考えられる。腔内線維化は今までの CEP の組織学的な記載では、腔内器質化、肉芽、器質化肺炎と呼ばれている<sup>(6)(8)(9)</sup>。これらの線維化の用語は本質的には基底膜傷害に引き続き起こる同じ現象である。この論文では、過去の論文でも用いられているように腔内線維化という用語を用いる<sup>(24)~(27)</sup>。我々の CEP の組織学的な所見は好酸球、マクロファージを含めた細胞浸潤、腔内線維化であり、間質浮腫やフィブリン析出をともなっている症例も認めた。これらの所見は、レントゲン学的所見における浸潤影の腔内占拠病変になっていると考えられた。また、CEP ではステロイド投与からレントゲン上の陰影消失まで 19 日から 63 日 (平均 30.3 日) かかっているが、これは腔内線維化が吸収されるまでの時間だと推測する。

好酸球に含まれる特異顆粒は細胞傷害性を有し上皮細胞を基底膜から剝離させることが知られている<sup>(28)</sup>。しかしながら、特異顆粒が基底膜を破壊するか否かは解っていない。慢性好酸球性肺炎の電子顕微鏡的な検討からは、好酸球顆粒が肺組織を破壊していると考えられている<sup>(29)</sup>。我々は好酸球顆粒の慢性的で持続的な肺組織への刺激が基底膜を破壊し、腔内線維化を引き起こすと推測する。

AEP 症例で多く見られた CT 所見は肺野の濃度上昇 (5 例はすりガラス様でそのうち 1 例は consolidation も伴っていた)、小葉間隔壁の肥厚、胸水であった。これらの所見は過去の報告と同様に肺水腫の所見と一致した<sup>(12)~(14)(16)(18)</sup>。

組織学的には AEP 症例は、上皮細胞が基底膜より剝

Table 5 Histological findings of Chronic eosinophilic pneumonia

	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10	Case 11	Case 12
Cellular infiltration to alveolar septa						
eosinophils	2	1	2	2	2	2
lymphocyte	1	2	2	1	2	2
Cellular infiltration in alveolar lumen						
eosinophils	2	1	3	1	3	3
lymphocytes	1	1	2	1	2	1
macrophages	2	1	3	2	3	2
Type II cell hyperplasia	1	2	1	2	2	1
% of intraluminal fibrosis	30.8	15.0	25.4	7.2	20.9	5.3
Fibrin deposition	0	0	0	1	2	2
Interstitial edema	0	1	0	1	2	2
Damage of basal lamina	+	+	+	—	+	+
Other findings			Giant cells		Giant cells	Eosinophilic abscess

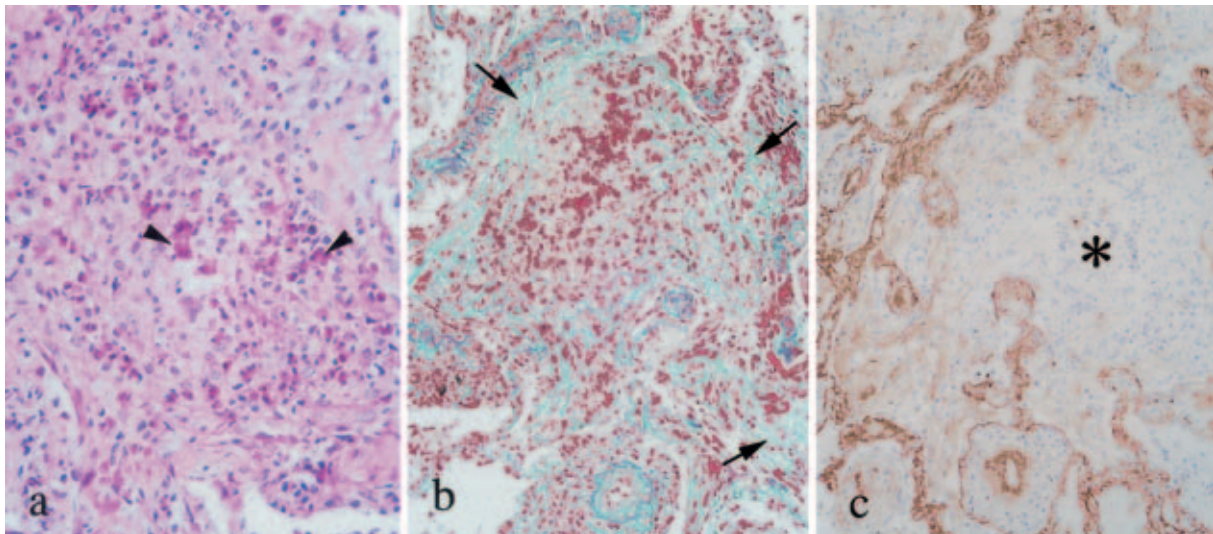


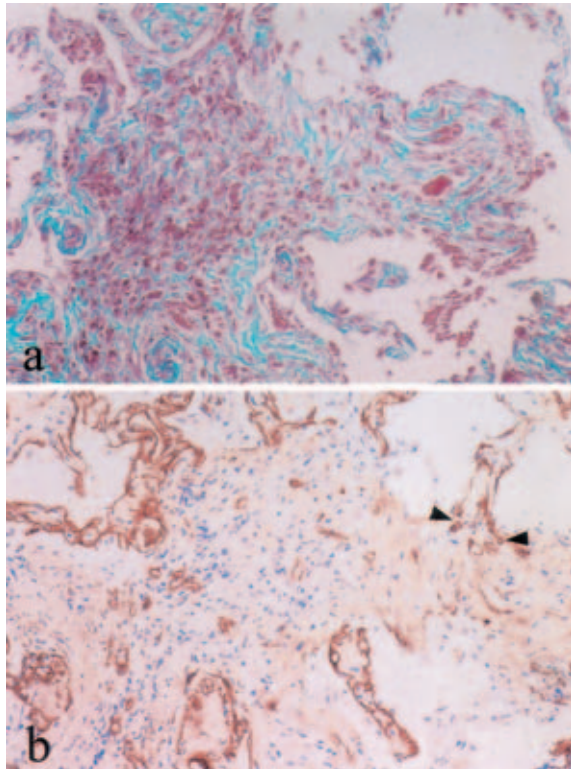
Fig. 5 Photomicrographs from a CEP patient (case 11). (a) Cellular infiltration composed of eosinophils (arrowheads), lymphocytes, and macrophages is observed. (b) Not only cellular infiltration but also collagen fibers are observed (arrows) in EMG staining. (c) Immunohistochemical staining for type IV collagen. This fibrotic lesion (asterisk) is in the intraalveolar lumen. (a), (b), (c) are serial sections.

離していたが、ほとんどの基底膜は保たれており、腔内線維化はCEPに比較し、有意に少なかった。我々はAEPでは炎症性刺激は上皮傷害をおこすが、基底膜を破壊し、引き続く腔内線維化を起こすほどには強くないと推測する。我々の結果では、すべてのAEP症例で間質浮腫が認められた。組織学的所見をAEPとCEPで比較すると、間質浮腫がAEPの本質的な所見であることが明らかになってくる。この所見はCTでの肺水腫所見とも一致するものである。肺へ集積した多数の好酸球が間質浮腫に関与していると考えられる。好酸球から出るロイコ

トリエンC4や血小板活性化因子は血管透過性を亢進させることがわかっている<sup>30)</sup>。間質浮腫という病理学的変化は急性で重篤な呼吸困難を引き起こすことが可能である。また、ステロイド反応性という面からは、腔内線維化を伴わない間質浮腫は、治療によるすみやかで、完全な改善を説明できる。

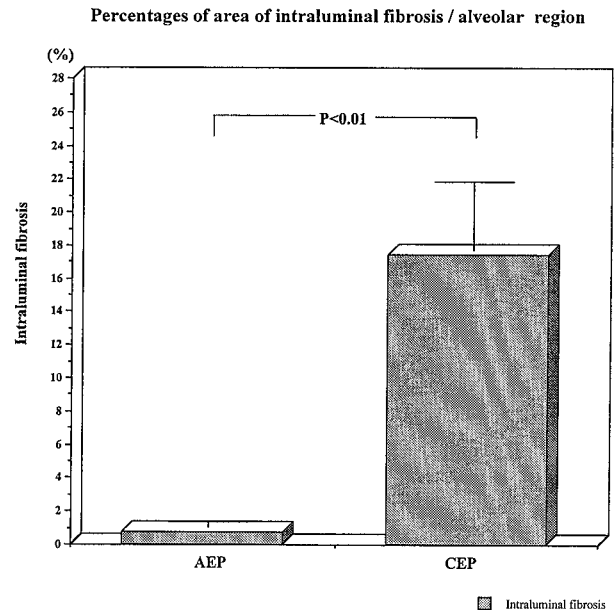
TazelaarらはDADによる急性の呼吸不全の症例で好酸球を認める場合、AEPの可能性を考えなければいけないと報告している<sup>31)</sup>。DADの肺病変は3つのステージをもつ。滲出期、増殖期そして線維化期である<sup>32)</sup>。増





**Fig. 6** CEP patient (case 11). (a) and (b) are near sections. (a) Collagen fibers with a mixture of cellular components exists in the intraalveolar lumen. (b) The basal lamina are occasionally destroyed (arrows) and intraluminal fibrosis is connected to the alveolar walls. Cases with disruption of basal lamina with connection to intraluminal fibrosis were expressed as +, those in which disruption of basal lamina was suspected without connection to intraluminal fibrosis were expressed as ±.

殖期には線維芽細胞が破壊された基底膜から肺胞腔内に遊走し、腔内に線維化を産生する。この腔内線維化は肺胞構造を線維化肺へと改築する<sup>27)</sup>。我々の組織学的観察はTBLB検体にに基づくものであるが、広範な基底膜の破壊や多量の腔内線維化は認めなかった。また、画像的には、増殖期や線維化期のDADでは肺野の濃度上昇内に重度の線維化を反映する牽引性気管支拡張所見が認められると報告されている<sup>33)</sup>。しかしながら、我々のCT所見では、これまでのAEP症例の報告と同様、肺野の濃度上昇内に牽引性気管支拡張所見は認めなかった。また、濃度上昇は入院後、ステロイド投与後すみやかに消失した。すなわち、画像的にもAEPでは、線維化を起さないと考えられる。AEPの組織像は間質浮腫、フィブリン析出の所見からは滲出期のDADに非常に似ているが、広範な基底膜の破壊や多量の腔内線維化は認めないのでDADと認識すべきでないと考え、そして、我々はAEPの腔内への滲出物はDADの滲出物と違う



**Fig. 7** The degree of intraluminal fibrosis was defined as a percentage of the alveolar region. Intraluminal fibrosis was more prominent in CEP cases compared with AEP cases ( $17.4 \pm 9.2$  v.s.  $0.7 \pm 0.7$ ,  $P < 0.01$ )

ことを示した。

近年 Philit<sup>17)</sup>らはAEP症例で、単純レントゲンの72%とCTの93%でびまん性のair space opacityが見られたと報告している。過去の報告や我々の症例のレントゲン所見と彼らの報告との解離の理由はわからない。しかしながら、彼らの22症例のうち6例が自然と改善していること、全例線維化を残さずに改善していることより考えると、肺胞腔内占拠病変は線維化ではなく、我々の症例1と同様にフィブリンであると推測される。

我々は、上皮傷害とそれに引き続く腔内線維化の面よりAEPとCEPを比較した。AEPとCEPの本質的な組織学上の違いは、基底膜傷害の強さとそれに引き続く腔内線維化の量および間質浮腫の差であると結論できた。AEPでは、基底膜はほとんど保たれており、本質的な組織学的所見は、血管透過性亢進の結果引き起こされる間質浮腫であると考えられた。CEPでは基底膜傷害とそれに引き続く腔内線維化はAEPに比し顕著であった。特にAEPでは、これらの組織学的所見は、急性の発症、画像上の肺水腫所見、すみやかに線維化を残さない改善および無治療での改善を説明できると考えられた。我々はこれらの結果がAEPとCEPの認識の改善に貢献することを望み、またIEP全体がよりいっそう正確に解明されることを喚起したい。

尚、本論文はRespirology 2005; 10: 76-85のsecondary publicationである。

謝辞：本研究に症例を通じて参加いただきました博慈会記



念病院久勝章司先生，高橋卓夫先生，国立東静病院野村浩一郎先生，斉藤好信先生，日本医科大学功刀しのぶ先生，伊藤永喜先生に深く感謝いたします。また，技術的に指導をいただきました日本医科大学第二病理学教室亀山孝二先生に深く感謝いたします。

### 引用文献

- 1) Löffler W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II: Über fluchige succedan-infiltrate (mit eosinophilie). Beitr Kline Tuberk 1932;79: 368—392.
- 2) Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC. Pulmonary eosinophilia. Thorax 1952;7:1—35.
- 3) Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). Ann Intern Med 1952;36:1217—1240.
- 4) Liebow AA, Carrington CB. The eosinophilic pneumonias. Medicine 1969;48:251—285.
- 5) Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respr Crit Care Med 1994;150:1423—1438.
- 6) Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969;280:787—798.
- 7) Mayo JR, Muller NL, Road J, et al. Chronic eosinophilic pneumonia:CT findings in six cases. AJR 1989;153:727—730.
- 8) Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. Medicine 1988;67:154—162.
- 9) Griffiths MH, Hasleton PS. Eosinophilic pneumonia. In: Hasleton PS, ed. Spencer's pathology of the lung. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996;450—453.
- 10) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 1989;321:569—574.
- 11) Badesch DB, King T Jr, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? Am Rev Respir Dis 1989;139:249—252.
- 12) 毛利雅美, 南部静洋, 堀井広之, 他. 開胸肺生検により診断した急性好酸球性肺炎の一例と本邦報告例の季節性分布からの検討. 日胸疾会誌 1993;31:1578—1584.
- 13) 鈴木裕子, 鈴木俊雄. 急性間質型好酸球性肺炎6例の臨床的検討, 特にレントゲン学的所見について. 日胸疾会誌 1993;31:146—153.
- 14) Cheon JE, Lee KS, Jung GS, et al. Acute eosinophilic pneumonia: radiographic and CT findings in six patients. AJR 1996;167:1195—1199.
- 15) Ogawa H, Fujimura M, Matsuda T, et al. Transient wheeze. Eosinophilic bronchobronchiolitis in acute eosinophilic pneumonia. Chest 1993;104:493—496.
- 16) Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, et al. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. Chest 1994;105:1462—1466.
- 17) Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respr Crit Care Med 2002;166:1235—1239.
- 18) King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, et al. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. Radiology 1997;203:715—719.
- 19) Buchheit J, Eid N, Rodgers G Jr, et al. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? Am Rev Respir Dis 1992;145:716—718.
- 20) Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. Medicine 1996;75:334—342.
- 21) Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic criteria. Archives of Internal Medicine 1992;152:1913—1919.
- 22) Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). Medicine 1998;77:299—312.
- 23) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, et al. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 1984;310:235—244.
- 24) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. Am J Pathol 1986;122:443—461.
- 25) Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger CI, et al. Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. Am J Pathol 1985;118:452—475.
- 26) Usuki J, Fukuda Y. Evolution of three patterns of intra-alveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. Pathology International 1995;45:552—564.
- 27) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. Am J Pathol 1987;126:171—182.
- 28) Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophil leukocyte:

- structure and function. *Adv Immunol* 1986;39: 177—253.
- 29) Saito K, Shindo N, Toh Y, et al. Electron microscopic study of chronic eosinophilic pneumonia. *Pathology International* 1996; 46: 855—861.
- 30) Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110—1118.
- 31) Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, et al. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respr Crit Care Med* 1997; 155: 296—302.
- 32) Katzenstein ALA. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In: Katzenstein ALA, ed. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 17—49.
- 33) Ichikado K, Johkon T, Ikezoe J, et al. Acute interstitial pneumonia: High-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR* 1997; 168: 333—338.

### Abstract

#### Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia

Hiroshi Mochimaru<sup>1)~3)</sup>, Masashi Kawamoto<sup>2)</sup>, Yuh Fukuda<sup>2)</sup> and Shoji Kudoh<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infectious Disease, and Oncology

<sup>2)</sup>Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

<sup>3)</sup>Funabori Internal Medicine Clinic

Considerable confusion exists regarding the proper classification of idiopathic eosinophilic pneumonia (IEP). In addition, there are no reports that reveal clinicopathological differences between the various eosinophilic pneumonias. A problem persists in describing what the essential histological differences are between the different types of IEP. In this context, we examined the histological findings of acute eosinophilic pneumonia (AEP) and chronic eosinophilic pneumonia (CEP) and contrasted them with the clinical features and radiological findings. Radiologically, ground glass opacity and interlobular septal thickening were characteristic of the AEP cases studied, while air space consolidation was seen in all CEP cases. Histologically, interstitial edema and fibrin deposition were prominent in the AEP cases. Type II cells were detached from the alveolar walls, though the basal lamina was predominantly intact. In CEP, in addition to cellular infiltration, there was prominent intraluminal fibrosis. Disruption of the basal lamina was observed and nests of intraluminal fibrosis were directly adjacent and connected to the alveolar walls. From these findings, we conclude that the histological differences between AEP and CEP are the severity of basal lamina damage, the amount of subsequent intraluminal fibrosis, and the severity of interstitial edema. Especially in AEP, interstitial edema is an essential histological finding and this finding explains the acute onset, and the radiographic findings, as well as the rapid and complete improvement noted in such cases.