

●症 例

予後不良の経過をとった鳥抗原との関連が疑われた慢性過敏性肺炎の1例

河野あゆみ¹⁾ 榎本 達治¹⁾ 金子 和代¹⁾ 斎藤 均¹⁾ 植戸 律子¹⁾
 四方田真紀子¹⁾ 田中 道雄²⁾ 武村 民子³⁾ 中村 清一¹⁾

要旨：症例は50歳女性。湿性咳嗽で発症し、3年後に当院を受診した。胸部HRCT上、非特異的な間質性肺炎の所見を認めた。胸腔鏡下肺生検ではfibrotic NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) パターンを示す部分が主体であったが、標本内に多核巨細胞やコレステリン結晶が散見された。明らかな鳥飼育歴はなかったが、住居周辺にはしばしば鳥類が飛来し、また羽毛布団を使用していたため、ハトの糞に対する抗体(PDE IgG, IgA)を測定したところ、陽性であったため、鳥関連が疑われる慢性過敏性肺炎(潜在発症型)と診断した。抗原回避のための生活指導、自宅の環境整備を行い、ステロイドおよび免疫抑制剤による治療を開始したが、徐々に病変が進行し、発症後4年で死亡した。慢性過敏性肺炎の早期診断には詳細な検索が重要であり、また治療管理に際しては、患者に対する生活指導に加え、入院施設や医療助成制度にも今後改善が必要であると考えられた。

キーワード：慢性過敏性肺炎，鳥関連過敏性肺炎，間質性肺炎，非特異性間質性肺炎

Chronic hypersensitivity pneumonitis, Bird related hypersensitivity pneumonitis,
 Interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

緒 言

慢性過敏性肺炎は、吸入抗原の多様性や潜在発症例の存在など、特発性間質性肺炎との鑑別が困難な疾患である^{1)~3)}。今回我々は予後不良の転帰をとった鳥抗原との関連が疑われた慢性過敏性肺炎の1例を経験し、その診療において、診断が困難であったことに加え様々な社会的問題点にも直面したため、その問題提起の意味も含めて報告する。

症 例

50歳，女性。

主訴：湿性咳嗽。

現病歴：2003年3月頃から湿性咳嗽を認めたが放置していた。症状改善しないため、同年12月近医を受診し、咳喘息と診断され吸入ステロイド治療を開始された。

2005年初めから咳嗽の悪化、呼吸困難を認め、同年12月に近医に入院のうえ精査を行い、間質性肺炎と診断された。しかし治療法がないと判断され経過観察とされた。

その後も症状の進行が認められたため、2006年6月

に当科を受診し、精査加療目的で入院となった。

既往歴：20歳：蛋白漏出性胃腸症，虫垂炎。

30歳：高血圧。

35，38歳：帝王切開（前置胎盤）。

43歳：白内障，低K血症。

50歳：小脳梗塞，中耳炎による難聴。

家族歴：父：大動脈解離，母：後縦靱帯骨化症，兄：脳梗塞，白内障，妹：不整脈(WPW症候群)，白内障。

生活歴：喫煙：なし，飲酒：なし。

職業：保育・給食の仕事，海苔を詰める仕事。

粉塵吸入歴：なし。

住居（東京都出身，現在埼玉県在住）：築32年の鉄筋マンション（11階建ての5階）。

羽毛布団の使用：17年前から同じ羽毛布団を使用，家族も同様の布団を使用している。

動物飼育歴：小児期に犬を飼っていたが，現在はなし。

アレルギー歴：特記すべき事なし。

入院時現症：身長146cm，体重37kg，体温36.5℃，
 血圧132/95mmHg，心拍数90/分・整，呼吸数18/分・
 整，SpO₂ 95%（room air），眼球乾燥軽度あり，口腔内
 乾燥あり。

胸部では両下肺野中心にfine cracklesを聴取した。
 表在リンパ節に腫脹なし，明らかな皮疹なし，筋萎縮や
 筋力低下なし，関節痛なし。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではCRPの軽

〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2-34-10

¹⁾東京都立広尾病院呼吸器科

²⁾同 検査科

³⁾日本赤十字社医療センター病理部

（受付日平成19年11月7日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology		Blood gas analysis (room air)		
WBC	7,400/ μ l	CRP	0.4 mg/dl	pH	7.428	
Neut	68.0%	C ₃	110 mg/dl	PaCO ₂	45.5 Torr	
Lymp	25.0%	C ₄	22.1 mg/dl	PaO ₂	71.1 Torr	
Mono	6.0%	CH50	44 U/ml	HCO ₃ ⁻	29.4 mmol/l	
Eos	1.0%	IgE	89 mg/dl	A-aDO ₂	22 Torr	
Hb	12.7 g/dl,	MPO-ANCA	(-)	BALF cell analysis		
Plt	29.1 \times 10 ⁴ / μ l	Anti Jo-1 Ab	(-)	Recovery rate	90/130 ml	
Chemistry		Anti ds-DNA Ab	(-)	Total cell count	5.2 \times 10 ⁵ /ml	
	TP	8.3 g/dl	Anti RNP Ab	(-)	M ϕ	85.6%
	Alb	4.4 g/dl	Anti SS-A/RO Ab	(-)	Lymp	10.3%
	BUN	15.8 mg/dl	Anti SS-B/RO Ab	(-)	Neut	1.6%
	Cre	0.7 mg/dl	Anti Scl-70 Ab	(-)	Eos	2.3%
	T-Bil	0.7 mg/dl	Anti Sm Ab	(-)	Spirometry	
	Na	141 mEq/l	KL-6	1,643 U/ml	VC	1,120 ml
	Cl	103 mEq/l	SP-D	320.6 ng/ml	%VC	42.1%
	K	3.9 mEq/l	Anti Nuclear Antibody		FEV _{1.0}	1,040 ml
	CK	82 U/l	Homogeneous type	< 40	%FEV _{1.0}	48.4%
AST	25 U/l	Peripheral type	< 40	FEV _{1.0} %	92.8%	
ALT	25 U/l	Speckled type	< 40	RV/TLC	38.7%	
LDH	248 U/l	Nucleolar type	< 40	D _{LCO}	10.7 ml/min/mmHg	
ALP	334 U/l	Discrete-Speckled type	< 40	%D _{LCO}	96.7%	
BS	119 mg/dl					



Fig. 1 Chest x-ray on admission in June 2006, showing ground-glass opacities in both lower and outer lung fields.

度上昇と KL-6, SP-D の上昇を認めた。血清補体価や各種自己抗体は正常であった。室内気吸入下の動脈血液ガス分析では低酸素血症を認め、A-aDO₂の開大が見られた。呼吸機能検査では高度の拘束性換気障害を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1) では、両側肺の含気の低下がみられ、両側下肺野および肺外層優位にスリガラス影が認められた。

胸部 CT (Fig. 2) では上葉から下葉にかけてびまん性にすりガラス陰影、一部に consolidation が認められた。右中葉、左舌区のすりガラス陰影の内部には牽引性気管支拡張像と小葉内の網状影を認めた。右上葉には胸膜に接して強い consolidation を認めた。明らかな蜂巢肺は認めなかった。気管支肺泡洗浄液ではマクロファージが大部分を占めリンパ球の増加は認められなかった。

経気管支的肺生検では、リンパ球主体の炎症細胞浸潤と非特異的線維化を認めるのみであった。

入院後経過：2006 年 7 月、確定診断目的に胸腔鏡下肺生検を行った。組織は右中葉、右 S2、右下葉より採取した。病理組織所見では、既存の肺泡構造は比較的保たれたまま収縮し肺泡壁の線維性肥厚がほぼ均一に認められた。また、肺泡壁には軽度～中等度の炎症細胞浸潤が見られ、弾性線維の減少と膠原線維の増生が認められた。これらの所見より fibrotic NSIP パターンが主体であると診断した (Fig. 3a)。しかし、細気管支血管周囲の線維化など気道中心性の病変が認められ (Fig. 3b)、リンパ濾胞の形成や間質に多核巨細胞が散見されること (Fig. 3c)、上皮がなく膠原線維で覆われた小のう胞状の病巣 (Fig. 3d) が認められた。以上の所見より、特発性よりむしろ、外来吸入抗原曝露による過敏性肺炎の可能性が考えられた。患者の居住環境は郊外の緑地に囲まれた地域にあり、ベランダなどに鳥類が飛来することがしばしばあり、また羽毛布団の使用していることから鳥類

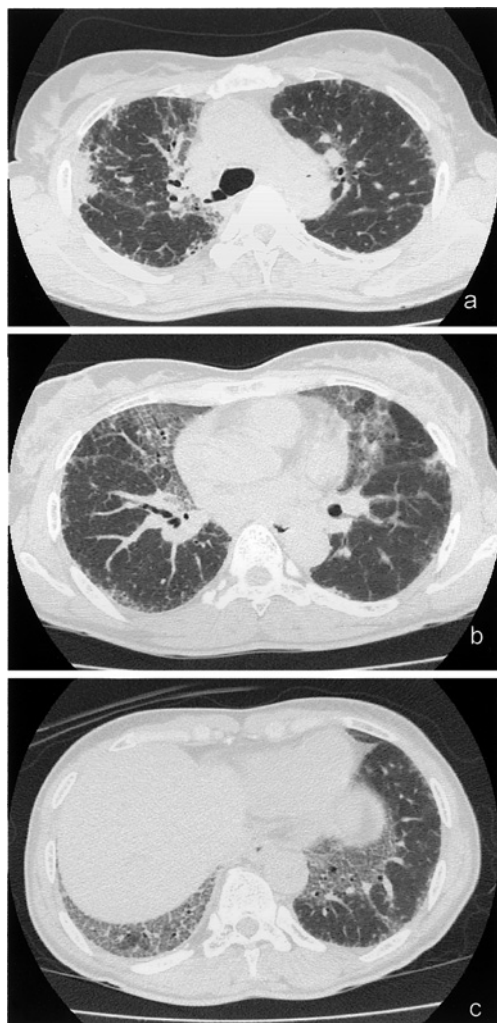


Fig. 2 Chest CT on admission in June 2006. a) Focal consolidation and patchy, bilateral ground-glass opacities, mainly in the subpleural regions. b) Ground-glass opacities with traction bronchiectasis in the right middle lobe and the left lingula. c) Ground-glass opacities, mild reticulation and traction bronchiectasis in bilateral lung bases.

排泄物に対する抗体検査を行ったところ、ハトの糞に対する抗体 (pigeon dropping extract : PDE IgG 0.324, IgA 0.237) が陽性であった。以上より、鳥関連が疑われる慢性過敏性肺臓炎 (潜在性発症型) と診断した。

当院の病棟では羽毛布団を使用しているため、患者用の布団を交換し、また、組織学的に fibrotic NSIP の所見が強いことを考慮して、同年 8 月 28 日よりプレドニゾロン (PSL) 20mg/day, シクロスポリン A (CyA) 100 mg/day の内服を開始した。内服開始 4 週間後には A-aDO₂ の改善が認められたため、PSL を 17.5mg/day に減量し 9 月 30 日退院となった。自宅退院に際しては、羽毛布団や羽毛枕、ダウンジャケットなど羽毛製品の使

用中止および破棄 (家族の使用も禁止した)、ベランダの清掃 (本人以外の者が行うこと) と鳥類飛来防止のネットを設けること、外出時には神社や公園など鳥類が集団棲息する場所を回避すること、またマスクを着用することなどを指導した。その後、臨床経過は良好であり PSL は 12.5mg/day まで漸減していたが、2007 年 2 月頃より呼吸困難の増強、胸部画像でも明らかな陰影の悪化が認められた。各種感染症は否定的であったため、原疾患のコントロールが不十分な状態であると判断し、CyA 投与を中止し、同年 3 月 6 日より PSL を 20mg/day に再増量、また、タクロリムス 2mg/day の投与を開始した。同年 5 月、胸部 CT では両側肺野の線維化の進行が認められた (Fig. 4)。また、低酸素血症の進行を認めたため、酸素吸入療法を導入した。

同年 6 月、呼吸困難の増悪を主訴に再入院。間質性陰影と低酸素血症の増強が著しく、原疾患の増悪と考えられた。タクロリムスは無効と判断し中止し、PSL 30mg/day へ増量したが呼吸状態は悪化し、人工呼吸器管理の上、ステロイドパルス療法を行った。さらに好中球エラスターゼ阻害薬投与、エンドキサンパルス療法などを行ったが、病状の改善なく、2007 年 7 月 23 日死亡した。

考 察

間質性肺炎の診断においては、原因の明らかな間質性肺炎の除外が重要となる⁴⁾⁵⁾。特に NSIP パターンを示すものにおいて、特発性の診断は慎重であるべきと考えられている⁶⁾。本症例においては、膠原病を思わせる所見はなく、粉塵吸入歴やペットの飼育歴はなかった。しかし、画像上は非特異的な所見であり、胸腔鏡下肺生検による病理組織所見では、特発性間質性肺炎の分類⁶⁾に照らし合わせれば、fibrotic NSIP であるものの、気道中心性の病変が目立ち多核巨細胞が散見されるなど、特発性よりむしろ外来吸入抗原による慢性過敏性肺炎 (CHP) を示唆する所見^{7)~9)}と考えられた。慢性過敏性肺炎の原因抗原は多種報告されているが、職業、住居環境などを考慮し、可能性のあるトリコスポロンおよび鳥排泄物 (鳩、インコ) に対して血清学的検索を行ったところ、PDE IgG, IgA が陽性で他は陰性であった。咳嗽が極めて強く抗原誘発試験は困難であり、リンパ球増殖試験も行わなかったが、吉澤らが提唱する慢性過敏性肺炎の診断基準 (案)³⁾を満たしたことから、鳥抗原との関連が強く疑われる慢性過敏性肺炎と診断した。

慢性過敏性肺炎は多くの場合、急性のエピソードをもつことなく、感作リンパ球と抗原との反応を主として、小葉中心性のリンパ球浸潤と線維化から始まり、進展すると蜂巣肺に至る疾患とされている¹⁾。CHP の原因抗原として数多くのものが報告されているが、鳥関連のもの

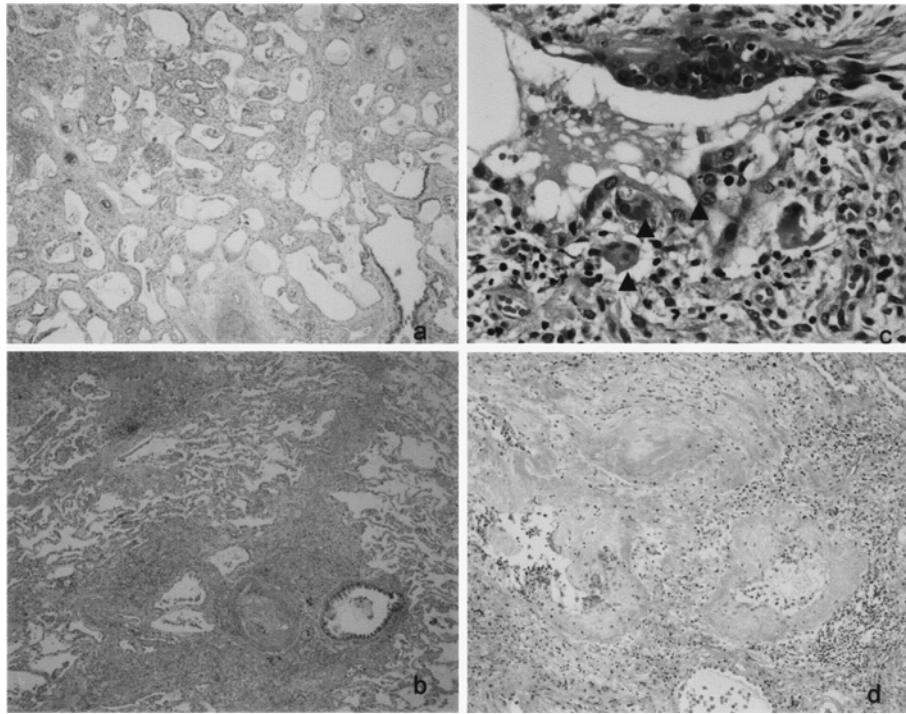


Fig. 3 Histopathological findings of the video-assisted thoracoscopic lung biopsy. a) The alveolar walls show monotonous thickening by fibrosis and mild-to-moderate infiltration of mononuclear cells in the right middle lobe. b) Peribronchiolar fibrosis is seen, in addition to the alveolar wall fibrosis in the right S10. c) multinucleated giant cells (arrow head) are scattered around the bronchiole in the right S2. d) small cystic lesion covered with collagen fiber, and scattered macrophages, without epithelial cells, can be seen (the right S2).



Fig. 4 Chest x-ray on admission in May 2007, showing loss of both lung volume and diffuse ground-glass opacities bilaterally.

が多いとされている。しかし、本疾患の鳥飼育歴に関する報告では、現在鳥を飼っている症例は少なく、自宅や周囲に鳥がくる例や羽毛製品の使用例が多いと報告され

ている⁷⁾。本症例も鳥の飼育はないが、患者自宅ベランダや周囲に鳩の飛来がしばしばあり、羽毛布団を使用していた。

CHPの予後不良因子の一つとして、環境改善が不十分であることが挙げられている⁸⁾。本症例においては、退院時に、先に示した様々な生活指導を行った。しかし、当院の病床では羽毛布団が使用されており、本症例の診断後および2回目以降の入院時には、患者本人の寝具は羽毛以外に変更したが、他の患者の布団まで変更することは理解が得られず、大部屋入院であったため、入院後も抗原曝露が持続していた可能性がある。羽毛寝具の使用により発症あるいは増悪する例は比較的多く⁹⁾、羽毛布団の使用中止のみでは増悪し、破棄することで軽快した慢性過敏性肺炎の1例報告も存在する¹⁰⁾。理由は不明であったが、当院では1997年頃より羽毛布団が使用されており、今回、都立11病院に寝具に関する調査を行ったところ、当院を含め2病院で全面羽毛布団、1病院において個室など一部における羽毛布団の使用がなされていた。今後、疾患概念の普及により、本症の患者が安心して医療が受けられる体制が必要である。

本症例は上記の如く、詳細な問診と病理学的検索を中

心として、鳥関連慢性過敏性肺炎（潜在性発症型）と診断した。しかし、臨床所見、画像所見、病理所見としては、特発性間質性肺炎（fibrotic NSIP）としても、何ら矛盾するものではない。特発性間質性肺炎の難病（医療費助成）における診断として、過敏性肺炎は除外項目としてあげられている¹¹⁾が、詳細な検索を行わず、抗体検査を行わなければ、本症例は特発性間質性肺炎として認定が受けられたことになる。抗体検査が限られた施設でしか行えない現在の状況下で、同様症例の取扱いには慎重な判断が必要と思われる。

謝辞：今回の検討にあたり、抗体測定検査をお引き受けいただいた東京医科歯科大学呼吸器内科 吉澤靖之教授、都立病院寝具調査にご協力いただいた東京都立広尾病院管理課 加藤史郎氏に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 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.
- 2) 吉澤靖之, 立石知也, 稲瀬直彦, 他. 慢性過敏性肺炎と特発性肺線維症の類似点. *呼吸* 2007; 26: 447—454.
- 3) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 仁多寅彦, 他. 慢性過敏性肺炎. *日内会誌* 2006; 95: 280—287.
- 4) King TE, Costabel U, Cordier JF, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis; Diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 5) Leslie KO. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis. *ATS New Approaches to Managing idiopathic pulmonary fibrosis*. 2000; 8—13.
- 6) Brent WK, Harold RC, Laura K, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691—697.
- 7) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 佐々木信, 他. 慢性過敏性肺炎の病理. *日本胸部臨床* 2003; 62: 115—123.
- 8) Ohtani Y, Saiki S, Yoshizawa Y, 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.
- 9) Hayakawa H, Shirai M, Yoshizawa Y, et al. Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2007; 7: 359—364.
- 10) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277—304.
- 11) 井上哲郎, 田中榮作, 吉澤靖之, 他. 鳥関連慢性過敏性肺炎8例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2006; 44: 550—555.
- 12) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 仁多寅彦, 他. 慢性過敏性肺炎. *日内会誌* 2006; 95: 28—36.
- 13) 中山聖子, 迎 寛, 河野 茂, 他. 羽毛寝具の使用中に発症した慢性鳥飼病の3例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 595—600.
- 14) 鶴浦康司, 富島 裕, 吉澤靖之, 他. 羽毛布団使用中のみでは増悪し破棄することで軽快した慢性羽毛ふとん肺の1例. *日内会誌* 2007; 96: 344—346.
- 15) 本間行彦, 斎木茂樹, 土井 修, 他. 特発性間質性肺炎 (IIPs) の臨床的診断基準—第3次改定案—. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班平成3年度研究報告書. 1991; 22—23.

Abstract**A case of bird related hypersensitivity pneumonitis had a progressive course**

Ayumi Kohno¹⁾, Tatsuji Enomoto¹⁾, Kazuyo Kaneko¹⁾, Hitoshi Saitoh¹⁾, Ritsuko Narato¹⁾,
Makiko Yomota¹⁾, Michio Tanaka²⁾, Tamiko Takemura³⁾ and Seiichi Nakamura¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

²⁾Department of Examination, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

³⁾Department of Pathology, Japan Red Cross Medical Center

A 50-year-old woman was admitted due to productive cough continuing for 3 years. A chest computed tomography showed appearance of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). Thoracoscopic lung biopsy specimens showed mainly a pattern of NSIP with multinucleated cells and cholesterol clefts. She was not a bird fancier, but had indirect exposure to birds in her living environment, and had been using feather-filled duvets for a long time. We established a diagnosis of bird-related hypersensitivity pneumonitis based on antibodies in serum positive to pigeon dropping extracts. She was treated by coadministration of corticosteroids and immunosuppressants, and avoidance of bird-related antigens, but had a progressive course and died of respiratory failure.