

●症 例

慢性好酸球性肺炎として治療し、増悪後の外科的肺生検で
非特異性間質性肺炎と診断された1例野上 裕子^a 川野 奈菜^a 古森 雅志^a
岩永 知秋^a 渡辺憲太郎^b

要旨：症例は59歳，女性．気管支喘息として近医で加療中，呼吸困難が増悪し独立行政法人国立病院機構福岡病院に紹介された．胸部X線写真で両下肺野のすりガラス様陰影を認め，気管支肺胞洗浄（BAL）と経気管支肺生検を施行した．BAL液中の好酸球が68%であり，慢性好酸球性肺炎（CEP）と診断しステロイド薬投与を開始した．ステロイド減量に伴い，いったん改善した陰影が増強したので，再度BALを施行したが，好酸球は4%であった．胸腔鏡下肺生検を施行し，非特異性間質性肺炎（NSIP）と診断された．薬剤性などの好酸球増多の原因となる背景・基礎疾患を同定できず，喘息に合併したNSIPと診断した．

キーワード：慢性好酸球性肺炎，非特異性間質性肺炎，気管支肺胞洗浄液，胸腔鏡下肺生検

Chronic eosinophilic pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia,
Bronchoalveolar lavage fluid, Video assisted thoracoscopic surgery

緒 言

慢性好酸球性肺炎（chronic eosinophilic pneumonia：CEP）は，肺実質に好酸球が浸潤し肺野陰影を呈する慢性の肺疾患であり，しばしば再発するがステロイドに反応して寛解する疾患である¹⁾．一方，非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia：NSIP）は，肺胞壁の炎症細胞浸潤と時相の均一な線維化がみられる，亜急性ないし慢性の間質性肺炎である²⁾．今回我々は，胸部X線，胸部CTで両下肺野にすりガラス様陰影を呈し，気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）中の好酸球増多を認めたため，CEPとしてステロイドで治療したが，ステロイド減量中に胸部陰影が悪化し，最終的に胸腔鏡下肺生検（video assisted thoracoscopic surgery：VATS）でNSIPと診断した症例を経験したので報告する．

症 例

患者：59歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：特記すべきものなし．

生活歴：非喫煙者．

現病歴：2008年に気管支喘息を発症し，近医（耳鼻科）で管理されていた．アレルギー性鼻炎やその他のアレルギー疾患の合併はなく，薬剤アレルギーの既往もなかった．喘息治療としてフルチカゾン・サロメテロール合剤（fluticasone-salmeterol combination）と，プラシルカスト（pranlukast）でコントロール良好であった．2010年夏頃より坂道で息切れを感じるも日常生活には支障がなかった．同年12月頃より労作時の呼吸困難が増強し，独立行政法人国立病院機構福岡病院を紹介され2011年2月8日受診した．胸部X線写真上両下肺のすりガラス様陰影を認め，精査加療目的で2011年2月9日入院した．

第1回入院時現症：意識清明，身長158cm，体重70kg（BMI 28.0 kg/m²），体温36.8℃，血圧114/81 mmHg，脈拍92/min・整，SpO₂ 94%（室内空気吸入下），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，口腔内に扁桃腫大なし，表在リンパ節触知せず，頸静脈怒張なし．呼吸音は両下肺，背部中心にfine cracklesを聴取，心音正常，腹部やや膨張，軟，圧痛なし，肝，脾触知せず，神経学的異常なし，四肢にばち指なし，浮腫，関節腫脹なし，皮膚：皮疹なし．

第1回入院時検査所見（Table 1）：末梢血の好酸球18.4%と上昇し，KL-6は4,896 IU/ml，SP-D 293 ng/ml，SP-A 129 ng/mlと上昇していた．またT-chol，LDLの

連絡先：野上 裕子

〒811-1394 福岡市南区屋形原 4-39-1

^a独立行政法人国立病院機構福岡病院呼吸器科

^b福岡大学医学部呼吸器内科

(E-mail: nogami-h@ka2.so-net.ne.jp)

(Received 24 Sep 2012/Accepted 19 Feb 2013)

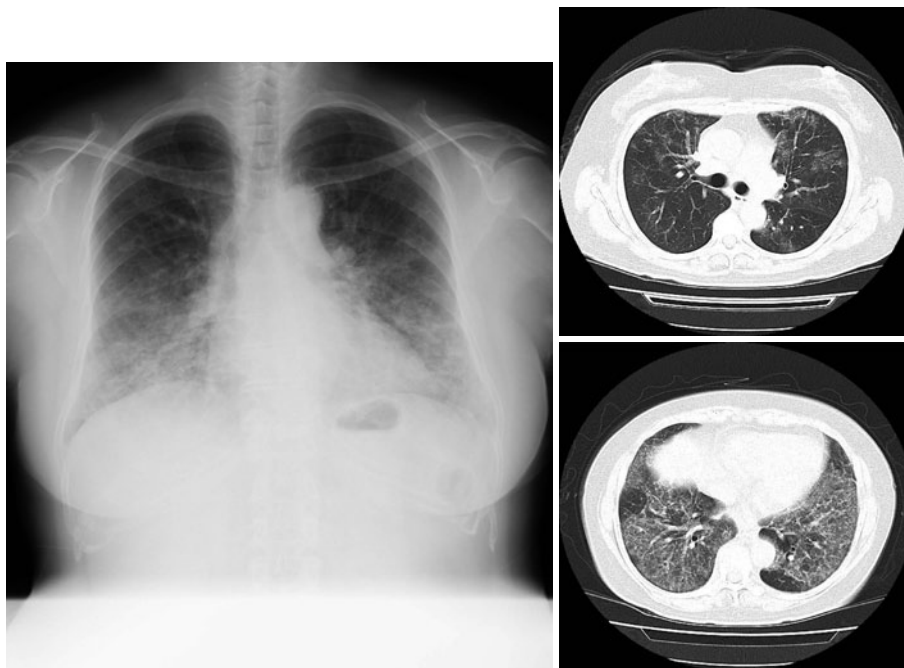


Fig. 1 Chest plain X ray and CT scan on the first admission shows bilaterally patchy areas of ground-glass opacity in the lower lung.

Table 1 Laboratory data on the first admission

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas (room air)		Pulmonary function test			
WBC	6,920/ μ l	TP	7.6 g/dl	pH	7.416	FVC	1.93 L		
Neu	47.6%	Alb	4.0 g/dl	PaO ₂	75.3 mmHg	%FVC	71.7%		
Lym	26.3%	T-bil	0.4 mg/dl	PaCO ₂	44.5 mmHg	FEV ₁	1.52 L		
Mono	7.1%	AST	22 IU/L	HCO ₃ ⁻	28.0 mmol/L	%FEV ₁	69.1%		
Eosino	18.4%	ALT	15 IU/L	BE	2.9 mmol/L	FEV ₁ /FVC%	78.8%		
Baso	0.6%	LDH	256 IU/L	SaO ₂	95.20%	FVC%			
RBC	452 × 10 ⁴ / μ l	Glu	95 mg/dl			DLco	11.23 ml/min/mmHg		
Hb	12.9 g/dl	Na	140 mEq/L			%DLco	54.4%		
Hct	40.7%	K	4.3 mEq/L			DL/VA	3.32 ml/min/mmHg/L		
MCV	90.0 fl	Cl	104 mEq/L			%DL/VA	69.7%		
MCHC	31.7%	BUN	17.6 mg/dl					BALF	
Plt	27.8 × 10 ⁴ / μ l	Cre	0.56 mg/dl					First	Second
		T-cho	251 mg/dl			Recovery (ml)	62	76	
		LDL	157 mg/dl			Cell count	5.5	2.81	
		CRP	<0.30 mg/dl			(× 10 ⁵ cells/ml)			
		KL-6	4,896 IU/ml			Neu (%)	1	15	
		SP-D	293 ng/ml			Lym (%)	28	58	
		SP-A	129 ng/ml			Eosino (%)	68	4	
		IgE	62.2 IU/ml			Macro (%)	3	23	
						CD4/CD8	0.33	0.38	

増加を認め脂質異常症と診断した。動脈血ガス分析では、PaO₂ 75.3 mmHg と軽度の低酸素血症を認めた。スパイログラムは、FVC 1.93 L (71.7%), FEV₁ 1.52 L (69.1%), FEV₁/FVC% 78.8% と拘束性換気障害を認め、DLco 11.23 ml/min/mmHg (54.4%), DL/VA 3.32 ml/min/mmHg/L (69.7%) と拡散障害も認めた。

第1回入院時胸部画像所見：胸部 X 線写真と CT (Fig. 1) は、軽度心拡大を呈し、両側下肺野にすりガラス様陰影を認める。CT では両下肺優位にすりガラス様陰影を認めるが、蜂巣肺は認めない。

第1回入院時経過 (2月9日～3月18日)：第2病日気管支鏡下に左 B5a より気管支肺胞洗浄 (BAL) を施

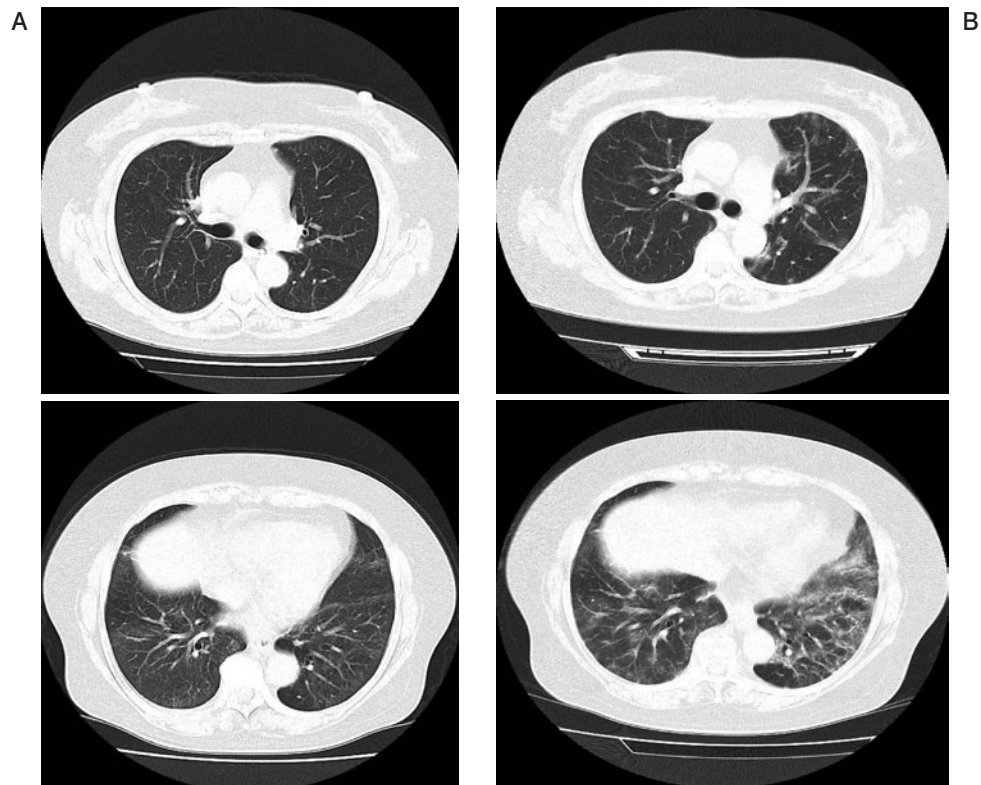


Fig. 2 (A) Chest CT scan at 7 months posttherapy. Bilateral ground-glass opacity was improved. (B) However, when the dose of mPSL was reduced to 2 mg, ground-glass opacities re-appeared in the chest CT.

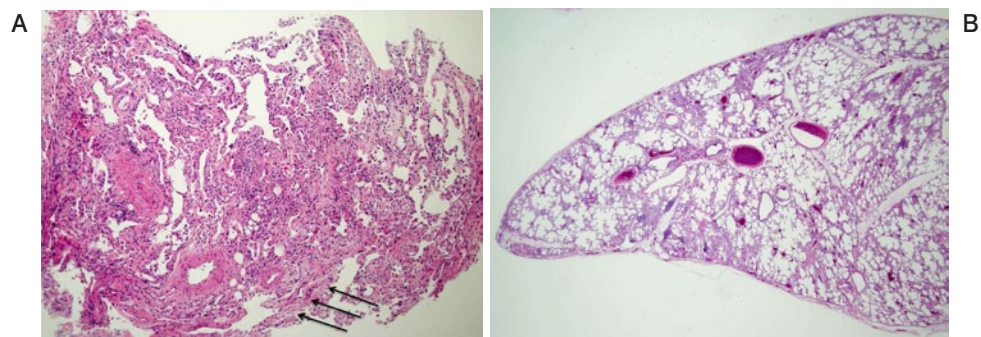


Fig. 3 TBLB and VATS specimen. (A) A TBLB specimen at the second admission was obtained from the left lower lobe. Alveolar septa were thickened with mononuclear cell infiltration. Organized polyps were found in the peripheral airways (arrows). (B) A VATS specimen was obtained from the left lower lobe (S8). Lung architecture was preserved, and alveolar septa were thickened with mild mononuclear cell infiltration (hematoxylin-eosin stain, $\times 12.5$, original magnification).

行し、左 B3, B4, B8, B9 より経気管支肺生検 (TBLB) を施行した。BALF で好酸球 68% と増加しており (Table 1), TBLB では肺胞隔壁が軽度肥厚し、リンパ球などの単核細胞が浸潤していた。TBLB における好酸球の浸潤はわずかであったが、BALF の結果から CEP として第 7 病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40

mg/日を開始した。第 21 病日より PSL 30 mg/日へ減量。しかし、胸部 X 線の改善は得られず、KL-6 も増加したため、第 32 病日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 24 mg/日へと変更した。第 38 病日退院した。なお第 19 病日に難聴を訴え、耳鼻科で中耳炎 (起炎菌は *Staphylococcus* spp.) として治療され

性気管支肺アスペルギルス症、全身性血管炎、気管支喘息などが鑑別に挙がる³⁾。本症例は気管支喘息を合併しており、胸部 X 線写真で陰影を呈していることから喘息を伴う CEP が最も可能性のある疾患であった。なお、気管支喘息発症時より服用しているプラナルカストの副作用として、間質性肺炎や、好酸球性肺炎があるが、プラナルカストは継続して現在まで使用していることを考えると、この薬剤による好酸球性肺炎や間質性肺炎は考えにくいと思われた。DLST 検査は施行していない。血管炎に関しては、経過中 2 回 MPO-ANCA と PR3-ANCA を測定したが、いずれも 10 EU 以下で陰性であり、血痰などの症状もなかったことより、否定できると考えている。一般的に CEP は、ステロイド治療によく反応し、肺浸潤影や自覚症状は速やかに消失する。ステロイド減量中に 2 割程度再発するといわれているが、比較的予後良好な疾患である¹⁾。本症例は、当初 PSL に対して反応性が悪く、mPSL に変更して陰影の改善を認めた。しかし、漸減していくと陰影が悪化し CEP の再発と思われたが、最終的には、VATS により CEP の再燃ではなく NSIP と診断された。本症例で再度の気管支鏡検査を施行し、さらに VATS を施行したのは、以下の理由による。まず胸部 X 線や CT 画像は、CEP に特徴的とされている肺区域と無関係で、末梢優位、上葉優位の浸潤影や肺水腫のネガ像⁴⁾ではなく、蜂巢肺を認めない下葉優位のすりガラス様陰影であり、陰影の移動もなく、間質性肺炎の NSIP の所見と類似していたこと⁵⁾。さらに第 1 回目の BALF で、好酸球増多を認めたものの、TBLB の組織所見では、肺胞内に好酸球の浸潤がわずかであったこと、当初より KL-6 が高値でありまた CD4/8 比が低値であったことである。また経過としてステロイドの効果が速やかでなく緩慢であり、このことも VATS を施行した理由の一つである。

BALF 所見以外、つまり画像所見や血液学的所見では、CEP よりも NSIP に類似していることから考えると、BALF 中の好酸球増多は基礎疾患の喘息による気管支炎症を反映したものであり、一連の経過は喘息症例に NSIP が発症したと考えることもできる。しかし、入院前や入院中、喘息発作はみられず、コントロールは良好で、BALF 中好酸球が 68% というのは、喘息だけでは説明できないかもしれない。Ishiguro ら⁶⁾は、両肺にすりガラス様陰性を呈し、BALF の好酸球が 62.1% であった剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia : DIP) を報告している。TBLB における好酸球の浸潤は少なく、組織的には DIP の所見を呈していた症例である。BALF における好酸球の増加の理由は明らかではないが、肺胞内の何らかの刺激により好酸球の活性化が生じたのではないかとしている。また NSIP の

BALF に関する検討^{7,8)}では、リンパ球比率の増加に加え、好酸球の増加を認めた症例も報告されている。これらより、本症例は BALF 中好酸球増多を認めた NSIP の一連の経過として考えることも可能である。

びまん性肺疾患の診断において、臨床経過や検査データと、画像所見、病理所見が一致しないことはしばしば経験する。本症例は、末梢血の好酸球増多、喘息の既往、BALF での好酸球増多があり、臨床的には CEP と診断して治療開始したが、その後 CEP では説明できない経過を呈し、最終的に VATS で NSIP と診断された症例である。

本症例を、気管支喘息に NSIP が合併したため、BALF 中の好酸球が増加していたと考えるのか、好酸球増多と NSIP を一元的にとらえるべきか、難しい症例である。好酸球増多と NSIP を同一疾患にある事象ととらえるならば、まず薬剤性肺障害の可能性を考える必要がある。本例は薬剤性肝炎を発症しており、特に鑑別を要する。しかし薬剤服用歴を含めた詳細な病歴聴取によっても該当薬剤を特定することはできなかった。結論として画像所見や検査所見、臨床的経過より、CEP と NSIP の合併例ではなく、気管支喘息に NSIP が合併し、BALF 中の好酸球増多を示した症例、もしくは BALF 中に好酸球増多を呈した NSIP の症例と考える。

気管支鏡下 BAL で好酸球の増多を認め、プレドニゾロンで治療をしたが、増悪し、その後、VATS による肺生検で NSIP と診断された症例を報告した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic lung disease. In: Murray JF, Nadel JA, ed. Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2005; 1679-701.
- 2) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
- 3) 長井苑子, 半田知宏. 特発性間質性肺炎と BAL. 気管支学 2005; 27: 44-8.
- 4) Kim YK, Lee KS, Choi DC, et al. The spectrum of eosinophilic lung disease: radiographic findings. J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 920-30.
- 5) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドラ

- イン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第2版. 東京: 南光堂. 2011.
- 6) Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, et al. Desquamative interstitial pneumonia with a remarkable increase in the number of BAL eosinophils. *Intern Med* 2008; 47: 779-84.
- 7) Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-44.
- 8) Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286-93.

Abstract

A case of nonspecific interstitial pneumonia with a remarkable increase in the number of BAL eosinophils

Hiroko Nogami^a, Nana Kawano^b, Masashi Komori^a, Tomoaki Iwanaga^a and Kentaro Watanabe^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Shimoji Clinic

^cDepartment of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine

A 59-year-old female suffering from bronchial asthma presented with shortness of breath. A chest X-ray and computed tomography (CT) showed diffuse ground-glass opacities of the bilateral lower lung fields. TBLB specimen showed infiltration of only a few eosinophils, but the percentage of those cells in the BALF was 68%. She was treated with oral steroids as chronic eosinophilic pneumonia (CEP). Methylprednisolone (mPSL) improved her symptoms, chest X-ray, and CT findings. However, when the dose of mPSL was reduced to 2 mg/day, ground-glass opacities reappeared in the chest CT. In the second BALF, the percentage of lymphocytes increased to 58%, but eosinophils was 4%. Finally, she was diagnosed as having nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). It is possible that bronchial asthma was superimposed in her clinical course of nonspecific interstitial pneumonia.