

非定型的な慢性好酸球性肺炎の1例

塚平 晃 弘^{1)*} 大久保喜雄¹⁾ 佐藤悦郎¹⁾
高橋 濟¹⁾ 関口守衛¹⁾ 本田孝行²⁾

1) 信州大学医学部第1内科学教室

2) 信州大学医学部附属病院中央検査部

An Atypical Case of Chronic Eosinophilic Pneumonia

Akihiro TSUKADAIRA^{1)*}, Yoshio OKUBO¹⁾, Etsuro Sato¹⁾

Wataru TAKAHASHI¹⁾, Morie SEKIGUCHI¹⁾ and Takayuki HONDA²⁾

1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Division of Central Clinical Laboratories, Shinshu University School of Medicine

A 52-year-old female was admitted to our hospital because of fever and dyspnea on exertion, and showed consolidation in the right upper lung field in the chest X-ray. Many eosinophils and infiltrated eosinophils were observed in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and in the interstitium of the lung from the transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen, respectively. These findings are compatible with the definition of chronic eosinophilic pneumonia. The patient rapidly improved with steroid pulse therapy (methylprednisolone 1g/day for 3 days) and was administered prednisolone on a week tapering regimen over an 3-months tapering period. Seven days after ceasing steroid administration, fever and a diffuse interstitial shadow in the left upper field in chest x-ray film appeared. Neither eosinophils in the BALF nor infiltrated eosinophils in the interstitium of the lung were observed. The patient was administered prednisolone again and improved over an 11-month tapering period. This case is thought to be an atypical case of chronic eosinophilic pneumonia. *Shinshu Med J* : 233-239, 1997

(Received for publication January 8, 1997)

Key words: eosinophilic pneumonia, cytokine, bronchoalveolar lavage fluid

好酸球性肺炎, サイトカイン, 気管支肺胞洗浄液

I はじめに

最近、肺に好酸球の浸潤する間質性肺炎である好酸球性肺炎の二つのタイプ、すなわち急性好酸球性肺炎¹⁾⁻³⁾と慢性好酸球性肺炎⁴⁾の報告例が増加している。慢性好酸球性肺炎は、好酸球の肺への浸潤と末梢血の好酸球増多が主な症状である。肺の好酸球増多に関する記載は1952年 Crofton ら⁵⁾が PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia)症候群を、①単純性肺好酸球症、②遷延性肺好酸球症、③喘息を伴う肺好酸

球症、④熱帯性肺好酸球症、⑤多発性結節性動脈炎、からなる疾患群としての報告したのが最初である。これに対し、1969年 Liebow と Carrington⁶⁾が必ずしも末梢血好酸球増多を伴わないが肺の組織には好酸球が浸潤する好酸球性肺炎という疾患概念を提唱した。同年 Carrington ら⁷⁾は、胸部レ線写真上辺縁部に強い浸潤影を示し、比較的経過の長い(2カ月~72カ月)、副腎皮質ステロイドが著効した9例の慢性好酸球性肺炎を報告した。今回我々は、bronchoalveolar lavage fluid (BALF)中に多数の好酸球が存在し、transbronchial lung biopsy (TBLB)で明らかな胞隔への好酸球浸潤を認めた慢性好酸球性肺炎を経験した。ステロイ

* 別刷請求先: 塚平 晃弘

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1内科

Table 1 Laboratory findings (1996/6/4)

| Complete blood count | | Blood chemistry | | Pulmonary function | |
|-------------------------|---------------------|---------------------|------|---------------------------|-------|
| WBC (/mm ³) | 9230 | TP (g/dl) | 6.4 | VC (l) | 1.64 |
| band (%) | 8 | Alb (g/dl) | 2.7 | %VC (%) | 66.6 |
| segment | 72 | BUN (mg/dl) | 8.0 | FEV ₁ (l) | 1.57 |
| eosinophil | 7 | Na (mEq/l) | 144 | FEV _{1%} (%) | 94.1 |
| basophil | 1 | K (mEq/l) | 3.5 | %DLCO (%) | 66.0 |
| monocyte | 3 | Cl (mEq/l) | 104 | \dot{V}_{25} (l/sec) | 1.11 |
| lymphocyte | 9 | Ca (mEq/l) | 8.9 | ΔN_2 (%) | 3.37 |
| RBC (/mm ³) | 367×10 ⁴ | GOT (IU/l) | 53 | ABG (room air) | |
| Hb (g/dl) | 11.0 | GPT (IU/l) | 49 | PH | 7.435 |
| Ht (%) | 42.3 | γ -GTP (mIU) | 178 | PCO ₂ (mmHg) | 38.8 |
| Plt (/mm ³) | 390×10 ³ | LDH (mIU) | 192 | PO ₂ (mmHg) | 60.8 |
| | | ALP (IU/l) | 1241 | HCO ₃ (mmol/l) | 25.8 |
| | | T. Bil (mg/dl) | 0.5 | BE (mmol/l) | 1.8 |
| | | ZTT (KU) | 8.0 | SAT (%) | 91.7 |
| | | TTT (KU) | 1.0 | Serologic test | |
| Immunoglobulins | | Glucose (mg/dl) | 93 | cold aggl test (<128) | <64 |
| IgG (mg/dl) | 1657 | CRP (mg/dl) | 25.5 | STS slide test (<2) | <2 |
| IgA (mg/dl) | 336 | ESR (mm/hr) | 83 | STS TPHA (—) | (—) |
| IgM (mg/dl) | 142 | | | HbsAg (—) | (—) |
| IgE (IU/ml) | 88 | | | HCVAb (—) | (—) |
| | | | | Mycoplasma Ab | <40 |

下の投与により、自覚症状および胸部異常影が消失した。しかし、ステロイド中止後、再び発熱と新たな対側肺野の浸潤影が出現した。この時点で施行されたBALF中およびTBLB所見では、好酸球増多や好酸球浸潤が無かったが、ステロイド再投与によりすみやかに自覚症状、胸部異常影が消失した。本例は非定型の経過を示した慢性好酸球肺炎と思われるので文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例：52歳、女性、主婦。

主訴：発熱、全身倦怠感。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：平成5年5月21日頃より全身倦怠感を自覚し、5月24日より39°Cの発熱と乾性咳嗽、労作時呼吸困難が出現したため近医を受診した。胸部レ線写真上右肺野に浸潤影を指摘され、6月4日治療目的にて当科に入院した。

入院時現症：身長148cm、体重48kg、約1カ月で3kgの体重減少を認めた。体温39°C、呼吸回数22回/分、

脈拍104回/分整、血圧120/60mmHg、貧血、黄疸なし。浮腫、チアノーゼ、皮疹を認めず、表在リンパ節を触知しなかった。右前胸部と背部でfine cracklesを聴取した。腹部には異常所見なく、神経学的にも異常所見はなかった。

入院時の検査所見をTable 1に示す。末梢血の白血球は9,230/mm³、好酸球は7%で軽度の好酸球数増加を認めた。CRPは25.5mg/dlと著明な増加を示し、赤沈は83mm/hrと亢進していた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 60.8mmHgと低酸素血症を認めた。生化学検査はGOT 53IU/l、 γ -GTP 49IU/l、ALP 1,241IU/lと軽度の肝機能障害を認め、IgEは88IU/mlと正常であった。呼吸機能検査はステロイド治療開始後3日目に施行したものであるが、拘束性障害(%VC66.6%)と拡散能の低下(%DLCO66.0%)を認めた。入院時の胸部レ線写真(Fig.1a)では右上肺野のconsolidationと淡い浸潤影を認めた。胸部CT(Fig.1b)では右S3およびS6を中心とするair bronchogramを伴った浸潤影と、左S3に結節影を認め、細菌、マイコプラズマの感染を考慮し、minocycline(MINO) 200 mg/day、ciprofloxane(CPFX) 600 mg/

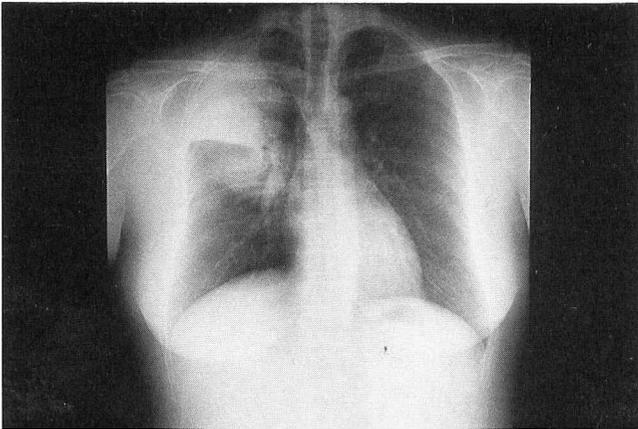


Fig. 1 a Chest X-ray film on admission showing consolidation in the right upper lung field.

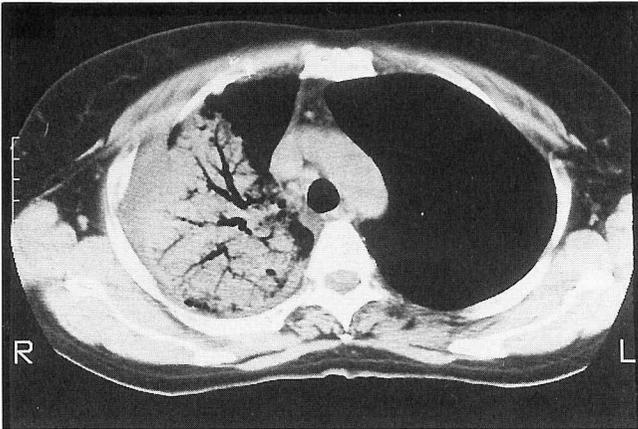


Fig. 1 b Chest CT scan showing non-lobular diffuse infiltrative shadows with air bronchograms in the right upper lung field.

day, clindamicin (CLDM) 2,400mg/day をそれぞれ3日間投与するも症状の改善は認められなかった。確定診断および病態解析のため、入院後5日目の6月8日に右B²より、BALF採取およびTBLBを施行した。BALF(50ml×3回)の回収率は70%で(6.8×10^4 /ml), その細胞分画は好酸球61%, リンパ球31.5%と細胞数の増加と好酸球とリンパ球の増加を認めた。BALF中のCD4/CD8は1.6でやや低下していた。なお血清およびBALFをサンプルとして、好酸球を活性化するサイトカインであるinterleukin-3(IL-3), interleukin-5(IL-5)およびgranulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)をヒト好酸球を用いたbioassay⁸⁾にて測定したところ、血清およびBALF中ともにこれらのサイトカインの有意な上昇は認められなかった。TBLBでは、肺胞隔壁の軽度肥厚、肺胞腔と肺胞隔壁への多数の好酸球と好中球による細胞浸潤、およびわずかな器質化が認められた(Fig.2)。

以上の結果から本例を慢性好酸球性肺炎と診断した。治療経過をFig.3に示す。メチルプレドニゾロンのパルス療法(1g/day, 3日間)施行後、プレドニゾロン40mg/dayを経口投与し、以後漸減し、20mg/dayで外来通院とした。この間、発熱、咳嗽などの自覚症状はすみやかに改善したステロイド開始後2週間で赤沈、CRP、ALPは正常化した。外来通院中3週間かけて、5mgずつ漸減し3か月後ステロイド服用を中止した。しかし、1週間後再び発熱、呼吸困難が出現し、胸部レ線写真では新たに対側肺野に浸潤影を認め(Fig.4)、当科に再入院した。

再入院時の検査では、末梢血白血球数は $10,000/\text{mm}^3$ と増加していたが、好酸球は2%と正常であった。赤沈は100mm/hrと著明に亢進し、 PaO_2 は57.3mmHgと低下していた。CRPは23mg/dlと増加しており生化学検査はGOT43IU/l, GPT49IU/l, ALP1,035IU/lと軽度な肝機能障害を認めた。再入院当日(8月2日)、胸部異常影を認める左B⁵より回収

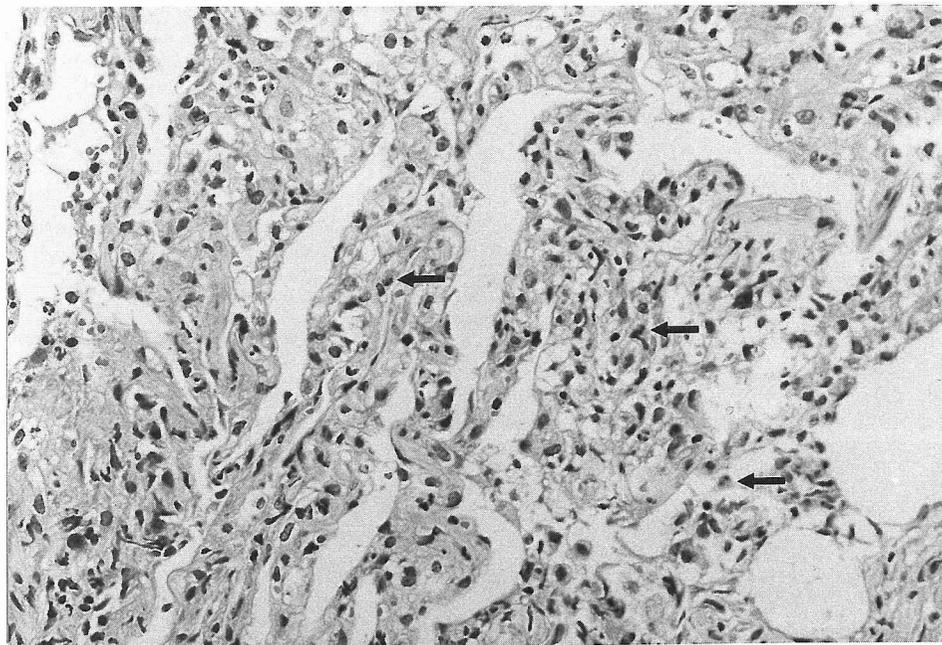


Fig. 2 Photomicrograph of transbronchial lung biopsy specimen showing diffuse infiltration of eosinophils in the interstitium (arrows). (HE stain x200) 1996/6/8

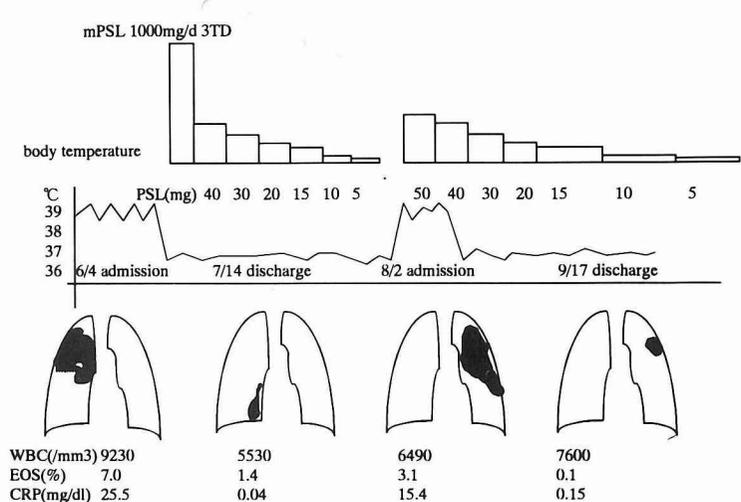


Fig. 3 Clinical course.

された BALF 所見は回収率65% (50ml x 3回), 細胞数 4.8×10^5 /ml, 肺胞マクロファージ49.5%, リンパ球49.5%, 好中球1%であり, 好酸球は認められなかった。BALF 中の CD4/CD8は2.6で正常であった。TBLB では, 肺胞隔壁のわずかな器質化と肺胞腔と肺胞隔壁への好中球とリンパ球の浸潤を認めるのみで

好酸球の浸潤は認められなかった (Fig.5)。プレドニゾン50mg/day 経口投与を再開し, 以後2週ごとに10mg ずつ漸減し, 20mg/day で外来通院とし以後外来にて3カ月ごとに5mg ずつ減量して, 11カ月後ステロイドを中止した。現在自覚症状は全くなく胸部レ線写真肺機能検査上, 異常所見を認めない。なお抗核

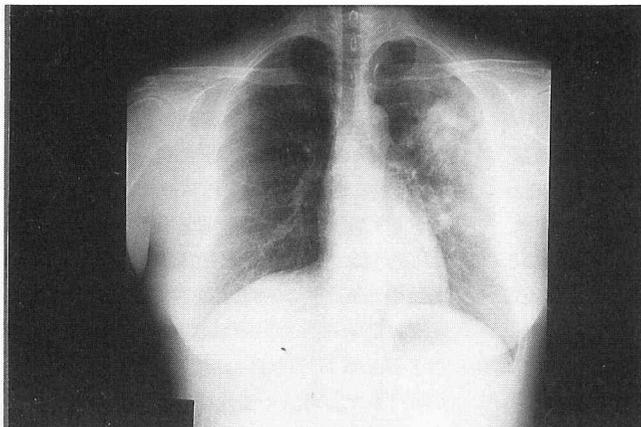


Fig. 4 Chest X-ray film on the 2nd admission.

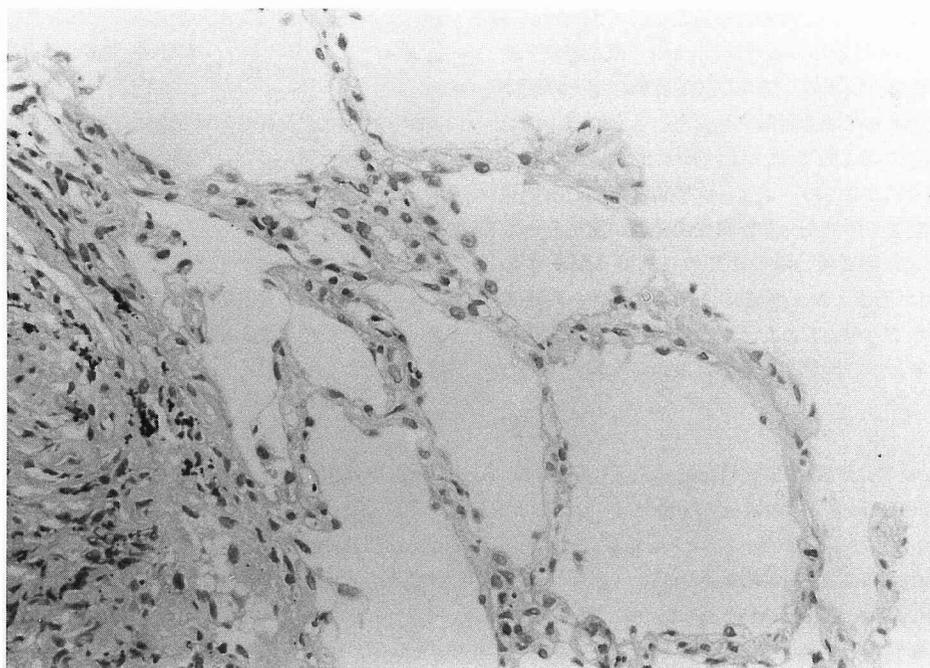


Fig. 5 Photomicrograph of transbronchial lung biopsy specimen showing none of infiltrated eosinophils in the interstitium of the lung. (HE stain×200) 1996/8/2

抗体および入院前後で投与された抗生剤に対するリンパ球幼若化試験、検索しうる範囲のウイルス、真菌に対する抗体検査はすべて陰性であった。平成9年1月現在再発はない。

III 考 案

好酸球性肺炎は元来生命予後の良好な疾患とされ、著明な線維化を来す症例は稀とされている¹⁰⁾。しかしステロイド離脱中に高率に再燃し、特に全肺野に陰影

が存在する場合は、ステロイドの長期投与が必要である¹¹⁾。慢性好酸球性肺炎には薬剤¹²⁾、寄生虫⁵⁾、感染症など原因の明らかなものと、いわゆる特発性好酸球性肺炎⁷⁾があり、多くは原因、病態生理が不明である。検索し得た限りでは、本症例の原因も不明であった。

この症例の特記すべき点は、再燃時のBALFおよびTBLBにてそれぞれ好酸球増多と好酸球浸潤が認められなかったことである。その理由として第一にはステロイドの効果が残存していた可能性があるが、一

般的には、リンパ球の肺局所への浸潤に対しては、ステロイドが有効である。従って本例のように、リンパ球の明らかな肺への浸潤がある場合は考えにくい。第二の理由としては、肺腔内、隔壁への好酸球浸潤の時期に BAL, TBLB が行われなかった可能性がある。この点に関して pulmonary infiltration with eosinophilia (主に chronic eosinophilic pneumonia) では、BALF 中の好酸球は治療によりすみやかに減少するが、リンパ球は比較的長く肺内に存在するという報告がある¹³⁾。しかし 2 回目の入院時、ステロイド開始以前に BALF 採取、TBLB は施行されており、新たに肺野に陰影が出現する慢性好酸球性肺炎として、このような経過を示した例は現時点までに報告されていない。第三の理由として、再発時の異常陰影が bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)¹⁴⁾ や過敏性肺臓炎¹⁵⁾ などの、慢性好酸球性肺炎でない間質性肺疾患である可能性も考えられる。しかし、この可能性については TBLB にて BOOP における細気管支の器質化所見としての、ポリープ様肉芽組織の細気管支腔を閉塞する所見や、非乾酪性肉芽腫が認められないこと、また過敏性肺臓炎に認められる BALF 中の CD4/CD8 が低値となる所見に合致せずこれらの疾患は除外されると考えられた。以上の諸点より、本症例を、再発時には好酸球が認められなかった非定型的な

慢性好酸球性肺炎の再燃と診断した。

さらに、本症例において注目される点は、BALF および血清中のサイトカインをヒト好酸球を用いた鋭敏な bioassay にて測定したが、現在好酸球の活性化因子として考えられている IL-3, IL-5 および GM-CSF の有意な上昇が認められなかったことである。これらの好酸球を活性化するサイトカインのうちで、IL-5 は特に好酸球に対して強い chemotaxis 活性を有しているが¹⁶⁾、本例では非常に鋭敏な bioassay でも IL-5 は認められず、今回の結果から、肺内に好酸球を引き寄せる IL-5 以外の活性化因子が存在することが示唆された。今後の慢性好酸球性肺炎例では、肺局所に好酸球が浸潤するメカニズムを活性化因子を含めて検討することが重要と思われる。

IV 結 語

非定型な慢性好酸球性肺炎の 1 例を報告した。本症例の血清、BALF 中には好酸球を活性化するサイトカインである IL-3, IL-5 および GM-CSF は認められなかった。

本症例要旨は、第107回日本胸部疾患学会関東地方会（浦和）にて発表した。

文 献

- 1) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 321: 569-574, 1989
- 2) Yamaguchi S, Okubo Y, Hossain M, Fujimoto K, Honda T, Kubo K, Sekiguchi M, Takatsu K: IL-5 is predominant in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in a patient with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 34: 65-68, 1995
- 3) Okubo Y, Hossain M, Kai R, Sato E, Honda T, Sekiguchi M, Itou S, Takatsu K: Adhesion molecules on eosinophils in acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1259-1262, 1995
- 4) 百瀬智康, 大久保喜雄, 武田 正, 藤本圭作, 本田孝行, 関口守衛: 気管支肺胞洗浄液及び血清中に IL-5, GM-CSF を認めた慢性好酸球性肺炎の一例. *日胸疾会誌* 33: 553-557, 1994
- 5) Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, Roberts ATM: Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 7: 1-35, 1952
- 6) Liebow AA, Carrington CB: The eosinophilic pneumonias. *Medicine (Baltimore)* 48: 251-285, 1969
- 7) Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwarber JR, Gaensler EA: Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 280: 787-789, 1969
- 8) Kita H, Ohnishi T, Okubo Y, Weiler D, Abrams JS, Gleich GJ: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-3 release from human peripheral blood eosinophils and neutrophils. *J Exp Med* 174: 745-748, 1991
- 9) Okubo Y, Kita H, Weiler D, Abrams JS, Gleich GJ: Sensitivity of the eosinophil survival assay for IL

非定型的な慢性好酸球性肺炎の1例

- 3, GM-CSF and IL-5. *FASEB J* 5 : 641, 1991
- 10) Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA : Chronic eosinophilic pneumonia, a report of 19 cases and a review of literature. *Medicine* 67 : 154-162, 1988
 - 11) 木野稔也, 福田康二, 安場広高, 西村浩一, 荏原順一, 佐竹範夫, 鏑田利恵子, 平田健雄, 松井祐佐公, 泉孝英, 大島俊作, 伊藤春海 : 遷延性好酸球性肺炎の予後-気道過敏性獲得の可能性について-. *日胸疾会誌* 26 : 868-875, 1988
 - 12) 新谷博元, 南 真司, 岩淵邦芳, 定梶裕司, 橋本明久, 能海 勲, 藤村政樹, 松田 保, 北川正信 : ミノサイクリンによる薬物性肺臓炎の3例. *日胸疾会誌* 29 : 718-723, 1991
 - 13) 荏原順一, 木野稔也, 福田康二, 古江増裕, 西村浩一, 安場広高, 江村正仁, 三尾直士, 泉 孝英, 大島駿作, 黒住真史 : PIE 症候群の成立機序に関する研究. *日胸疾会誌* 24 : 1105-1112, 1986
 - 14) Epler GR, Colby TV, McLoud TC : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312 : 152-158, 1985
 - 15) Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M : Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis, Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 144 : 765-769, 1991
 - 16) Lopez AF, Sandeson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA : Recombinant human interleukin-5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 167 : 219-224, 1988

(9. 1. 8 受稿)