慢性好酸球性肺炎の診断における経気管支肺生検 (TBLB) の有用性の検討

加藤 秀継, 秋山 義彦, 吉田 ナガミ
馬島 徹, 萩原 照久, 細川 芳文
山口 道也, 堀江 孝至

The Examination of Usefulness of Transbronchial Lung Biopsy (TBLB) in the Diagnosis of Chronic Eosinophilic Pneumonia

Hidetsugu Katoh, M.D., Yoshihiko Akiyama, M.D., Nagami Yoshida, M.D.,
Tohru Majima, M.D., Teruhisa Hagiwara, M.D., Yoshifumi Hosokawa, M.D.,
Michiya Yamaguchi, M.D., and Takashi Horie, M.D.

The First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Sixteen cases of chronic eosinophilic pneumonia (CEP) were subjected to analyse the usefulness of transbronchial lung biopsy (TBLB) in the diagnosis of this disease. The eosinophil count in peripheral blood was $4311/\mu\text{l}$ on the average at the first visit. Eight patients received TBLB prior to the corticosteroid therapy revealed the eosinophil infiltration in lung tissues. TBLB was performed within 9 days after corticosteroid administration in 4 cases, and eosinophil infiltration was observed in 3 cases. Remaining 4 cases received TBLB more than 9 days after initiation of corticosteroid therapy showed no eosinophil infiltration in lung tissues. However, eosinophil infiltration was observed in patients whose chest X-ray film showed an abnormal shadow.

Eosinophil count in bronchoalveolar fluid was consistent with histological findings.

These results indicate that TBLB should be performed to diagnose CEP before the administration of corticosteroid and to confirm histopathologically the lesions when the abnormal shadow was still present in the chest X-ray film after the steroid therapy.

Key words : chronic eosinophilic pneumonia, transbronchial lung biopsy (TBLB), eosinophil infiltration

はじめに

1969年に Carrington ら¹⁾は, chronic eosinophilic pneumonia (慢性好酸球性肺炎, CEP) という概念を報告した。CEP は胸部 X 線上両

側末梢性浸潤影を呈し, 肺組織中に好酸球が浸潤しており, 副腎皮質ステロイドが著効することを特徴とする。

一方 Reeder ら²⁾は, 末梢血中の好酸球増多と胸部 X 線上浸潤影を伴う疾患を一括して pulmonary infiltrate with eosinophilia (PIE 症候群) とすることを提唱し, Crofton ら³⁾はこれに含まれる疾患を 5 群に分類した。

現在 CEP は, PIE 症候群の 2 群 (prolonged

日本大学医学部第一内科

別刷請求: 〒173 東京都板橋区大谷口上町30-1

日本大学医学部第一内科 加藤秀継

投稿受付: 1990年2月1日

type)として扱われている。CEPは肺組織中の好酸球浸潤を特徴とすることから、確定診断には組織生検が必要である。一方 Pescy ら⁴⁾は CEP 患者に、気管支肺胞洗浄 (BAL, broncho alveolar lavage) を施行し、好酸球の著しい増加がみられることから補助診断に有用であると報告した。

しかし、CEP の病状はステロイド薬治療によって急速に改善することが知られており、これら検査法を病期のどの時点で行ったのか、あるいはステロイド治療前か後かということが確定診断のための検査成績に著しく影響すると考えられる。しかし CEP の診断における経気管支肺生検 (TBLB) の施行時期の影響について検討した報告は、われわれの検索した範囲では見られなかった。今回われわれは、CEP 患者の TBLB 所見に及ぼす治療の影響、X 線所見との関係などを検討したので文献的考察を加え報告する。

I. 研究対象および方法

最近10年間に、当院呼吸器外来を受診し、末梢血好酸球数が2000/ μ l 以上に増加しており、4 週間以上呼吸器症状が持続し、胸部 X 線写真上異常影を認めることなどから臨床的に CEP を疑い TBLB を施行し得た16例(男性 4 例, 女性12例, 平均年齢47.3歳, 初診時平均好酸球数 4311/ μ l)を対象とし、以下の点について検討した。(1) TBLB 施行時におけるステロイド投与の有無、および投与期間と肺組織中好酸球浸潤の有無。(2) TBLB 施行時期の胸部異常影の程度と肺組織中好酸球浸潤の有無。(3) TBLB の好酸球浸潤と BALF, broncho alveolar lavage fluid 中の好酸球の比較。

II. 結 果

1. TBLB 施行時におけるステロイド投与の有無および投与期間と組織中好酸球浸潤の有無 (表 1)

ステロイド投与開始前に TBLB を施行した 8 症例では、全例の組織で肺胞隔壁、肺胞腔内、間質内に好酸球浸潤を認めた。ステロイド投与開始後に TBLB を施行した 8 例では、9 日以内に行った 4 例中 3 例に好酸球浸潤を認めた。好

酸球浸潤の認められなかった 1 例は、症状が重篤のためハイドロコチゾン600 mg/日の投与を 3 日間施行した後に TBLB を行った症例であった。10 日以後に行った 4 例では、全例に好酸球浸潤を認めなかった。

TBLB 施行時の末梢血好酸球数の平均は、ステロイド投与前施行例では5159/ μ l, ステロイド投与開始 9 日以内の症例では703/ μ l, ステロイド投与開始 9 日以後の症例では32/ μ l であり、各群間で有意差を認めた。

2. TBLB 施行時期の胸部異常影の程度と組織中好酸球浸潤の有無 (表 2)

全症例で受診時の胸部 X 線写真上著明な陰影を認めた。8 症例はステロイド治療を開始する前に TBLB を施行しており、胸部 X 線上の異常影はそのまま認められた。しかし 8 症例にはステロイド薬が開始されたこともあり、TBLB 施行時の胸部 X 線写真では 2 例ですでに消褪傾向がみられ、3 例では陰影が消失していた。結局11例に対し胸部 X 線上陰影が著明な時期に TBLB を施行したが、全例で組織中の好酸球浸潤を認めた。しかしステロイド治療が開始され、陰影がほぼ消褪した例(2例)、あるいは消失した時期に TBLB を施行した例 (3 例) では好酸球浸潤を認めなかった。

表 1 TBLB 施行時におけるステロイド投与の有無および投与期間と生検肺組織中好酸球浸潤の有無 (16例)

施行時期	症例数	好酸球出現率 (%)
ステロイド投与前	8	8/8 100
ステロイド投与後		
9日以内	4	3/4 75
10日以後	4	0/4 0

表 2 TBLB 施行時期の胸部異常影の程度と組織中好酸球浸潤の有無

胸部異常陰影	著 明	11/11 (100%)
	消褪傾向	0/2 (0%)
	消 失	0/3 (0%)

3. TBLBの好酸球浸潤とBALF中の好酸球増多の比較(表3)

TBLBとBALを同時期に施行し得た9例について、TBLBの好酸球浸潤およびBALF中の好酸球の有無を検討した。ステロイド投与前に検索した2例では、BALF中の細胞に占める好酸球の比率は平均85%であった。またステロイド投与後に検査を行った7例中2例で肺組織中には好酸球浸潤を認め、その2例のBALF中好酸球比率は平均38.5%であった。

しかし他の5例では肺組織中に好酸球浸潤が認められなかったが、BALF中好酸球比率は表3に示すごとく2症例で68.5%, 81.8%と著明な好酸球増多がみられた。このうち1例はステロイドを開始したが、それを中止後1週間以上経過した時点で検査を施行しており、検査時胸部X線写真上陰影は消失していた。

また他の1例は胸部異常影の出現する前から気管支喘息の診断をうけていた症例で、検査時には気管支喘息の症状はなく、他の3例では組織中好酸球浸潤はみられず、BALF中好酸球比率も5%以下であった。

4. 代表的な症例の呈示

症例1 (ステロイド投与前 TBLB 施行例):

47歳, 女性。

主訴は発熱, 乾性咳, 労作時呼吸困難。

家族歴, 既往歴に特記すべきことはない。

入院時検査所見は, 末梢血中白血球数17,900/ μ l, 好酸球は60%(10,740/ μ l), 血沈は102 mm/

h, CRP 3+であり, 喀痰中好酸球は73.5%であった。胸部X線写真では, 両側中下肺野末梢側を中心に非区域性の浸潤影を認め, 典型的なphotographic negativeな陰影を認めた(図1)。

ステロイド投与前にTBLBを施行し, 得られた組織標本では, 肺泡隔壁は細胞浸潤, 水腫様変化で腫大し, 間質内, 肺泡腔内への好酸球浸潤を認めた(図2)。プレドニゾロン30 mg/日から治療を開始し, 投与後5日目で末梢血白血球数, 好酸球数は正常範囲内にまで低下し, 喀痰中好酸球数も著減した。胸部X線上の異常陰影も10日目には消失した。

症例2 (ステロイド投与後9日目にTBLBを施行した症例): 33歳, 女性。

主訴は労作時呼吸困難。発熱, 咳で発症し, 近医を受診し, 胸部X線写真上右下肺野および左, 右上肺野に浸潤影を認め, 肺炎の診断をうけた(図3)。

抗生物質による治療をうけたが症状は軽快せず, 1カ月後に, 労作時呼吸困難, 発熱を主訴として当科を受診し入院となった。

入院時検査所見では, 末梢血白血球数19,600/ μ l, 好酸球は63%(12,348/ μ l)であり, 血沈は

図1 症例1の胸部X線写真
典型的なphotographic negativeな陰影と考えられる。

表3 TBLBとBALを同時期に施行した9例の生検肺組織中およびBALF中好酸球比率の比較

氏名	組織中 好酸球	BALF中 好酸球 比率	ステロイド 投与
[Redacted]	(+)	91.5%	前
	(+)	78.5%	前
	(+)	12.5%	4日目
	(-)	2.0%	4日目
	(+)	64.7%	9日目
	(-)	68.5%	10日以上
	(-)	81.8%	10日以上
	(-)	1.0%	10日以上
	(-)	5.0%	10日以上

図2 症例1の組織像(×200)
肺胞隔壁は細胞浸潤, 水腫様変化で腫大し, 間質内, 肺胞腔内への好酸球浸潤を認める。

図3 症例2の近医受診時の胸部X線写真
右下肺野および左, 右上肺野に浸潤影を認める。

図4 症例2の当科受診時の胸部X線写真
発病より1カ月後に労作時呼吸困難, 発熱を主訴として受診したが, 他院での所見と異なり, 左中下肺野を主とする浸潤影を認めた。

図5 症例2の組織像(×200)
肺胞腔内に histiocyte の浸潤を認め, 好酸球も混在している。

96 mm/h と亢進していた。胸部X線写真では1カ月前の他院での所見とは異なり, 左中下肺野を主とする浸潤影を認め, 移動性陰影と考えられた(図4)。

症状が重篤であったため, CEP を強く疑い, ただちにプレドニゾロン30 mg/日の投与を開始し, 9日目にTBLBを施行した。検査日の末

梢血白血球数は $8,200/\mu\text{l}$ であり, 好酸球は認めなかった。しかし, 胸部X線上の異常陰影は消退傾向は認められながらもなお残っていた。

TBLBで得られた組織では, 肺胞腔内に histiocyte の強い浸潤と好酸球の混在を認めた(図5)。

図6 症例3の組織像(×100)
好酸球の浸潤はみられず、その他特記すべき所見を認めない。

症例3：(ステロイド投与後19日目は TBLB を施行した症例) H.I.42歳，女性。

主訴は呼吸困難

初診時検査所見では，末梢血白血球数11,200/ μ l，好酸球21.5% (2,408/ μ l)，血沈は22 mm/hであった。胸部 X 線写真では photographic negative の像を呈していた。

症状が重篤であり，CEP を疑ってただちにプレドニゾン30 mg/日から投与開始し，19日目に TBLB を施行した。TBLB 施行時にはすでに陰影は消失しており，末梢血白血球数15,700/ μ l，好酸球0.5%であった。得られた肺組織では，特記すべき所見を認めず，好酸球の浸潤もなかった(図6)。

Ⅲ. 考 察

CEP の肺組織所見の特徴は中等度以上の白血球浸潤が間質や，small air space にみられ，この白血球の大部分を成熟した好酸球が占め，マクロファージ，組織球，リンパ球，形質細胞もみられることである。時に mild angitis やサルコイド様肉芽腫を認めることがある。発症から1カ月以上経過した症例では，線維芽細胞の出現や線維増生もみられる。CEP は，特徴的な胸部 X 線所見，末梢血の好酸球増多およびその臨床経過からも診断が可能であるが，胸部 X 線写真上で陰影を認めず，TBLB で診断された症例も報告⁵⁻⁸⁾されている。CEP 症例で胸部異常陰影がみられない場合には，未治療だが陰影が出現していない場合と，ステロイドなどの治療

により陰影が消失した場合がある。両者の差は，前者では組織中に明らかな好酸球浸潤を認めるが，後者では好酸球浸潤が明らかでないことであり，TBLB はそれらの症例の診断にも有用と考えられる。

CEP はステロイド治療によって急速に病態が改善する疾患であり，TBLB による組織検査で確定診断がつくか否かにはステロイド投与の有無が大きく関係する。今回のわれわれの検討では，ステロイド投与前に TBLB を施行していれば明らかな組織所見が得られており，すでにステロイドが投与されている場合でも，投与後9日目以内の症例では4例中3例(75%)に CEP を肯定できる組織所見が得られた。ただし，ステロイド投与開始後3日目であっても，大量投与した症例では好酸球の浸潤がみられなかった。

ステロイド投与後に TBLB を行った症例の肺組織所見では，未治療の症例に比較して好酸球浸潤がはっきりしない反面，組織球比率の増加傾向が認められている。TBLB と BAL を同時期に施行した症例の検討では，BALF 中好酸球比率と組織中好酸球が必ずしも一致せず，BALF 中のみ好酸球増多が残っている例がみられた。

その理由として，1例ではステロイド中止後に検査を施行しており，再び気道粘膜に好酸球が増加しはじめていたことが考えられる。他の1例では喘息を合併していたため，その影響で BALF 中に好酸球の増加が認められた可能性と，TBLB と BAL の施行部位の違いが考えられる。

TBLB は BAL と比較すると検査範囲が限局しており，採取した部位以外では好酸球浸潤が残っている可能性も否定できない。

TBLB で CEP と診断できる妥当な組織所見が得られるかどうかということには，胸部 X 線所見との関連性も重要である。前述⁵⁻⁸⁾のように，胸部 X 線上で異常所見がみられずに CEP と診断された例の報告もみられるが，それらは極めて特異的な症例であり，胸部 X 線上異常のある時期をとらえられなかったのか，X 線所見の出現する前であったのか，あるいは CEP 以外の疾患でなかったかなどの疑問が残る。

われわれの検討では、胸部 X 線上で明らかな陰影が残っているかどうか、CEP の組織所見が得られるか否かに大きく影響しており、ステロイド投与により末梢血の好酸球数が正常化しても、胸部 X 線所見上で陰影がはっきりしている時期であれば、CEP の組織所見を TBLB により得ることができた。胸部 X 線上で移動性陰影あるいは特徴的な末梢性浸潤陰影 (photographic negative) を呈する症例では、CEP と BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) の鑑別も必要であり、その点でも TBLB は有用であると考えられる。BOOP でも、移動性陰影あるいは photographic negative な陰影を呈する症例が報告されている^{9,10)}。

CEP と BOOP の鑑別について川添ら¹¹⁾は、末梢気道内有核細胞分画の好酸球比率が、BOOP では 5 % 以内であり、CEP では 5 % 以上であると報告している。しかし、われわれの経験した症例では、組織上 BOOP と鑑別困難な症例はみられなかった。CEP と BOOP の関連性、とくに BOOP という診断に対する批判もみられており¹²⁾、それらの面からも今後 CEP および BOOP と考えられる症例の TBLB 所見を比較検討していきたいと考える。

IV. ま と め

臨床的に慢性好酸球性肺炎が疑われ、組織診を得るために TBLB を施行する場合は、ステロイド投与前に行うことが好ましい。やむをえずステロイド投与した場合には、プレドニゾン換算で 1 日 30 mg で治療し、投与開始後 9 日以内に胸部 X 線上陰影がなお残存している状態で TBLB を行えば、Carrington らが提唱した慢性好酸球性肺炎の組織像に一致した所見が得られ、有効な検査法と考えられる。

文 献

- 1) Carrington, C.B., Addington, W.W., Goff, A. M., et al.: Chronic eosinophilic pneumonia. N. Engl. J. Med., 280 : 787-798, 1969.
- 2) Reeder, W.H., and Goodrich, B.E.: Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). Ann. Intern. Med., 36 : 1217-1240, 1952.
- 3) Crofton, J.W., Livingstone, J.L., Oswald, N.C., et al.: Pulmonary eosinophilia. Thorax, 7 : 1-35, 1952.
- 4) Pesci, A., Bertorelli, G., Manganell, P., et al.: Bronchoalveolar lavage in Chronic eosinophilic pneumonia. Respiration, 54 : 16-22, 1988.
- 5) Epler, G.R., McCloud, T.C., Gaensler, E.A., et al.: Normal chest roentgenogram in chronic diffuse infiltrative lung disease. N. Engl. J. Med., 298 : 934-939, 1978.
- 6) Dejaegher, P., Derveaux, L., Dubois, P., et al.: Pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates. Chest, 84 : 637-638, 1983.
- 7) 本島新司, 福田 健, 牧野莊平: 胸部 X 線上陰影のない chronic eosinophilic pneumonia と考えられた 1 例. 呼吸, 2 : 419-422, 1983.
- 8) 中野義隆, 高松健次, 宮本 修・他: 胸部レントゲン写真において異常影の認められなかった慢性好酸球性肺炎の 1 例. 日胸, 44 : 860-865, 1985.
- 9) 松島敏春, 原 宏紀, 莊田恭聖・他: 移動性, 出沒性浸潤影をきたした症例の臨牀的, 組織学的検討. 日胸疾患, 20 : 755-761, 1982.
- 10) Barter, T., Irwin, R.S., Nash, G., et al.: Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. Arch. Intern. Med., 149 : 273-279, 1989.
- 11) 川添隆司, 藤村直樹, 北市正則・他: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) と好酸球性肺炎の病理組織学的検討. 日胸疾患誌, 26 (増刊号) : 132, 1988.
- 12) 北川正信: 器質性肺炎—好酸球肺炎の新しい見方と BOOP 批判—. 呼と循, 37 : 387-394, 1989.