炎症性メディエーターから考察した 閉塞性細気管支炎が疑われた一幼児例

小野 三佳, 吉原 重美, 福田 典正, 山田 裕美
阿部 利夫, 平尾 準一, 有阪 治
(獨協医科大学小児科)

要旨: 症例は一歳男児。肺炎・気管支喘息重積発作による呼吸不全として集中治療を施行し、その後の臨床経過と胸部CT所見から閉塞性細気管支炎(BO)が疑われた。その患児の急性期における、末梢血・痰中炎症性メディエーターを検討した。TH₂サイトカインの上昇は認めず、ECPは痰中で末梢血より高濃度に上昇し、急性期の好酸球・肥満細胞の関与が示唆された。また同時期のフェリチン、TNF- α は高値を示し、IL-8、エラスターゼは末梢血、痰中で高濃度に上昇しており、活性化好中球の積極的な病態への関与が示唆された。KL-6、vWFの高値は病変が肺胞実質や間質、肺血管内皮に及び、急性肺傷害と類似した病態であったことを示唆した。喀痰からVEGF、FGF等の成長因子が検出された。これらより、本症例の発症あるいは増悪に、好中球性炎症を中心とした、種々の炎症性メディエーターが関与していると考えられた。

Inflammatory mediators in a child diagnosed with bronchiolitis obliterans

Mika Ono, Shigemi Yoshihara, Norimasa Fukuda, Yumi Yamada
Toshio Abe, Junichi Hirao, Osamu Arisaka
(Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan)

Abstract: We report a case of 1-year-6-month-old boy with post-infectious bronchiolitis obliterans (BO) diagnosed on the basis of his clinical course and a CT examination of his chest. Measurements of the concentrations of some inflammatory mediators in serum and sputum revealed that the IL-8 and elastase concentrations were elevated in both. The sputum ECP concentration was high, but the serum ECP level was not. The sputum VEGF and FGF levels were elevated. Since the serum KL-6 and vWF levels were high, this condition was very similar to acute lung injury. The serum level of KL-6 has remained high, suggesting that the serum KL-6 level is an important index for follow-up of BO. Neutrophil inflammation appears to play a major part in the pathogenesis of BO.

(JJPP 2003 : 14 : 161-167)

Key word: 閉塞性細気管支炎, 呼吸器感染, 炎症性メディエーター, KL-6, 幼児

はじめに

近年, 移植の背景を持たない小児期の閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans: BO) の報告が散見されているが, その炎症・増悪の機序に関する検討は少ない^{1,2,3,4)}。我々は高度の喘鳴を伴う急性呼吸不全を呈し, 臨床所見およびCT所見よりBOと臨床的に診断した症例を経験した。その患児の急性期における, 末梢血及び挿管後の痰中炎症性メディエーターを測定し, 検討した。

症 例

症例: 1歳6ヶ月男児

主訴: 喘鳴, 呼吸困難

家族歴: 母親, 姉, 母方の祖母: 気管支喘息

現病歴: 生後3ヶ月頃よりしばしば呼吸性喘鳴を認め, 近医で気管支喘息と診断されていた。気管支肺炎(起因菌などの詳細は不明である。), 喘息発作にて3回の入院歴があった。徐放性テオフィリン薬やDSCGとサルブタモールの定時吸入などで加療されていたが, 喘鳴は頻回に聴取されていた。

平成13年6月16日, 40℃の発熱および咳嗽が出現したため近医受診。翌日, 重症肺炎および気管支喘息大発作の診断で入院加療となった。呼吸困難とSpO₂低値(89%; room air)を認め, 酸素投与, イソプロテレノール少量持続吸入, アミノフィリン, ステロイド, 抗生剤の静

脈内投与にて加療されたが, 低酸素血症の増悪(SpO₂ 88%; FiO₂ 0.4), 高炭酸ガス血症(PCO₂ 54mmHg), 活動性の低下, 発汗過多を認め, 入院4日目に集中管理を目的とし, 当院に紹介入院となった。

入院時現症: 体温38.2℃。心拍数200/分。呼吸数72/分。興奮, 不穏状態で, 発汗過多, 口唇チアノーゼを認めた。呼吸は著明に延長し, 肩呼吸, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸を認めた。聴診上, 呼吸音は著しく減弱し, wheeze, coarse crackleを聴取した。SpO₂はroom airで81%であった。

入院時検査所見: 血液ガス分析では, PCO₂ 46 mmHgで, PO₂ 57 mmHgと低酸素血症を認めた[RI (respiratory index: PO₂/FiO₂) 96]。生化学所見ではLDHが1716 U/lと著明な上昇を認め, CRPは来院時, 1.9 mg/dlだったが前医入院時は12.2 mg/dlと強陽性で, これは肺炎に起因すると考えた。入院時に施行した鼻咽腔培養ではBranhamella catarrhalisが検出された。マイコプラズマ抗体(PHA)は80倍であったが, その後の経過より診断には至らなかった。他のウイルス検索はしていない。テオフィリンは有効血中濃度であった(表1)。胸部単純X線写真では, 両肺側のair trapping, 両肺野に粒状影, peribronchial cuffingを認めた。

入院後経過: O₂投与, イソプロテレノール大量持続吸入, プロタノール持続点滴, メチルブ

表1 入院時検査所見

血液ガス		生化学			
pH	7.437	AST	37 U/l	IgG	1200 mg/dl
PCO ₂	45.8mmHg	ALT	9 U/l	IgA	119 mg/dl
PO ₂	57.3mmHg	LDH	1716 U/l	IgM	489 mg/dl
BE	5.4mmol/l	TP	6.4 g/dl	IgE	107 U/ml
HCO ₃	30.2mmol/l	Alb	3.3 g/dl	RAST	全て陰性
		BUN	3 mg/dl	テオフィリン血中濃度	
血算		Na	134 mEq/l		12.9 μg/ml
WBC	9100/μl	K	4.4 mEq/l		
RBC	4.69 × 10 ¹² /l	Cl	94 mEq/l	血清KL6	554 U/ml
Hb	12.0 g/dl	Cr	0.2 mg/dl	血清ECP	19.4 μg/l
Hct	37.3%	Glu	132 mg/dl	α1アンチトリプシン	
Plt	28.0 × 10 ⁴ /μl	CRP	1.9 mg/dl		135mg/dl
		(前医受診時			
		12.2 mg/dl)			

レドニゾロン(mPSL)パルス療法などを施行したが、低酸素血症およびRIの改善は得られず、気管内挿管後、集中治療室にてイソフルレン吸入麻酔療法を開始した。人工呼吸管理は、ドルミカムによる sedation 下で PCV (Pressure control ventilation) [初期設定: FiO_2 1.0, 最大吸気圧 25 mmHg, PEEP 3 mmHg, RR 30/min] で行った。吸引時に、しばしば spasm によると思われる SpO_2 の低下を認めた。無気肺形成予防のため体位ドレナージを施行した。抜管前に胸部ヘリカルCTを撮影したところ、全体的な肺気腫様の变化と気管支壁の肥厚、右中葉から下葉に亜区域性の無気肺像を認めた。人工換気二日後には呼吸不全は軽快し、抜管できた。抜管後イソプロテレノール, mPSL を漸減できたが、呼気性喘鳴は残存し、room air での SpO_2 は90%前後であり、安静時における軽度の鼻翼呼吸、歩行時の呼吸困難を認めたため、低濃度の酸素(経鼻0.5~1.0 l

/min)を使用した(図1)。酸素未使用時と比べて、使用時の SpO_2 は95%以上で呼吸数、脈拍数の低下、活動性の改善を認めた。 PCO_2 は40 mmHg前後で安定しており、酸素使用による聴診上の変化は認めなかった。

患児の急性期における、末梢血中の炎症性メディエーター(表2)を測定したところ、IL(interleukin)-4 [基準値: <30 pg/ml], IL-5 [≤ 10 pg/ml], IL-13 [62.5 pg/ml>] などの TH_2 サイトカインの上昇は認めず、同時期のフェリチン [27~320 ng/ml], IL-8 [≤ 8.0 pg/ml], エラスターゼ [16~54 $\mu\text{g/l}$], KL-6 [< 250 U/ml], vWF(von Willbrand factor) [60~120%] は高値を呈した。

一方、患児の挿管後の痰中炎症性メディエーター(表3)では、ECP(eosinophil cationic protein) [基準値: <14.7 $\mu\text{g/l}$, 測定法: FEIA 法], IL-8 [<10.0 pg/ml], エラスターゼ [21.6~71.4 pg/ml, ラテックス凝集法] は、上

図1 入院後経過

昇していた。また, VEGF (vascular endothelial growth factor) [≤ 38.3 pg/ml, EIA法], FGF (fibroblast growth factor) [< 20.0 pg/ml, EIA法] といった成長因子が検出された。

β_2 刺激剤に対する低反応, 高容量のステロイド使用にも拘らず遷延する喘鳴より, 喘息以外の疾患を考慮し, 再度, 胸部ヘリカル CT を施行した。1歳9ヶ月時 (入院3ヶ月後) に施行した胸部ヘリカル CT で, いわゆる “mosaic perfusion”, 気管支壁の肥厚, 気管支拡張像を

認め, 画像より BO と考えた (図2)。胸部単純 X 線写真では, air trapping の残存 (入院時よりは改善), 両肺野の粒状影を認めた。

その後, 症状安定したため, 気管支喘息重症持続型に準じた長期管理薬 (プラナルカスト, RTC, DSCG+サルブタモール定時吸入, 吸入ステロイド) と抗コリン剤吸入, 在宅酸素療法等にて2歳時に退院し, 外来での経過観察となった (図1)。

現在, 退院後ほぼ一年を経過したが, 慢性的に喘鳴 (呼気時>吸気時) を聴取するも, 肩呼

表2 末梢血中の炎症性メディエーター

ECP 428 μg/l	VEGF 2190pg/ml
(基準値; <14.7 μ g/l)	(≤ 38.3 pg/ml)
顆粒球エラスターゼ	TNF-α 383pg/ml
5960 μg/l	(1.5~12.0pg/ml)
(21.6~71.4 μ g/l)	TGF-β1 2.37ng/ml
IL-5 <156pg/ml	(0.89~1.80ng/ml)
(<7.8 pg/ml)	IFN-γ < 31.2pg/ml
IL-8 44000pg/ml	(≤ 20.6 pg/ml)
(<10.0 pg/ml)	FGF 141pg/ml
IL-10 49.1pg/ml	(<20.0 pg/ml)
(≤ 7.05 pg/ml)	

6月21日測定

表3 痰中の炎症性メディエーター

	KL-6 (U/ml) [基準値: <250]	顆粒球エラスターゼ (μ g/l) [16~54]	フェリチン (ng/ml) [27~320]	ECP (μ g/l) [≤ 8.8]	vWF (%) [60~120]	IL-4 (pg/ml) [30>]	IL-5 (pg/ml) [≤ 10]	IL-8 (pg/ml) [≤ 8.0]	IL-13 (pg/ml) [60>]
6/18	439	1760	160	18.2	240	9.3	5.0>	24.3	62.5>
6/20	437	1880	460	19.4	219	14.6	5.0>	56.4	62.5>
7/2	561	359	88	5.3	103	10.0	5.0>	91.4	62.5>

吸, 陥没呼吸は認めない。今日まで, 上気道感染時の呼吸器症状の悪化を4~5回認めたが, 入院に至ったのは1回のみである。入院中は気管支喘息急性発作に準じ, mPSL 静注, イソプロテレノール少量持続吸入等の治療を行った。なお在宅酸素は, 感染による SpO_2 低下(<95%)の際, 経鼻 O_2 0.25~0.5 l/minを使用

した(使用後 $SpO_2 > 97\%$)が, 最近の半年以内の使用はない。現在, 精神運動発達遅延は認めない。急性期から現在に至るまで, KL-6は高値を示している(図3)。また, フォローアップのために施行した胸部単純X線写真, 胸部ヘリカルCTの所見に大きな変化を認めていない。

図2 胸部ヘリカルCT
いわゆる“mosaic perfusion”を呈している。

図3 KL-6の推移

考 察

BO は細気管支を病変の中心とする炎症性疾患で、確定診断は病理学的検討によるものとされているが、小児特に乳幼児では、侵襲性が高く臨床の場では困難である^{1,5,6)}。近年は、胸部画像診断技術の向上に伴い⁷⁾、疑い例としてではあるが、特徴的な画像所見と臨床経過からの症例報告も多数認められている^{2,3,4)}。本症例も、病理学的検討は施行しておらず、確定診断には至らないが、臨床経過と胸部CT所見よりBOが強く疑われた。

BOの発症原因として、移植の他に化学物質(二酸化硫黄やアンモニアなど)、膠原病、呼吸器感染(細菌、マイコプラズマ、RSウイルス、アデノウイルスなど)が知られている⁶⁾。患児は、乳児期早期より喘鳴をくり返し、気管支喘息と診断され加療されており、また下気道感染もくり返していた。これらの背景から、本症例のBO発症の時期を推測することは難しい。さらに、気管支喘息とBOの両方が存在しているのか、BO単独の病態かを断定することも困難である。また、適切な人工換気の導入および換気条件が、その予後に影響することは周知の事実であり⁸⁾、本症例においても、当院紹介後、速やかかつ適切に対応できたと考えているが、それ以前の状態が十分に把握できず、最善のタイミングだったかどうかの疑問は残るであろう。

近年、種々の呼吸器疾患において、炎症性メディエーターによる検討がなされ、病態解明に寄与している^{9,10,11)}。BOに関しては、移植後のメディエーターを検討した例は存在するが^{12,13,14,15,16)}、本症例のように移植の背景を持たない小児での報告はない。

今回、我々は患児の急性期における血中および痰中の炎症メディエーターを検討し、いくつかの事実を得た。末梢血中のIL-4、IL-5、IL-13などのTH₂サイトカインの上昇は認めないが、同時期のフェリチンは高値で、IL-8、エラスターゼは高濃度に上昇していた。このことより、本症例における、活性化好中球の積極的な病態への関与が示唆された。また、KL-6、vWF、TNF- α の高値は病変が肺胞実質や間質、

肺血管内皮に及び、急性肺傷害(ALI: acute lung injury)のメディエーター^{9,11,17)}と類似した病態であることが推察された。さらにKL-6¹⁸⁾は、急性期から現在に至るまで高値を示し、間質性の変化が持続していることを示した。当院入院前のデータがないため確定的なことは言えないが、KL-6が、BOの症状安定期の客観的な活動性の指標となる可能性も含め、興味深い結果となった。

一方、痰中では、ECPは上昇し、急性期の好酸球・肥満細胞の関与が示唆されたが、IL-5の上昇は認めなかった。IL-8、エラスターゼは、痰中でも高濃度に上昇しており、活性化好中球の関与を裏付けた。また、VEGF、FGF等の成長因子は血管内皮細胞の増殖や血管新生、透過性亢進の作用を持つことが知られており¹⁹⁾、本症例においても、傷害後の修復・増殖に作用していると考えられた。

以上の結果より考察すると、気管支喘息においても好中球性の炎症が関与するといわれているが^{20,21)}、KL-6が増加する例は報告されていないことから、本症例が喘息とBOの合併と仮定した場合、この急性呼吸不全の主病態は、好中球性炎症によるBOと考えられる。一方、本症例をBO単独と考えた場合、発症あるいは増悪に、好酸球性炎症を含む種々の炎症性メディエーターが関与している可能性が考えられ、その中でも特に好中球性炎症の関与が強いと考えられる。どちらの仮定においても、BOの病態の中心は好中球性炎症であることが示唆された。移植後のBOの報告では、BAL中の好中球、IL-8、IL-6、VEGF等は増加を示し^{12,13,14,15,16)}、本症例の結果と合致している。移植の背景を持たないBOと、移植後のBOとの発症メカニズムの相違は明らかにされていないが、今回の結果から、どちらも好中球性炎症が中心的な役割を担っている可能性が示唆された。

小児医療の現場で、BOは決して頻度の高い疾患ではない。胸部単純X線写真では、hyperlucency, collapse, peribronchial thickeningなど非特異的な所見を呈することが多く²²⁾、見過ごされがちである。しかし、重症喘息と考えられている小児例の中には、BOが含まれている可能性も十分に考えられ、喘鳴の遷延や、喘

息の治療に抵抗性を示す場合は、BO を念頭に置き CT を施行すべきであると考ええる。近年の画像診断の進歩により、BO を強く疑う症例も増え、本症の病態解明も進むであろう。しかし現段階で、移植の背景を持たない BO と考えられる例での炎症性メディエーターによる検討の報告はない。今回の報告は、確定診断には至っておらず、“疑い例”ではあるが、今後の BO 周辺疾患の病態解明の緒になればと考える。

文 献

- 1) 山中 晃, 前田正博, 山本隆一: 慢性閉塞性細気管支炎 Bronchobronchiolitis obliterans を含む. 日本胸部臨床 45: 539-554, 1984.
- 2) 小山晴美, 望月博之, 森川昭廣, 他: 超高速 CT 所見からマイコプラズマ肺炎後の閉塞性細気管支炎の可能性が考えられた 1 症例. 日本小児科学会雑誌 100: 1913-1917, 1996.
- 3) 井上壽茂, 福田優子, 豊島協一郎, 他: 呼吸器感染に続発した閉塞性細気管支炎と思われる 1 小児例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 12: 31-34, 2001.
- 4) 宇加江進, 大柳玲嬉, 久保憲昭, 他: CT 所見により肺炎後の閉塞性細気管支炎の可能性が考えられた 1 例. 臨床小児医学 48: 17-20, 2000.
- 5) 横井豊治, 橋本克訓, 蛇沢 晶, 他: 閉塞性細気管支炎. 病理と臨床 20: 904-909, 2002.
- 6) Hardy, K. A., Schidlow, D. V., Zaeri, N.: Obliterative bronchiolitis in children. Chest 93: 460-466, 1988.
- 7) 酒井文和, 藤村香織, 木村文子, 他: 細気管支炎の画像診断 細気管支炎と間質性肺炎の接点をめぐって. 呼吸と循環 50: 469-474, 2002.
- 8) Marro, G. A.: Innovative practices of ventilatory support with pediatric patients. Pediatr Crit Care Med 4: 8-20, 2003.
- 9) 滝沢 始: 慢性閉塞性肺疾患 炎症細胞とサイトカイン. 現代医療 34: 2166-2171, 2002.
- 10) 堤 裕幸: 小児ウイルス性呼吸器感染症における粘膜免疫, 特に respiratory syncytial virus (RS ウイルス) 感染症について. 日本化学療法学会雑誌 49: 213-217, 2001.
- 11) 村田厚夫, 井上哲也, 富田康彦, 他: ALI/ARDS の発症因子 サイトカイン. 現代医療 34: 1978-1985, 2002.
- 12) Magnan, A., Mege, J. L., Noirclerc, M., et al: Balance between alveolar macrophage IL-6 and TGF- β in lung-transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 153: 1431-1436, 1996.
- 13) Zheng, L., Walters, E. H., Snell, G. I., et al: Airway neutrophilia in stable and bronchiolitis obliterans syndrome patients following lung transplantation. Thorax 55: 53-59, 2000.
- 14) Scholma, J., Slebos, D. J., Postma, D. S., et al: Eosinophilic granulocytes and interleukin-6 level in bronchoalveolar lavage fluid are associated with the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 162: 2221-2225, 2000.
- 15) Elssner, A., Jaumann, F., Vogelmeier, C., et al: Elevated levels of interleukin -8 and transforming growth factor -beta in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchiolitis obliterans syndrome. Transplantation 70: 362-367, 2000.
- 16) Lu, K. C., Jaramillo, A., Mohanakumar, T., et al: Interleukin-6 and interferon- γ gene polymorphisms in the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation 74: 1297-1302, 2002.
- 17) Rubin, D. B., Wiener, J. P., Matthay, M. A., et al: Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. J Clin Invest 86: 474-480, 1990.
- 18) 高瀬真人, 今井丈英, 向後俊昭: 正常新生児および非呼吸器疾患小児における血清KL-6 値. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 10: 99-104, 1999.
- 19) 森 雅秀, 林 清二: 呼吸器におけるサイトカイン・増殖因子. 日本胸部臨床 60: S213-217, 2001.
- 20) Norzila, M. Z., Fakes, K., Gibson P. G.: Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 161: 769-774, 2000.
- 21) Yoshihara, S., Yamada, Y., Arisaka, O.: Airway inflammation and epithelial damage in childhood asthma. Current Advances in Pediatric Asthma and Other Allergic Disease, Edited Morikawa A., Jomo Newspaper Co., Ltd.: pp45-48, 2002.
- 22) Chang A. B., Masel J. P., Masters B.: Post-Infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. Pediatr Radiol 28: 23-29, 1998.