

[症 例]

4年後に再発し確定診断に至った慢性好酸球性肺炎の一例

A case report: Chronic eosinophilic pneumonia diagnosed by relapse occurred 4 years following the initial episode.

種井実佳¹⁾，福家 聡¹⁾，金谷 穰¹⁾，大原克仁¹⁾，荻 喬博¹⁾，小島哲弥¹⁾，斎藤拓志¹⁾，
磯部 宏¹⁾，桑原博昭²⁾，鈴木 昭³⁾，深澤雄一郎³⁾，西浦洋一¹⁾

Mika Tanei, Satoshi Fuke, Minoru Kanaya, Yoshihito Ohara, Takahiro Ogi, Tetsuya Kojima,
Hiroshi Saito, Hiroshi Isobe, Hiroaki Kuwahara, Akira Suzuki, Yuichiro Fukazawa, Youichi Nishiura

- 1) KKR札幌医療センター 呼吸器科 Department of Pulmonary Medicine, KKR Sapporo Medical Center
2) KKR札幌医療センター 外科 Department of Surgery, KKR Sapporo Medical Center
3) KKR札幌医療センター 病理診断科 Department of Diagnostic Pathology, KKR Sapporo Medical Center

はじめに

好酸球性肺炎 (Eosinophilic pneumonia: EP) は主に急性、慢性、単純性に分類される。慢性好酸球性肺炎 (Chronic eosinophilic pneumonia: CEP) は呼吸困難、体重減少、数か月～数年持続する発熱をきたし、胸部X線で末梢側優位の浸潤影を呈する特徴がある¹⁾ が、症状と画像所見からは確定診断が困難な症例も多い²⁾。

抗菌薬での治療に反応しない肺炎様病変では本疾患も含め鑑別診断を行う必要がある。今回、4年を経て再発した慢性好酸球性肺炎の一例を経験したので報告する。

症例

33歳女性。乾性咳嗽を主訴に前医より紹介。2005年に他院にて慢性肺炎 (詳細不明) の診断のもとステロイド治療を受けた既往がある。2008年12月下旬より軽度の乾性咳嗽が出現し徐々に悪化した。2009年1月中旬に発熱を認め、前医を受診し細菌性肺炎としてLevofloxacin (LVFX) が投与されたが改善せず、精査加療目的に当科へ紹介入院となった。既往歴は4年前の肺炎の他、特記事項なし。家族歴は姉に気管支喘息がある。喫煙歴は1日10本を18～33歳 (現在) まで15年間。アレルギー歴、吸入歴はない。入院時、意識清明、体温36.8℃、血圧98/51mmHg、脈拍73回/分、SpO₂ 97% (room air)、聴診上、ラ音を聴取しなかった。

血液検査では、白血球数6700/mm³、好酸球 14%、LDH 265 IU/l、CRP 3.53 mg/dlと上昇していた。寒冷

凝集反応 64倍未満、マイコプラズマ抗体 80倍、クラミジアニューモニエIgM、IgGは正常範囲内であった。百日咳抗体 東浜株 40倍、山口株 320倍、ANA 40倍。間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6 196 U/ml、SP-A 45.9 ng/mlは正常範囲内、SP-D 124.0 ng/mlと軽度上昇していた。

胸部X線では、右上肺野で上大静脈とシルエットサイン陰性の浸潤影、左上中肺野中枢よりに浸潤影を認めた (図1)。胸部CTでは両側上葉、中葉、舌区に非区域性の浸潤影を認め比較的末梢性に分布していた

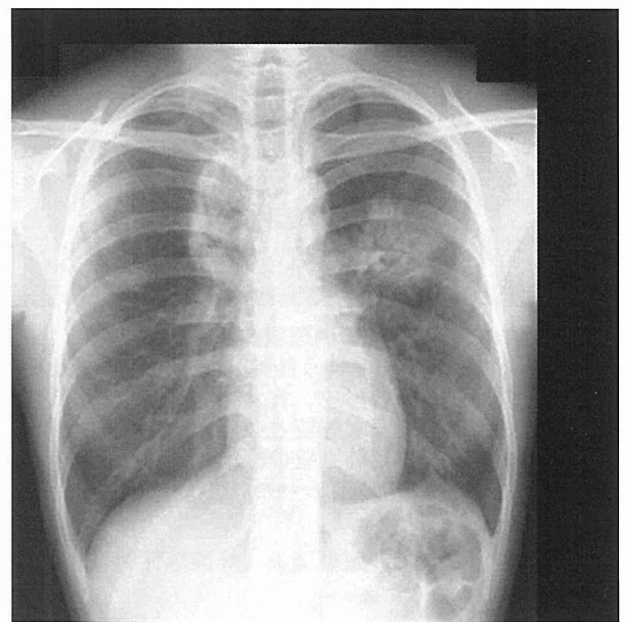


図1：胸部X線 (入院1日目)

当科入院時。両上肺野末梢側に浸潤影、右上肺野では上大静脈とシルエットサイン陰性の浸潤影を認める。

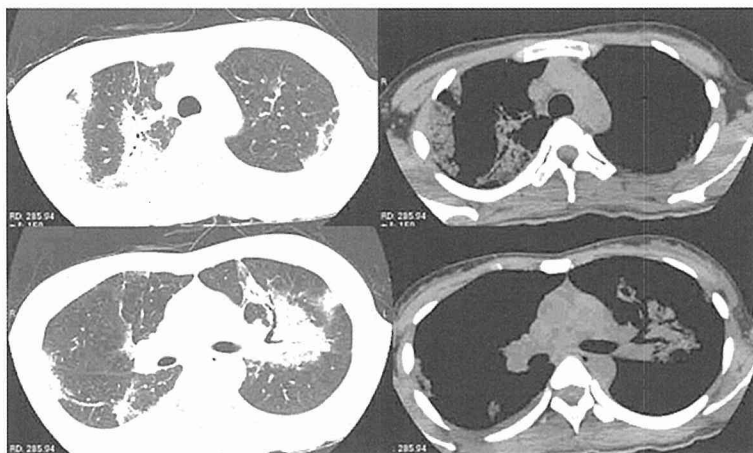


図2：胸部CT（入院7日目）

両側上葉、中葉、舌区に非区域性の浸潤影を認めた。分布は一部中心性の部分も見られるが比較的末梢性優位であった。

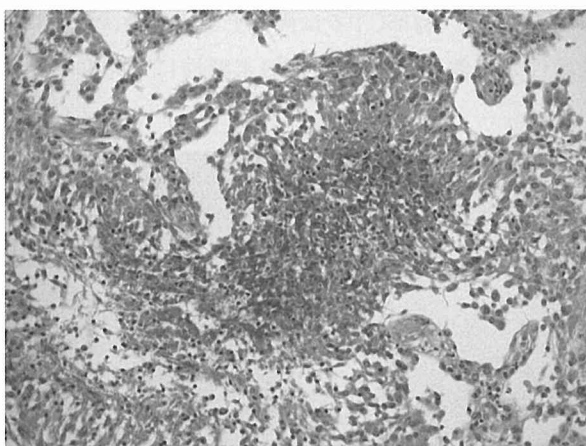
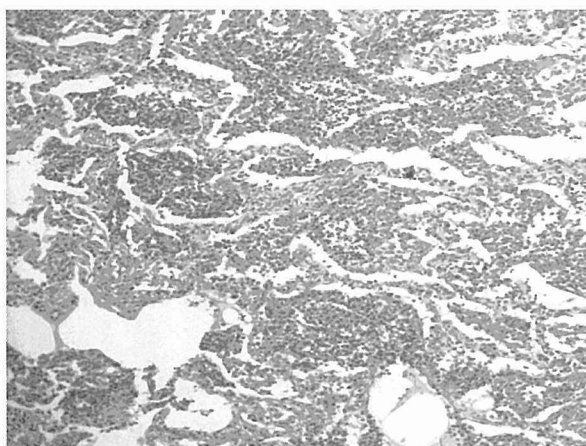


図3：VATS肺生検検体の病理組織像

フィブリン析出を伴う肺胞腔内への好酸球浸潤、好酸球性膿瘍の形成、貪食マクロファージや多核細胞の不均一な貯留といった急性期の反応を認める。一方で肺胞壁の線維化、肥厚といった慢性炎症性変化も見られた。

(図2)。鑑別として非定型肺炎、好酸球性肺炎、器質化肺炎が考えられた。

入院後より非定型肺炎の可能性を考慮しCeftriaxone (CTRX) とMinomycin (MINO) の投与を開始した。入院後2日目に気管支鏡検査を施行し、左B3より気管

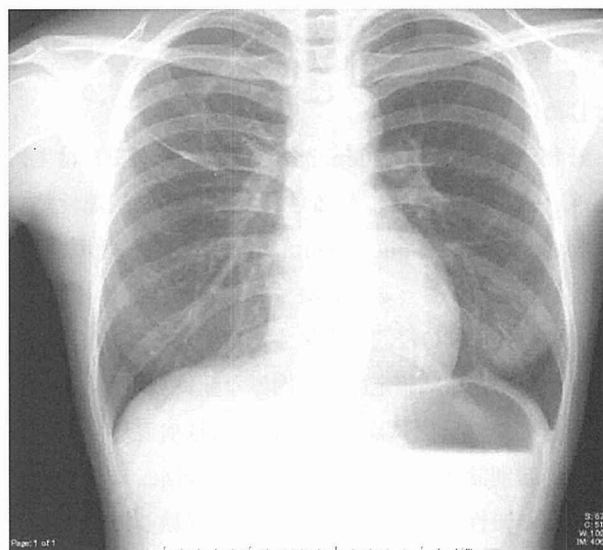


図4：ステロイド投与3日後の胸部X線

入院時に見られた両側上中肺野の陰影がステロイド投与後3日目にはほぼ消失している。

支肺胞洗浄 (Broncho alveolar lavage: BAL) を行った。回収率は80%、BAL液中の細胞分画は、肺胞マクロファージ98.0%、好酸球は2.0%であった。BAL液中の好酸球数が40%以上の場合、好酸球性肺炎が強く示唆されるが、2.0%と増加は見られず確定診断には至らなかった。入院6日目の胸部X線で陰影が増大し咳嗽が悪化、入院7日目に38.0℃の発熱を認めた。確定診断目的に入院9日目に胸腔鏡下肺生検を施行した。病理組織学所見では急性期の反応としてフィブリン析出を伴う肺胞腔内への好酸球浸潤を認め、一部で好酸球性膿瘍を形成し貪食マクロファージや多核細胞の不均一な貯留を認めた。一方で肺胞壁の線維化、肥厚といった慢性炎症性変化も見られた (図3)。好酸球性肺炎の慢性期の病変に急性期の反応が混在した所見と考えられた。

以上より慢性好酸球性肺炎と診断し、入院14日目よりプレドニゾロン40mgを1週間、30mgで2週間とし以降2週間毎に5mgずつ減量とした。投与開始後、咳嗽は軽快、胸部X線上の陰影も消退し、以降再発なく外来通院中である(図4)。

考察

33歳の健常女性が数日前より持続する咳嗽、発熱を来とし、胸部レントゲンで肺野に異常陰影を認めたことから、まず呼吸器感染症を疑い抗菌薬を投与した。抗菌薬使用のガイドラインによると、効果判定は3～5日後までに行い、肺炎は7～10日間治療を行うことが目安とされている³⁾。本症例では、難治性肺炎の可能性を考慮して14日間抗菌薬を投与したが効果なく、感染症以外の鑑別が必要と考えられた。本症例の場合、鑑別疾患として一般抗菌薬無効の微生物、あるいは薬剤性肺炎、器質化肺炎、慢性または急性好酸球性肺炎などのびまん性肺疾患が考えられた。このうち経過より薬剤の可能性は否定的であった。画像上は、肺区域と無関係な浸潤影で、その分布は末梢優位、上葉優位であり陰影の移動が高頻度に認められるという慢性好酸球性肺炎の特徴的画像所見⁴⁾にほぼ合致していた。しかし画像からは器質化肺炎との鑑別が困難な場合もある。また経過が2週間と亜急性であり急性好酸性肺炎

の可能性も残った。以上の疾患を鑑別するに当たり表1にその鑑別点を示した²⁾。本症例では、発症は潜行性で、症状は咳嗽、発熱、呼吸困難を呈し、末梢血好酸球は14%と上昇していたこと、胸部画像上両側性で末梢側優位の浸潤影、病理組織所見では間質、気腔への好酸球浸潤を認めたこと、抗菌薬投与で改善は見られず、ステロイドに著効するも前回の再発が疑われたことから、慢性好酸球性肺炎と判断した。

現在、慢性好酸球性肺炎の診断基準として定まったものはなく、Carringtonらが提唱した基準⁵⁾では、原因不明、長期にわたる呼吸器症状、末梢肺優位の浸潤影、肺組織への著明な好酸球浸潤、ステロイド薬への良好な反応、高頻度の再発とされており、これらをすべて満たさなくても概ね合致する臨床経過をとる症例では慢性好酸球性肺炎と扱うことが多い⁶⁾。このうち肺生検による病理組織標本で肺組織への好酸球浸潤を示すことが最も直接的な方法である⁷⁾。その他、BAL液中の好酸球が40%以上の場合慢性好酸球性肺炎が強く示唆されることが知られている^{8) 9) 10)}。末梢血の好酸球数1000～1500/mm³以上で典型的な画像所見を示す場合も慢性好酸球性肺炎を疑うが⁹⁾、血液中の好酸球数が上昇しないケースもあり^{7) 9)}、感度は低いと考えられる。本症例ではBALでは基準を満たさず、最終的に病理組織学的所見により慢性好酸球性肺炎の診断に至った。

慢性好酸球性肺炎に対する明確な治療ガイドラインはないが、経口プレドニゾロン40～60mg/day (0.5～1.0mg/kg/day) で開始し、臨床症状、胸部影が完全に消退してから更に2週間同用量で続け、その後50% (20～30mg/day) に減量し更に8週間継続する治療法が推奨されている^{10) 11)}。

慢性好酸球性肺炎では、ステロイド減量中または投与中止後に再発する確率が高く、一般的に再発例は50%以上に及ぶことが知られている。再発時期は初回発症の数ヶ月から数年後が多いが、その分布は様々で10年後の再発例も報告されている¹³⁾。再発予防のために少なくとも3ヵ月間、通常6～9ヵ月間の治療の継続が必要である¹⁰⁾。治療を終了する際には、経過を見ながら4週毎に5mgずつプレドニゾロンを漸減していくことが勧められているが¹⁰⁾、再発のない状態を維持するために15mg/dayかそれ以上のプレドニゾロンが必要な場合も少なくない²⁾。再発の際にはプレドニゾロンを初期量に増量し治療を再開・継続する¹⁰⁾。

一方で再発は治療の失敗や予後の悪化を意味するわ

表1 慢性好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、特発性器質化肺炎の鑑別点²⁾

	慢性好酸球性肺炎	急性好酸球性肺炎	特発性器質化肺炎
発症	慢性再発性	急性	慢性再発性
症状	呼吸困難、発熱 胸痛、咳嗽 (喘息の既往)	発熱、咳嗽、胸痛 呼吸困難 チアノーゼ、両側の ラ音、急性呼吸不全	緩徐進行性の呼吸困難 乾性咳嗽
末梢血	好酸球>10%	しばしば遅れて 好酸球増多を認める	好酸球増多は稀
胸部画像	両側性、遊走性、 末梢性の陰影	両側性、広範に及ぶ びまん性融合湿潤影	片側性または両側性 遊走性、斑状陰影
BAL	好酸球>25%	好酸球>25%	好酸球増多は稀
肺生検	間質、気腔への 好酸球湿潤	びまん性肺胞損傷 浮腫、好酸球湿潤	末梢気道・肺胞内の 肉芽組織
治療反応性	抗生剤効果なし ステロイド著効 再発あり	抗生剤効果なし ステロイド著効 再発なし	抗生剤効果なし ステロイド著効 再発あり

表2 慢性好酸球性肺炎の再発率

報告	n	平均観察期間	再発率
Durieu J, et al. ¹²⁾	19	4年	48%
Marchand E, et al. ¹³⁾	62	6.2年 (45例を1年以上経過追跡)	48.4%
Naughton M, et al. ¹⁴⁾	12	10年	58.3%
望月吉郎, 他 ¹⁵⁾	12	10.9年	50%

けではない。再発しても慢性好酸球性肺炎の患者はステロイドの増量・再開により改善し、必要なステロイド量も再発前と変わらないことが多い。

一般的に日常診療で肺炎に遭遇することはめずらしくなく、疾患頻度からは第一に呼吸器感染症を疑い抗菌薬で治療を開始することが多い。しかし、十分な抗菌薬治療にも関わらず、治療効果を認めない場合には本疾患も鑑別に入れる必要がある。

結論

今回、4年後に再発し、組織学的に慢性好酸球性肺炎の確定診断に至った一例を経験した。抗菌薬で改善しない肺炎では本疾患も鑑別に加えること、血液検査やBALなど低侵襲の検査法で確定診断に至らない場合はVATS肺生検が有効であること、治療ではステロイドに著効するものの、慢性好酸球性肺炎は再発が多く、治癒、軽快後も注意深く経過観察を行うことが重要である。

文献

1. 持丸 博, 川本雅司, 福田 悠, 他: 急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の臨床病理学的相違. 日呼吸会誌 45 : 223-232, 2007
2. Mahmood Alam, Nausherwan K Burki: Chronic Eosinophilic Pneumonia : A Review. Southern Medical Journal 100 : 49-53, 2007
3. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編: 抗菌薬の使用ガイドライン. 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 東京 : 106-113, 2005
4. 榎谷典子, 石塚 全, 弘中 貢, 他: 非特異的間質性肺炎との鑑別が困難であった好酸球浸潤を伴う器質化肺炎の1例. 日呼吸会誌 47 : 286-290, 2009
5. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al: Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 280 : 787-798, 1969
6. 永井厚志, 吉澤靖之, 大田 健, 江口研二編: EBM呼吸器疾患の治療2008-2009. 中外医学社, 東京, 2007
7. James N Allen, W Bruce Davis: Eosinophilic Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 150 : 1423-1438, 1994
8. Matsuse H, Shimada T, Fukushima C, et al: Diagnostic problems in chronic eosinophilic pneumonia. J Int Med Res 25 : 196, 1997
9. Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic pneumonias. Allergy 60 : 841-857, 2005
10. Kevin K Brown, Talmadge E King Jr, Kevin R Flaherty, Helen Hollingsworth: Treatment of chronic eosinophilic pneumonia. Up to date, 2008
11. Jaffar A. Al-Tawfiq, Bassam Doujaji: Bilateral Upper-Lobe Peripheral Consolidation in a 56-Year-Old Woman. CHEST 133 : 1512-1516, 2008
12. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB: Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Eur Respir J 10 : 286-291, 1997
13. Marchand E, Raynaud-Gaubert M, Lauque D, et al: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. Medicine 77 : 299-312, 1998
14. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX: Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. Chest 103 : 162-165, 1993
15. 望月吉郎, 小橋陽一郎, 中原保治, 他: 慢性好酸性肺炎の予後の検討. 日呼吸会誌 40 : 851-855, 2002