

気管支肺胞洗浄液中の好中球・好酸球増多を認め、 胸腔鏡下肺生検にて診断した 特発性非特異性間質性肺炎の1例

磯部 全,^{1,2} 前野 敏孝,² 折居 美波²
倉林 正彦²

要 旨

症例は60歳女性。2007年9月頃より乾性咳嗽、労作時呼吸困難（F-H-J II度）が出現し、同年11月当科へ精査目的にて入院した。また両手指の腫脹と関節痛、朝の手指のこわばりも認めた。安静時動脈血液ガス分析ではPaO₂ 64.8 torrと低酸素血症が認められた。胸部単純レントゲンにて両下肺野のスリガラス陰影、胸部CTでは両下葉優位の気管支血管束に沿うスリガラス陰影、網状陰影を呈しており、一部には牽引性気管支拡張像が認められた。特に内服薬もなく、膠原病を示唆する自己抗体はいずれも陰性であった。気管支肺胞洗浄液では、リンパ球、好中球、好酸球増多を認めた。原因が特定できず、胸腔鏡下肺生検にて得られた病理所見から特発性非特異性間質性肺炎と診断した。プレドニゾロン25mg内服を開始し、症状、画像所見ともに改善した。一般的に特発性非特異性間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液所見においてはリンパ球比率の上昇を認めることが多いが、時に好中球や好酸球比率の上昇を認めることがあり注意が必要である。また本例は膠原病肺の肺病変先行型やUndifferentiated connective tissue disease (UCTD)の肺病変との異同が問題になった1例である。
(Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 369~373)

キーワード：非特異性間質性肺炎、気管支肺胞洗浄、胸腔鏡下肺生検

緒 言

非特異性間質性肺炎（NSIP：nonspecific interstitial pneumonia）は、間質性肺炎における外科的肺生検の検討から、間質性肺炎の既存の組織診断に分類できない組織パターンとして、Katzensteinらによって提唱された概念である。¹ 確定診断には外科的肺生検を必要とし、² 組織学的には空間的、時相的に均一な病変分布を示すことが特徴的であり、不均一な線維化を来たすUIP（usual interstitial pneumonia）パターンとは大きく異なる。気管支肺胞洗浄液（BALF：bronchoalveolar lavage fluid）所見では、リンパ球比率の上昇を認めることが多い。² また特発性NSIPは膠原病肺の肺病変先行型³⁻⁵や、まだ疾患概念は確立していないがUndifferentiated connective tissue

disease (UCTD)の肺病変、⁶ Lung dominant connective tissue disease (LD-CTD)、⁷ Autoimmune featured-interstitial lung disease (AIF-ILD)⁸などとの異同が問題になる。今回我々は、BALF中の好中球、好酸球比率の上昇を示し、外科的肺生検にて特発性NSIPの診断をした1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：60歳女性。
主 訴：労作時呼吸困難、乾性咳嗽。
既往歴：特記すべきことなし。気管支喘息の既往なし。
家族歴：特記すべきことなし。
生活歴・嗜好：事務職。喫煙歴なし。飲酒歴なし。薬剤の服用歴なし。

1 埼玉県深谷市新井926 磯部クリニック 2 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科
平成25年9月30日 受付
論文別刷請求先 〒366-0016 埼玉県深谷市新井926 磯部クリニック 磯部 全

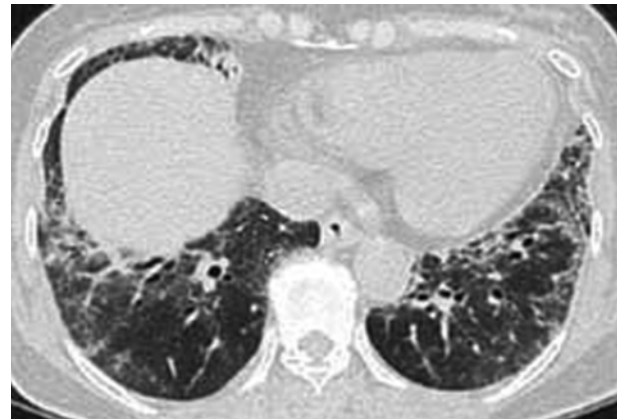
Table 1 Laboratory data on admission.

Hematology		Serology	
WBC	10800/ μ l	CRP	1.8 mg/dl
neut	86%	RF	(-)
lymph	8.0%	ANA	(-)
mono	3.6%	Anti-DNA ab	(-)
eos	0.3%	Anti-Sm ab	(-)
baso	0.3%	Anti-RNP ab	(-)
RBC	464×10^4 / μ l	Anti-Scl-70 ab	(-)
Hb	13.7 g/dl	Anti-centoromea ab	(-)
Plt	25.6×10^4 / μ l	Anti-SS-A ab	(-)
Biochemistry		Anti-SS-B ab	(-)
TP	7.4 g/dl	Anti-Jo-1 ab	(-)
Alb	4.0 g/dl	MPO-ANCA	(-)
T. bil	0.8 mg/dl	PR-3-ANCA	(-)
AST	22 IU/l	Blood gas analysis	
ALT	19 IU/l	(room air)	
LDH	233 IU/l	pH	7.42
BUN	8 mg/dl	PaCO ₂	42.7 Torr
Cr	0.4 mg/dl	PaO ₂	64.8 Torr
Na	139 mEq/l	Pulmonary function test	
K	3.5 mEq/l	FEV _{1.0}	1470 ml
Cl	102 mEq/l	FEV _{1.0} /FVC	85.5%
Glu	86 mg/dl	VC	2100 ml
KL-6	779 U/ml	%VC	79.5%
SP-D	95.6 ng/ml	TLC	3390 ml
SP-A	45.0 ng/ml	%TLC	80.7%
IgG	1890 mg/dl	RV	3810 ml
IgA	330 mg/dl	%RV	68.9%
IgM	123 mg/dl	RV/TLC	38.1%
		DLCO	
		11.98 ml/min/mmHg	
		%DLCO	62.9%

現病歴：2007年9月頃より、乾性咳嗽、労作時呼吸困難 (F-H-J II) が出現した。近医受診し、胸部単純レントゲン異常を指摘された。同年11月、精査加療目的にて当科へ入院した。

入院時現症：体温 36.4°C、血圧 109/69 mmHg、脈拍 106/分・整、呼吸数 18/分。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。鼻腔・口腔内に異常所見なし。胸部聴診上、両背側に fine crackles を聴取する。心音に異常なし。腹部平坦。四肢に浮腫やバチ状指は認めないが、両手指の腫脹と関節痛を認める (朝の手指のこわばりあり)。皮膚に異常所見なし。体表リンパ節は触知せず。神経所見に異常なし。

経過：血液検査では (Table 1)、白血球増加、LDH、CRP 上昇を認めた。KL-6、SP-A も上昇していた。IgG は上昇していたが、膠原病を示唆する自己抗体は陰性であった。動脈血ガス分析 (室内気下) では PaO₂ 64.8 torr と低酸素血症を認めた。入院時の胸部 X 線 (Fig. 1) では、両下肺野に網状陰影を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では両下葉優位に気管支血管束に沿ったスリガラス陰影、網状陰

**Fig. 1** Chest radiograph on admission showing ground-glass opacities of bilateral lower lung fields.**Fig. 2** Chest CT on admission showed ground-glass opacities and reticular opacities of bilateral upper lobes.

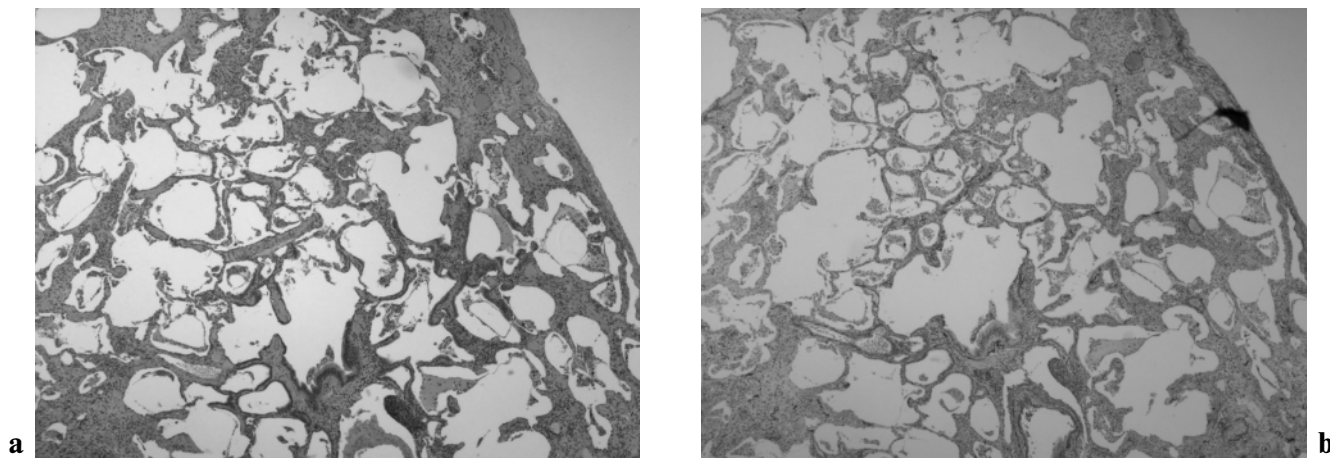


Fig. 3a, b A VATS specimen was obtained from the right lower lobe (S⁸). Lung architecture was frequently preserved. Alveolar septa were thickened with mild mononuclear cell infiltration. In addition, dense interstitial fibrosis was observed. (Fig. 3a: Hematoxylin-Eosin stain ×10, Fig. 3b: Elastica van Gieson stain ×10)

影を呈しており、一部に牽引性気管支拡張も認められた。肺機能検査 (Table 1) では、肺活量は正常であったが、DLCO11.98ml/min/mmHg (%DLCO62.9%)と拡散障害を認めた。第4病日に気管支鏡検査を施行した。右B⁸から得られたBALF (62/150ml回収。総細胞数 1.8×10^5 /ml、マクロファージ29.4%、リンパ球21.5%、好中球34.8%、好酸球14.3%、CD4/8 0.49)は、リンパ球、好中球、好酸球比率の上昇を認めた。BALFの細菌培養検査は陰性であった。また経気管支肺胞生検では十分な検体が得られなかった。画像所見からはNSIPを疑ったが、BALFではリンパ球だけでなく、好中球、好酸球比率の上昇が認められたため、確定診断目的にて第14病日に胸腔鏡下肺生検(右S⁸)を行った。病理像 (Fig. 3a, b) では、病変は比較的均一かつびまん性に分布し、肺胞壁、血管周囲などの間質にリンパ球を主体とした細胞浸潤を認め、軽度の間質の線維化も伴っていた。好酸球浸潤は目立たなかった。以上より病理学的にNSIPの所見と診断された (Katzensteinらの分類¹ではgroup 2, ATS/ERSの分類²ではcellular NSIPと考えられた)。病理所見を踏まえ、特に誘因もはっきりしないことから、臨床的に特発性NSIPと診断した。第20病日よりプレドニゾロン25mg (0.5mg/kg)内服を開始し、第25病日に退院とした。その後、外来にてプレドニゾロンは漸減し、2013年9月時点でプレドニゾロン5mg隔日投与まで減量したが、再発は認めていない。また各膠原病の所見も認めていない。

考 察

びまん性肺疾患の診断にあたっては、詳細な問診、身体所見、画像所見、肺機能検査や血液検査などから「びまん性肺疾患」の可能性を確認したのち、原因の明らかなびまん性肺疾患を除外することが大切である。²本例は、まず臨床経過や画像所見などからNSIPパターンを呈す

る間質性肺炎を疑った。そして、診断の一助とするために気管支鏡検査を行った。通常、NSIPのBALFではリンパ球比率の上昇を認めることが多い²が、本例のBALF所見はリンパ球のみならず、好中球、好酸球比率の上昇を認めた。一般的にBALF中の好中球比率の上昇は感染症をはじめとした炎症の程度を反映し、好酸球比率の上昇は好酸球性肺炎、寄生虫疾患、薬剤性肺炎、血管炎をはじめとした膠原病、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、気管支喘息などが鑑別に挙がる。⁹本例は、特に上記疾患の既往や内服歴はなく、膠原病を示唆する自己抗体はいずれも陰性であった。Whiteらは強皮症肺の検討であるが、BALF中の好中球が3%以上あるいは好酸球が2%以上、または両者を満たす間質性肺炎は活動性の胞隔炎が存在すると報告している。¹⁰我々は、BALF所見から間質性肺炎の活動性が高い可能性があると判断し、確定診断目的にて胸腔鏡下肺生検を行なった。以上より本例を臨床的に特発性NSIPと診断したが、膠原病肺の病理パターンの多くはNSIPであること、³特発性NSIPと診断した症例の3-17%に経過観察中に膠原病を発症すること、³⁻⁵ときに自己抗体が陽性になったり、膠原病様の症状を認めること⁵などから、いまだ特発性NSIPと膠原病との関係の結論は出ていない。本例も2013年9月時点では膠原病の発症は認めていないが、注意深く経過観察する必要がある。

最近、間質性肺疾患のうち、膠原病が確定診断に至らないものの、膠原病を示唆する臨床所見や検査結果を示す群について、UCTDの肺病変、⁶LD-CTD、⁷AIF-ILD⁸という概念が提唱されている。本例は、手指の腫脹、関節痛、朝の手指のこわばりとCRP上昇を認め、Kinderらの提唱するUCTDの診断基準⁶を満たした。これはMoscaらが提唱したUCTDの概念¹¹を加味して作成された基準である。しかしながら、この基準は、検査項目では血沈、

CRP, RF, 抗核抗体, 症候項目では関節痛, 体重減少, 胃食道逆流, といった特異性の低い項目を数多く含むことに問題がある.¹² 一方, LD-ILD は検査値と病理所見が重要視されているため施設間で診断に偏りが生じ症例が限定されてしまう可能性があることや, AIF-ILD は対象として UIP が多く, AIF-ILD と診断された群も特発性肺線維症と予後が変わらず, 診断意義が乏しい可能性があることなどそれぞれの概念の問題点がある.¹² まだ疾患概念は確立しておらず, さらなる症例の蓄積が必要であろう。

BALF 中の好中球, 好酸球比率の上昇を示し, 外科的肺生検にて特発性 NSIP の診断をした1例を経験した。本例は現時点では特発性間質性肺炎と考えられるが, UCTD とも肺病変先行型の膠原病肺とも否定できず, 臨床的に示唆に富む症例と考えられたため, ここに報告した。

参 考 文 献

1. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histological features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
2. 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. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
4. 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: 1286-1293.
5. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-1347.
6. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-697.
7. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-256.
8. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140: 1292-1299.
9. 長井苑子, 半田智弘. 特発性間質性肺炎と BAL. *気管支学* 2005; 27: 44-48.
10. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-954.
11. Mosca M, Tavoni A, Neri R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus* 1998; 7: 95-100.
12. 槇野茂樹. 膠原病内科からみた UCTD, あるいは lung-dominant CTD の意義. *日本胸部臨床* 2012; 71: 738-748.

Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia with an Increase in the Number of Neutrophils and Eosinophils by the Bronchoalveolar Lavage, Diagnosed by Video-Assisted Thoracoscopic Surgery : A Case Report

Zen Isobe,^{1,2} Toshitaka Maeno,² Minami Orii²
and Masahiko Kurabayashi²

1 Isobe Clinic, Arai 926, Fukaya, Saitama 366-0016, Japan

2 Department of Allergy • Respiratory Medicine, Gunma University Hospital, 3-39-15
Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

A 60-year-old woman with nonproductive cough and dyspnea on effort was admitted to our hospital. In addition, she had arthralgia, swelling and morning stiffness of fingers. A chest radiograph and a chest computed tomography showed ground-glass opacities and reticular opacities of bilateral lower lobes. In the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), not only the percentage of lymphocytes but also that of neutrophils and eosinophils were increased. We assumed that alveolitis might be active by the BALF findings. Thus, video-associated thoracoscopic surgery (VATS) was performed. We diagnosed as idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) by the VATS findings and no etiology. We treated her with oral corticosteroid therapy. Her symptoms and image findings were improved by treatment. It has been found that the percentage of lymphocytes might be increased in the BALF findings of idiopathic NSIP. However, the percentage of neutrophils and eosinophils of the BALF are occasionally increased. (Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 369~373)

Key words : nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), bronchoalveolar lavage (BAL), video-associated thoracoscopic surgery (VATS)