

内視鏡シンポジウム

呼吸器の炎症性疾患

BALF 中に好酸球が増加する場合とリンパ球が増加する場合

城下 幸仁¹⁾

Yukihito SHIROSHITA

¹⁾ 相模が丘動物病院 呼吸器科:〒228-0001 神奈川県座間市相模が丘 6-11-7

はじめに

末梢気道・肺実質の炎症性疾患は多様である。現在の獣医呼吸器病学では分類不能な炎症性疾患にも遭遇することもある。今回、慢性経過をとる末梢気道および肺実質疾患で、特に気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）中に好酸球の増加、またはリンパ球の増加を示し、ステロイド投与で著効を示す炎症性疾患の症例を取り上げた。

BALF 解析の正常所見

BALF は気管支鏡検査下に選択的に行うことにより、安全で確実に実施できる。したがって、個々の症例が気管支鏡検査に耐えうるかどうかの判断がまず必要となる。BALF 解析は末梢気道・肺実質疾患の質的評価に用いられる。回収細胞は気道肺胞腔における血液・免疫担当細胞が主である。一般的には、総細胞数と細胞診（細胞分画、特徴的細胞像）を評価する。回収率 40%以上が理想だが、病態によって十分な回収がどうしても得られないこともある。犬と猫で正常値が異なる。総細胞数と細胞分画の正常値について文献値と著者の自験値を表 1 に示した。特徴的細胞像としては、下気道感染症時の細胞内細菌数、慢性肺胞出血で見られる胆鉄細胞、腫瘍細胞、活性化マクロファージ、などがあげられる。

表1 犬と猫のBALF解析の正常値。マクロファージが多数を占め、猫では好酸球の比率が高い。

検査項目	犬		猫	
	文献[12]	自験データ*	文献[12]	自験データ**
総細胞数/ μ L	200 \pm 86	184 \pm 102	241 \pm 101	112 \pm 116
細胞分画(%)				
マクロファージ	70 \pm 11	89 \pm 10	70.6 \pm 9.8	81 \pm 10
好中球	5 \pm 5	5 \pm 8	6.7 \pm 4.0	4 \pm 3
好酸球	6 \pm 5	0 \pm 1	16.1 \pm 6.8	12 \pm 9
リンパ球	7 \pm 5	5 \pm 4	4.6 \pm 3.2	3 \pm 3
好塩基球	1 \pm 1	0 \pm 0.2	NR	0

NR: not reported, 報告なし。

* mean±SD, n=5, 計 23 回、平均回収率 57.2±13.0%

** mean±SD, n=7, 計 24 回、平均回収率 70.2±12.8%

症例 1 BALF 中に好酸球が増加した場合：特発性慢性好酸球性肺炎

雑種犬、避妊済メス、1 歳 9 カ月齢。5 ヶ月前より咳漱が出現しステロイド投与中断にて再発を繰り返したので精査加療のため呼吸器科受診。体重 15.78kg。聴診にて fine crackles あり。フィラリア成虫陰性。末梢血好酸球数増加 (1397/mm³)、CRP 増加 (1.80mg/dl)、低酸素血症 (Pao₂ 58 mmHg)、胸部 X 線にて肺野に peribronchial cuffing などの間質性パターンがみられた。気管支鏡検査にて気管支内に褐色の粘稠分泌物、BALF 好酸球増加 (44.2%)、TBLB および気管支ブラッシングでも多量の好酸球を検出したが、有意な起炎菌は検出されなかった。特異的原因を見出せず慢性特発性好酸球性肺炎と診断した。プレドニゾロン 0.5mg/kg PO q48h にて良好に維持されたが、治療開始 20 ヶ月目 (1.75 年後) に 0.25mg/kg PO q48h に減量すると再発した。しかし 0.5mg/kg PO q24h を再開すると、2 週間後には胸部異常影および血液ガス分析値は改善した。

症例 2 BALF 中にリンパ球が増加した場合：過敏性肺炎

マルチーズ、オス、7 歳 6 カ月。2 週間前に急性呼吸困難のため前医受診。入院およびステロイド投与にて症状消失するが帰宅後すぐに再発するというのを 2 回繰り返したため精査のため呼吸器科受診。自宅は古い木造家屋であり、2 ヶ月前に自宅 2 階で古いベッドの分解回収作業時に異臭を伴う塵埃あり、犬は大量に吸引した。その 1 ヶ月後より咳が始まり次第に呼吸困難になったという。体重 4.58kg。来院時喘鳴とともにチアノーゼあり。間欠的に痰産生咳あり。Stertor なし。浅速呼吸 (100 回/分)、聴診にて副雑音なし、WBC21600/mm³, CRP 2.25mg/dl, 胸部 X 線にて肺野に不整形の線状または網状のびまん性間質陰影、および多発性の斑状の限局性浸潤影、血液ガスにて重度な低酸素血症および高炭酸ガス血症 (Pao₂ 55mmHg, Paco₂ 43 mmHg) および AaDo₂ 開大 (43 mmHg) がみられた。抗炎症、気道閉塞および抗凝固療法による対症療法を 6 日間続け、急性炎症パラメーター、胸部異常影、および血液ガスは改善し (CRP0.15mg/dl, WBC17300/mm³, Pao₂ 68mmHg, Paco₂ 37mmHg)、7 日目に気管支鏡検査を実施した。肉眼的に粘膜病変や粘液貯留所見なかった。BALF リンパ球が著明に増加 (62.7%) していた。しかし有意な起炎菌は検出されなかった。ヒトの過敏性肺炎様疾患と診断した。発症経緯や環境から推察するに、特異抗原として環境に存在していた真菌孢子などの有機塵埃などが疑われたが、特定できなかった。飼い主には抗原からの隔離 (自宅 2 階に近づけない、別宅で過ごすなど)、頻回の換気など抗原の除去を指導し、処方プレドニゾロン 1mg/kg PO q12h から始め症状に応じ減量するようにした。退院初期はプレドニゾロン PO 1 日 1 回だと呼吸困難発作症状がすぐに発現したという。転居は困難ということなので、現在も自宅でステロイド内服に

てコントロールしている。

考察

BALF 中に好酸球が増加する場合

好酸球性肺炎と猫喘息が代表疾患である。今回は慢性好酸球性肺炎（Chronic Eosinophilic Pneumonia, CEP）の症例を示した。犬における下気道疾患 109 例中のうち好酸球浸潤性肺疾患は 25 例にみられたと報告されている[1]。したがって比較的によくみられる下気道疾患と言えるが、副腎皮質ステロイド療法に迅速かつ完全に反応し予後が一般的に良好であるために、獣医学領域では病理組織学的所見の情報に乏しい。ヒトでは細気管支、肺胞、血管を含む肺の間質へ好酸球の浸潤が及ぶ。そのため間質性肺疾患に分類されている。特に、ヒト慢性好酸球性肺炎の組織学的特徴は、肺胞壁の肥厚と間質の線維症を伴う肺胞および間質への好酸球やリンパ球の浸潤である[2]。犬の CEP の報告では 57%(8/14 例)で末梢血好酸球数増加 (>1500/mm³) がみられた[3]。一方、ヒトの CEP では 88%で末梢血好酸球数増加がみられたという[2]。獣医領域では、フィラリアのオカルト感染に伴い好酸球性肺炎が生じることがよく知られているが、特発性に生じることもある。犬で好酸球の浸潤は実質のみならず気道にも及ぶことがあり、好酸球性気管支肺症と呼ばれる[4]。この場合、慢性発咳が生じる。特発性 CEP の特徴は、全身性ステロイド投与が著効することである。一方、ヒト特発性 CEP の長期追跡報告例によると、症例の約 50%でステロイド中断後の再発がみられ[5-7]、一般的な治療期間は 4 年を目安にされているが[5,7]、10 年以上に及ぶことも多い[6]。喘息の経過で CEP が合併することがあり難治化する[8]。さらにこの長期治療には全身性ステロイドが必要であり、吸入ステロイドのみでは管理できないと報告されている[9]。犬の好酸球性気管支肺症 21 例の報告[4]では、プレドニゾロンを最初の 1 週間は 1mg/kg PO q12h、次の 2 週間は 1 日おき、次第に減量し 0.125-0.5mg/kg 1 日おきで維持することが勧められている。8 例（38%）で投与中止後数ヵ月以内に再発がみられた。3 例で投与中止後 2 年たっても再発しなかった[4]。この報告には全治療期間の記載はなかった。犬の CEP14 例の報告では、長期追跡可能であった 9 例のうち 6 例（67%）でステロイドの継続使用が必要となったが、全治療期間の記載はなかった[3]。犬 CEP1 例の報告では、診断後のステロイド投与期間は 12 週間のみで、その後 2 年経過しても再発徴候はみられなかったという[10]。症例 1 のように再発するとステロイドが離脱できず、犬でも治療期間が数年に及んでしまうことがあるかもしれない。獣医領域では、胸部 X 線にて多発結節陰影として生じる好酸球性肺肉芽腫症が報告されている[11]。

BALF 中にリンパ球が増加する場合

獣医領域で詳細な記載はない。獣医領域で広く受け入れられている BAL 細胞診所見分類[12]にもリンパ球比率の増加を特徴とする所見の分類は記載されていない。したがって、ヒトでの情報から外挿し病理総論的に理解せざるを得ない。ヒトでは、特異的に BALF 中り

リンパ球比率の著しい増加を示す疾患に、過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) という entity がある[13]。また特異的ではないが多くの薬剤性肺炎でも BALF 中リンパ球比率が増加する[14]。海外では、過敏性肺炎は薬剤性肺炎を含めることがある。しかし、本邦では、過敏性肺炎とは、「真菌孢子や細菌などの有機塵埃や鳥類などの異種蛋白、あるいはイソシアネートなどの化学物質などを反復吸入しているうちにこれらの抗原に感作されて細気管支から肺胞にかけて III 型及び IV 型アレルギー反応が起こる結果発症するびまん性肉芽腫性間質性肺炎」と定義される[13]。特に、*Trichosporon cutaneum* を原因抗原とする夏型過敏性肺炎はわが国特有であり、過敏性肺炎全体の 71.4% を占める。次いで、農夫肺 (8.1%, 枯れ草のカビが原因)、空調肺 (4.3%, 空調設備内のカビが原因)、鳥飼病 (4.1%, 鳥類の排泄物が原因) がある。BALF 中での総細胞数は健康非喫煙者の 4~6 倍に達し、細胞分画ではリンパ球が 50~90% と大半を占める。BAL 中リンパ球の増加は主として T 細胞で全リンパ球の 80~90% を占める。病態は、吸入抗原とそれに対する特異抗体との免疫複合体から補体の一部を活性化し肺実質局所に急性炎症を起こす。また BAL 中に抗原と反応する T リンパ球が存在するので TNF- α や IL-1 などの各種サイトカインを産生しながら肉芽腫性胞隔炎が生じる。急性、亜急性、または慢性経過をとり、拘束性換気障害を示す。診断は、発症環境、臨床症状、病理所見、免疫学的検査所見を総合して行う。回収細胞数および BAL 中リンパ球数が疾患活動性とよく相関すると言われているので治療判定や予後判定に参考になる。治療は、抗原からの隔離、抗原の排除、ステロイド薬の投与を行う[13]。薬剤性肺炎も同様である。症例 2 は、ヒトの過敏性肺炎に相当する疾患と考えられるが、獣医領域での情報の蓄積が待たれる。症例 2 では、急性発作症状時には高炭酸ガス血症と低酸素血症を示し、気道閉塞を起こした。犬では実質領域だけでなく、気道領域にも急性炎症が作用するのかもしれない。

最後に

今回、BALF 中に好酸球が増加する場合とリンパ球が増加する場合の呼吸器の炎症性疾患について症例をあげた。獣医領域では末梢気道・肺実質の炎症性疾患の鑑別リスト自体が十分に形成されていない。画像診断と共に、呼吸器内視鏡を介した BALF 解析や病理組織診断を積極的に行うことで各種病態を詳細に記述し体系化することが、今後よりよい治療法の確立のために必要であると思われる。

引用文献

1. Brownlie SE : A retrospective study of diagnosis in 109 cases of canine lower respiratory disease, *J Small Anim Pract*, 31, 371-376 (1990)
2. Allen JN, Davis WB : Eosinophilic lung diseases, *Am J Respir Crit Care Med*, 150, 1423-1438 (1994)
3. Corcoran BM, Thoday KL, Henfrey JI, et al : Pulmonary infiltration with eosinophils in

- 14 dogs, *J Small Anim Pract*, 32, 494-502 (1991)
4. Clercx C, Peeters D, Snaps F, et al : Eosinophilic bronchopneumopathy in dogs, *J Vet Intern Med*, 14, 282-291 (2000)
 5. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB : Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord, *Eur Respir J*, 10, 286-291 (1997)
 6. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX : Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients, *Chest*, 103, 162-165 (1993)
 7. Pearson DL, Rosenow EC, 3rd : Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's): a follow-up study, *Mayo Clin Proc*, 53, 73-78 (1978)
 8. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al : Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other?, *Eur Respir J*, 22, 8-13 (2003)
 9. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al : Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids, *Respiration*, 70, 362-366 (2003)
 10. Waddle JR : Chronic eosinophilic pneumonia in a dog, *Can Vet J*, 33, 126-128(1992)
 11. von Rotz A, Suter MM, Mettler F, et al : Eosinophilic granulomatous pneumonia in a dog, *Vet Rec*, 118, 631-632 (1986)
 12. Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF : Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. State of the art, *J Vet Intern Med*, 4, 267-274 (1990)
 13. 安藤正幸, 守隆 菅, 山崎寿人: 過敏性肺炎, In: 田村昌士, 編集, 気管支肺胞洗浄[BAL]法の臨床ガイドライン、60-66, 克誠堂出版, 東京(1995)
 14. 徳山猛, 米田尚弘, 成田亘啓 : 薬剤性肺炎, In: 田村昌士, 編集, 気管支肺胞洗浄[BAL]法の臨床ガイドライン、83-89, 克誠堂出版, 東京(1995)