

パネルディスカッション 呼吸器

PIE の病態と治療

2. 気管支鏡検査にて好酸球性肺炎と診断した 3 例の長期経過

Eosinophilic pneumonia in 3 dogs

城下 幸仁 (相模が丘動物病院 呼吸器科)

相模が丘動物病院 呼吸器科 : 〒252-0001 神奈川県座間市相模が丘 6-11-7

連絡先 : Tel 046-256-4351 Fax 046-256-6974

E-mail shiroshita@sagamigaoka-ac.com

はじめに

PIE (Pulmonary infiltrates with eosinophila) 症候群は、人医領域で 1952 年に初めて提唱された概念である [1]。循環血中および肺組織中の好酸球増加によって引き起こされる様々な疾患群を指し、当初は胸部 X 線検査でびまん性肺胞浸潤影所見に末梢血好酸球増加を伴い生じる疾患群と定義されていた [2]。現代では肺生検、経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy, TBLB)、または気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) に好酸球浸潤を確認することが必要とされている [3]。とくに非侵襲的に採取できる BALF が診断法の主流となっている [2]。診断手法や病態解析が進むと、好酸球が肺内に浸潤する部位 (間質、肺胞、気道内など) や臨床経過 (急性または慢性) は様々であることも分かり、薬剤性好酸球性肺炎やアレルギー性気管支肺アスペルギローシスなど原因を特定できたものもある。これらに共通する特徴は、迅速かつ確実にステロイド投与に反応することである。したがって、喘息も広義にこれらの症候群に含め、肺組織内で好酸球が病態の中心的役割を果たしている疾患群を、近年では、好酸球性肺疾患と総称するようになっている [2]。

獣医療でも同様に肺組織内に好酸球が浸潤する疾患が古くから観察され、PIE 症候群や好酸球性肺炎と表現されている [4]。近年、犬で中枢気道粘膜のポリープ状病変などが確認され、好酸球性気管支肺症と呼称することを提唱した研究者もいる [5]。犬ではフィラリア症に伴った好酸球性肺炎や、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 [6]。しかし獣医療では、本疾患のステロイド反応良好であるという特徴が、診断的治療の名の下に治療を先行させ、その結果皮肉にも詳細な原因究明を含めた診断の機会を失うことになり、残念なことに将来展望に有用な知見が得られにくい状況になっている。今回、ヒトの急性 [2] および慢性好酸球性肺炎 [3] の診断基準に従い、著者の施設で以下の基準で好酸球性肺炎を確定診断した 3 症例の臨床経過を紹介する。

- 1) 胸部 X 線所見にてびまん性肺胞浸潤影あり
 - 2) 末梢血好酸球数増加 ($>1250/\text{mm}^3$)
 - 3) BALF 中好酸球数増加 ($>11\%$)
 - 4) TBLB 病理組織標本に好酸球数浸潤あり
- 1 と 3 を必須とし、2 項目以上合致する。

症例1 シーズー メス 6歳

既往歴：なし

主訴：呼吸困難、急性発咳、胸部異常陰影

来院経緯：2週間前より浅速呼吸と咳が始まり、前医にて胸部 X 線にてびまん性肺野異常影を指摘され、精査加療希望のため呼吸器科受診となった。

問診：咳は持続性痰産生性。食欲元気低下。過去に家族に結核患者が出た。室内飼育。

初診時検査所見

身体検査：体重5.84kg(BCS4/5)、体温39.4℃、心拍数116/分、呼吸数56/分。浅速呼吸。肺野聴診にてクラックルあり。

血液検査：白血球数増加 (22900/mm³)、末梢血好酸球数増加 (9675/mm³)、CRP 増加 (2.35mg/dl)

動脈血ガス分析：重度の低酸素血症 (Po₂ 59mmHg) およびAaDo₂の著明な開大 (53 mmHg)。

胸部X線検査：中後肺野中心にびまん性に多発結節陰影や不整形の肺浸潤影あり。

暫定評価：好酸球性肺炎

初期安定化：肺浸潤性疾患の対症療法として、11/15 日間、ミニスパンカー（パークシヨネア・ジャパン株式会社、東京）を用い、肺内パーカッション換気（Intrapulmonary Percussion Ventilation, IPV）療法を実施した。覚醒下に経マスク、FIo₂ 30%、操作圧 15psi、wedge 圧 20-30 cmH₂O、最初の5分をネブライジングのみ、次の10分はパーカッションレベルを Easy に設定し、通院で継続した。ネブライザー薬剤には生理食塩液 10ml、メプチン吸入液 0.1ml、ビソルボン吸入液 0.1ml、ゲンタマイシン注射液 50mg/ml 0.1ml を用いた。一般状態は改善し食欲増加、血液ガス分析にて Pao₂ 59→72mmHg、AaDo₂ 53→37mmHg と酸素化は改善した。抗生剤や抗炎症剤の全身投与を行わなかったが、WBC22900→7200/mm³、CRP2.35→1.20mg/dl と炎症パラメーターも改善し、一般状態が改善した。しかし、びまん性肺野異常陰影の明らかな改善はみられず、右中葉領域の浸潤影は逆にこの期間にやや拡大した。

気管支鏡検査

当院呼吸器科の実施基準の Pao₂>60mmHg を満たしたので、第15病日に胸部異常影評価のため気管支鏡検査を実施した。

肉眼所見；右中葉気管支（RB2）入口部は黄色粘稠分泌物で閉塞していた。

気管支ブラッシング；RB2 で実施。細胞診では好酸球が多数みられた。

BALF 解析；ブラッシング後の RB2 で実施。10mlx3 回注入し回収率は 47%（14ml）だった。総細胞数は、82560/mm³ で著しく増加（正常は約 114-286/mm³）、培養で細菌は全く検出されず、細胞診で好酸球 74.5%と圧倒的多数を占めた。結核菌染色陰性であった。

TBLB：RB3 で実施。病理組織所見で多数の好酸球がみられた。

診断：好酸球性肺炎

治療および経過：第 20 病日、ステロイド治療を開始した。プレドニゾロン 2.5mg/kg 内服 1日1回 7日間から始め、ただちに咳は消失した。引き続き 1.7mg/kg 1日1回 7日間、0.8mg/kg 1日1回 14日間、0.8mg/kg 1日おきと漸減していった。この間咳はみられず、肺野間質陰影も消失したが、右中葉気管支内に結節陰影が残り、末梢血好酸球数はステロイド漸減とともに 748/mm³ から 1860/mm³ に増加した。第 99 病日、結節陰影評価のため再度気管支鏡検査を行った。右中葉気管支内に茶褐色の崩れやすい小粒状物が 3～4 個見つかり、吸引チューブやキュレットを用いてほぼ回収した。その後ステロイド投与を完全に中止した。現在、第 620 病日まで follow-up しているが、咳は全くみられず、肺野の結節陰影は消失し、末梢血好酸球数も正常範囲（329-750/mm³）を推移している。肺野間質陰影も再発していない。のちの病理組織検査により、気道内小粒状物は変性した炎症性細胞塊であることが分かった。

症例 2 雑種犬 未去勢オス 13 歳

主訴：呼吸困難

既往歴：なし

来院経緯：受診日に急に呼吸困難となり夜間救急外来として受診。

問診：室外飼育、定期予防実施せず。誤飲や誤食なく、刺激ガス吸引歴もない。

治療中疾患や内服中の薬剤もない。

初診時検査所見

身体検査：体重10.6kg(BCS3/5)、体温38.2°C、心拍数160回/分。持続性にパンティング、チアノーゼ、起立困難。肺野聴診にて正常呼吸音増大。

血液検査：白血球数40900/mm³、末梢血好酸球数（1023/mm³）、マイクロフィラリア陰性、フィラリア成虫抗原陽性

動脈血ガス分析：重篤な低酸素血症（Po₂ 44mmHg）、過換気（Pco₂ 23mmHg）、およびAaDo₂の著明な開大（78 mmHg）。

胸部 X 線検査：両側性に Air bronchogram を伴った肺胞浸潤影あり

心エコー検査：左房拡張や MR なし

暫定評価：急性非心原性肺水腫

初期安定化：酸素投与、フロセミド 2mg/kg IM およびメチルプレドニゾロン 125mg IV をともに単回投与したが、8時間経過しても Pao₂ 46mmHg と改善がみられなかったため、投薬を中止し IPV 療法を開始した。覚醒下に経マスク、FIo₂ 100%、操作圧 25psi、wedge 圧 30 cmH₂O、パーカッションレベルを Hard に設定した。処置台上に犬座姿勢に保ち、飼い主を含めた 2 人で保定した。ネブライザー薬剤には生理食塩液 10ml を用いた。1 回に少なくとも 15~60 秒程度パーカッションを継続した。初日には 30 分間を 7 回、2 日目に 20 分を 2 回行った。2 日前の朝に Pao₂ 77mmHg、3 日目は IPV を実施せずとも 94mmHg と正常化した。びまん性肺胞浸潤影もほぼ消失し、全身状態も改善し退院となった。

気管支鏡検査

退院後、肺胞浸潤影が再び出現した。第 24 病日に Pao₂ 67 mmHg を示したため、胸部異常影評価のため気管支鏡検査を実施した。

肉眼所見：LB2V2 入口部に限局した凹凸不整隆起、発赤を示す粘膜病変が認められた。

気管支ブラッシング：粘膜病変部（LB2V2）にて実施。細胞診では、非腫瘍性変化を示し、わずかに炎症性細胞が含まれる程度であった。

BALF 解析：RB2 で実施。25mlx3 回注入し回収率は 73.3%（55ml）だった。総細胞数は、4055/mm³ と著しく増加、培養で細菌は全く検出されず、細胞診で好酸球 33.9%と多数を占めた。

診断：好酸球性肺炎

治療および経過：フィラリア予防薬の毎月投与とステロイド全身投与を開始した。第 31 病日よりプレドニゾロン 2mg/kg 1 日 2 回を 2 週間、次に 2mg/kg 1 日 1 回を 2 週間続けた。第 69 病日、Pao₂ 75mmHg と改善、胸部 X 線検査では肺胞浸潤影は消失したが、びまん性間質影が残った。同時に肝酵素上昇がみられたため（GPT411U/L, ALP1577U/L）、一時ステロイド投与を中止したが、第 113 病日に胸部 X 線検査にてスリガラス様陰影が出現し Pao₂ は 68mmHg に低

下した。そこで、プレドニゾロン 0.7mg/kg 内服 1日1回を再開し、2週間後には胸部異常影に改善がみられ、Pao₂は77mmHgに回復した。その後、この薬用量で維持可能であったが、第205病日以降来院なく、追跡不能となった。

症例3 雑種犬 雌 1歳9ヶ月齢

主訴：慢性発咳

既往歴：なし

来院経緯：5ヵ月前より咳が出現し、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紹介受診。

問診：咳は、1日に数十回あり。とくに夜間に多い。飼い主は非喫煙者。発症契機は不明。薬剤投与歴なし。糞便検査にて虫卵陰性。室内飼育。フィラリア予防は定期的に実施。

初診時検査所見

身体検査：体重15.8kg (BCS3/5)、体温39.3℃、心拍数84回/分、呼吸数40回/分。浅速呼吸。咳は持続性痰産生性。肺野聴診にてクラックルあり。

血液検査：白血球数12200/mm³。末梢血好酸球数増加 (1397/mm³)、CRP増加 (1.80mg/dl)。フィラリア成虫抗原陰性。

動脈血ガス分析：重度な低酸素血症 (Pao₂ 58 mmHg) およびAaDo₂の著明な開大 (58mmHg)。

胸部X線検査：肺野にびまん性間質陰影がみられた。

暫定評価：好酸球が関与した慢性炎症性びまん性間質性肺疾患。ステロイド慢性投与による軽度の医原性肺血栓塞栓症も考慮すべきと考えられた。

初期安定化：ステロイド内服を中止し、サプリメントの血栓溶解剤 (ルンワン粒) を投与開始した。

気管支鏡検査

2週間後、Pao₂ 70mmHgと改善した。PT9.7秒、APTT<15秒と血液凝固系に問題なし。びまん性間質性肺疾患の診断のため気管支鏡検査を実施した。

肉眼所見：複数の気管支入口部 (RB2, LB1V1a, LB2V1) に褐色の粘稠分泌物がみられた。

気管支ブラッシング：LB2V1にて実施。細胞診にて好酸球が約半数を占め、培養にて細菌は検出されなかった。

TBLB：LB1V1にて実施。病理組織標本には腫瘍性病変は認められず、線維化を

伴って好酸球を主体とする炎症細胞浸潤が認められ、リンパ球などもみられた。**BALF解析**：RB2で実施。25mlx3回注入し回収率は73.3% (55ml) だった。総細胞数は588/mm³と増加、培養で細菌は検出されず、細胞診で好酸球44.2%と多数を占めた。

診断：特発性慢性好酸球性肺炎

治療および経過：第34病日、プレドニゾロン1.0 mg/kg 内服 1日1回を開始し数日で咳は消失した。血栓溶解剤のサプリメントは継続投与した。それ以外の投薬は行わなかった。経過は良好であり次第にステロイドを漸減していった。治療開始20ヶ月後（第594病日）、体重は18.46kg(+17%)、末梢血好酸球数は218/mm³、血液ガスはPao₂ 87mmHg, AaDo₂ 24mmHgと安定していたので、プレドニゾロン0.25mg/kg 1日おきに減量したところ、急に咳が再発した。胸部X線検査でもびまん性間質影が出現し血液ガス値も悪化した（Pao₂ 71mmHg, AaDo₂ 48mmHg）。プレドニゾロン1.0 mg/kg 1日1回を再開すると3日目で咳は消失し、2週間後にPao₂ 88 mmHgと回復した。第1008病日の最終観察日までプレドニゾロン0.50mg/kg 1日1回を継続投与しており、血糖や肝酵素値にも異常は現れておらず、再発もなく良好に維持している。

考察

好酸球性肺炎は肺組織内に広く好酸球が浸潤する間質性肺疾患である [4]。咳、呼吸困難、肺野聴診にてクラックルを特徴とする。PIE症候群の提唱以来、様々な原因疾患によって生じることも分かっている。

症例1では、気管支鏡処置時には異物のようにみえたが、その粒状物はのちに病理組織検査にて変性した炎症性細胞塊であることが分かった。気管支鏡検査を行った犬猫の気道異物37例の報告では異物のあった気管支のBALF中には好中球優勢の所見がみられたと報告されており [7]、好酸球増加所見の記載はない。ヒトの好酸球性肺疾患の総説にも気道異物との関連の記載がない [2]。

症例2は、重度の呼吸困難を主訴とし、胸部X線検査にてび慢性肺泡浸潤影が認められた犬の1例であった。初診時の急性非心原性肺水腫に対し救急処置としてIPV療法を試み救命できた。その後、呼吸困難は生じていないが、びまん性肺泡浸潤影が再発したため気管支鏡検査を実施し、好酸球性肺炎と診断された。ヒトでも好酸球性肺炎は人工呼吸管理を要するほど重篤な非心原性急性肺水腫を引き起こすことがあるが、その場合救命率は100%に近いという [2]。犬糸状

虫感染と好酸球性肺炎の関連は以前より指摘されてきた [8]。好酸球性肺炎を呈したフィラリア感染犬では、通常マイクロフィラリアが検出されず、重度の呼吸器症状を示すが、胸部X線での肺動脈異常や心陰影拡大がみられない [9]。過剰なマイクロフィラリア抗体により肺毛細血管にマイクロフィラリアが捕捉されてしまうことが原因と考えられ、オカルト感染犬の13%に好酸球性肺炎の症状が生じたとの報告もある [8]。この肺炎症状はステロイドが奏功を示すという [8]。

症例3のように、原因を特定できずステロイド減量や中止で再発を繰り返す場合、ヒトでは特発性慢性好酸球性肺炎と診断される。獣医療での慢性好酸球性肺炎の長期Follow-up研究 [5,10-12]は限られるが、それらをまとめると、ハスキー、ラブラドルレトリバー、シェパードなどの大型犬種を中心とする非トイ種の発症が全体の91.8%(56/61)を占めていた。雌は雄の約2倍発症傾向があった。平均発症年齢は3.4歳であり比較的若齢であった。Follow-up期間は5カ月～3年間で、全体の52.9%(18/34)の症例で治療を終了することができず、治療中断後の再発率も50%(9/18)と高率であった。したがって、若齢期からの長期治療計画が必要となり、感染症との鑑別および確定診断が不可欠となる。さらに、好酸球性肺炎罹患犬で末梢血好酸球数増加がみられたのは61.2%(30/49)であり [5,10-12]、末梢血好酸球の増加がみられない場合もある。確定診断には気管支鏡検査が必要となる。BALF中の好酸球増加、さらに径気管支肺生検標本中にも好酸球が多く認められる。本症例ではさらに気管支ブラッシングの細胞診でも好酸球が多く認められた。肉眼所見としては、粘膜の発赤肥厚が100%、緑黄色の粘稠分泌物が50-70%、粘膜の凹凸不整またはポリープ様変化が52%、呼気に気管支虚脱が14-35%に認められたという [5]。

さいごに

「PIE症候群」は、胸部X線でのびまん性浸潤影と末梢血好酸球数増加だけで診断が可能であり、ステロイド反応良好であるが、飽くまで暫定診断名と認識しさらに原因究明すべきである。ヒトでは薬物や真菌が関与することが分かっている。気管支鏡は原因究明と治療を進めることのできる有用なツールである。

参考文献

1) Reeder WH, Goodrich BE : Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med*, 36, 1217-1240 (1952) .

- 2) Allen JN, Davis WB : Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 150, 1423-1438 (1994)
- 3) 望月 吉, 小橋 陽, 中原 保ほか : 慢性好酸球性肺炎の予後の検討. 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490), 40, 851-855 (2002)
- 4) Norris CR, Mellema MS : Eosinophilic Pneumonia. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Diseases in Dogs and Cats*. 541-547, SAUNDERS, St.Louis (2004)
- 5) Clercx C, Peeters D, Snaps F, et al : Eosinophilic bronchopneumopathy in dogs. *J Vet Intern Med*, 14, 282-291 (2000)
- 6) von Rotz A, Suter MM, Mettler F, et al : Eosinophilic granulomatous pneumonia in a dog. *Vet Rec*, 118, 631-632 (1986)
- 7) Tenwolde AC, Johnson LR, Hunt GB, et al : The role of bronchoscopy in foreign body removal in dogs and cats: 37 cases (2000-2008) : *J Vet Intern Med*, 24, 1063-1068 (2010)
- 8) Calvert CA, Rawlings CA : Pulmonary manifestations of heartworm disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 15, 991-1009 (1985)
- 9) Knight DH : Heartworm Infection. In: King LG, ed. *Textbook of Respiratory Diseases in Dogs and Cats*. 517-526, SAUNDERS, St.Louis (2004)
- 10) Brownlie SE : A retrospective study of diagnosis in 109 cases of canine lower respiratory disease. *J Small Anim Pract*, 31, 371-376 (1990)
- 11) Corcoran BM, Thoday KL, Henfrey JI, et al : Pulmonary infiltration with eosinophils in 14 dogs. *J Small Anim Pract*, 32, 494-502 (1991)
- 12) Waddle JR : Chronic eosinophilic pneumonia in a dog. *Can Vet J*, 33, 126-128 (1992)