

## Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

石原京子, 土肥和紘, 西浦公章  
椎木英夫, 花谷正和, 石川兵衛

奈良県立医科大学第 2 内科学教室

今井照彦, 堅田均

### A CASE OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA

KYOKO ISHIHARA, KAZUHIRO DOHI, KIMIYAKI NISHIURA,  
HIDEO SHIIKI, MASAKAZU HANATANI and HYOE ISHIKAWA

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

TERUHIKO IMAI and HITOSHI KATADA

*The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received October 26, 1989

*Summary*: A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is reported. This patient was a 25-year-old female who complained of persistent fever and cough since two weeks after delivery. Chest roentgenogram revealed patchy pulmonary infiltrates which wandered from one area to another. The cultures of sputa were negative. In spite of antibiotic administration, previous symptoms and arthralgia worsened. And the roentgenograms did not show any improvement. The histopathological findings of open lung biopsy included obstruction of the bronchiolar lumens by organization of exudates and interstitial thickening, which were compatible with those of BOOP. This case showed improvement in the symptoms and chest roentgenogram findings without prednisolone treatment. No recurrence has been observed during 24 months after remission.

#### Index Terms

bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, open lung biopsy, post delivery, prednisolone, wandering patchy infiltrates

#### 緒 言

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) は, Epler<sup>1)</sup> によって はじめて提唱された疾患概念であり, 病理学的所見として, 1) 閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans; BO), 2) 器質化肺炎 (organizing pneumonia; OP), 3) 間質性肺炎の三者が存在する場合に診断される<sup>2)</sup>. 本邦における BOOP の報告例はすでに 30 例以上に達する<sup>3)</sup>とされているが, 著者らは, 特徴的な臨床症状を具え, ほゞ典型的な肺生検病理所見を呈した BOOP の 1 例を経験したので, ここに

報告する.

#### 症 例

患者: 25 歳, 女性.  
主訴: 発熱, 咳嗽.  
家族歴: 父と父方叔父; 肺結核. 父方叔母; 慢性関節リウマチ (RA).  
既往歴: 先天性左股関節脱臼.  
嗜好品: 20 歳からタバコ 10 本/日.  
現病歴: 昭和 62 年 4 月 25 日に第 1 子を満期出産で正常分娩しており, 以後の経過も順調であった. しかし,

5月10日頃から咳嗽と37~38℃の発熱が出現したので、近医で抗生物質の投与を受けた。治療によっても咳嗽と発熱が改善しないので、5月23日に当科を受診したところ、胸部X線写真で両側肺尖部の淡い浸潤影を指摘されて入院した。

入院時現症：身長162cm、体重55kg。体温36.4℃、脈拍90/分、整。血圧90/50mmHg。呼吸23/分、整。結膜に貧血・黄疸を認めない。頸部の表在リンパ節と甲状腺腫を触知しない。胸廓・心・肺については、背部に左に凸の側弯が認められるが、打診は正常共鳴音、肺肝境界は、第5肋間である。心音は純で、心雑音も聴取しない。呼吸音は、正常肺呼吸音であり、副雑音も聴取しない。腹部は、平坦・軟で、肝・脾・腎を触知しない。四肢には関節の変形・腫張・運動制限などを認めず、神経学的異常所見も認めない。

入院時検査成績：血液学的検査では白血球の左方移動と軽度の血小板増加が認められ、赤沈は1時間値が85mmの中等度促進を示した。血液生化学的検査では、 $\alpha_2$ グロブリンが15.7%、血清アルカリフォスファターゼが19.5KAUであり、いずれも上昇していた。免疫・血清学的検査については、CRPが3.1mg/dlの強陽性、RA因子、RAHA および抗マイクロゾーム抗体がそれぞれ110単位、320倍および1600倍の高値を示したが、その他の自己抗体は検出されなかった。また、マイコプラズマ、クラミジアおよび各種ウイルスの血清抗体価についても、ペア血清で測定したが、いずれも有意の上昇を示さなかった。さらにLeu3a/2aは1.0の低値を示したが、PPD 皮膚試験は弱陽性にとどまった。肺機能検査

は、%VCが106%、DLcoが17.3ml/分/mmHgであり、過膨張の傾向と軽度の拡散能低下を示した。喀痰培養は、正常細菌叢であり、結核菌も証明されなかった。また喀痰の細胞診はclass IIを示すにとどまった (Table 1)。

入院時胸部単純X線写真：入院時胸部単純X線写真では両側肺尖部に不均一な浸潤影が認められており (Fig. 1)、その陰影は胸部CT像で胸膜に接した複数の結節と

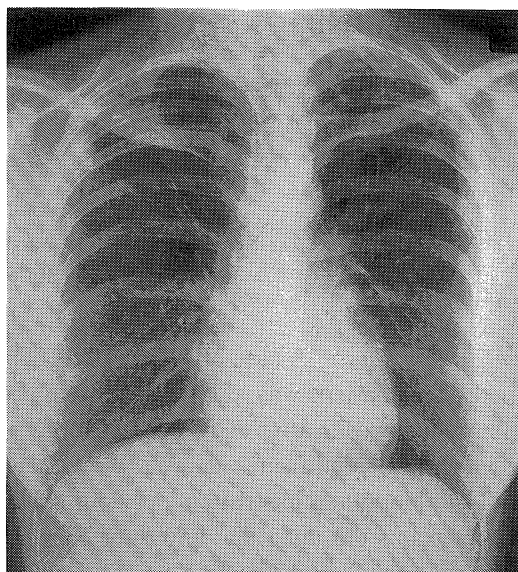


Fig. 1. Chest roentgenogram on admission reveals irregular infiltrates in bilateral upper lung field.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis	Biochemistry	Serology	immune complex (-) (C <sub>1</sub> q solid-phase EIA)
protein (-)	TP 6.7 g/dl	CRP 3.1 mg/dl	C 3 153 mg/dl
sugar (-)	Alb 53.2%	RA 110 U/ml	C 4 35 mg/dl
urobilinogen (N)	$\alpha_1$ 4.3%	RAHA 320×	CH 50 47 U/ml
Hematology	$\alpha_2$ 15.7%	ASO (-)	Leu 3 a/2 a 1.0
RBC 425 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	$\beta$ 10.1%	cold hemagglutination (-)	PPD 23 × 12 mm <sup>2</sup>
Ht 36.5%	$\gamma$ 16.7%	mycoplasma (-)	Pulmonary function
Hb 11.7 g/dl	T. Bil 0.3 mg/dl	ANF (-)	%VC 106%
WBC 6900/mm <sup>3</sup>	GOT 18 IU/l	LE test (-)	FEV <sub>1.0</sub> % 90%
Stab 16%	GPT 19 IU/l	DNA (-)	TLC 5.3 l
Seg 65%	AIP 19.5 KAU	microsome 1600×	RV/TLC 37.1%
Eo 1%	LDH 221 IU/l	thyroglobulin (-)	DLco 17.3 ml/min/mmHg
Ba 0%	$\gamma$ GTP 42 IU/l	RNP (-)	DLco/VA 3.6 ml/min/mmHg
Lymph 13%	ChE 0.68 $\Delta$ pH	Sm (-)	ABG
Mono 5%	BUN 10 mg/dl	SS-A (-)	pH 7.41 mmHg
Plts 47.4 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr 1.2 mg/dl	SS-B (-)	PaO <sub>2</sub> 75.4 mmHg
LE cell (-)	Thyroid function	IgG 1087 mg/dl	PaCO <sub>2</sub> 42.4 mmHg
ESR 84 mm/h	T <sub>3</sub> 136 ng/dl	IgA 323 mg/dl	Sputum culture normal flora
	T <sub>4</sub> 6.4 $\mu$ g/dl	IgM 222 mg/dl	Sputum smear class II
	TSH 1.6 $\mu$ U/ml	IgE 112 ng/dl	

して把握された (Fig. 2).

入院後経過: 入院当初は肺結核を疑い, INAH 0.4 g, SM 1 g と RFP 0.45 g の3者を投与した. しかし発熱や咳嗽などの自覚症状および赤沈に改善がみられず, 6月上旬から全身性の関節痛も加わった. 入院1ヵ月後の胸

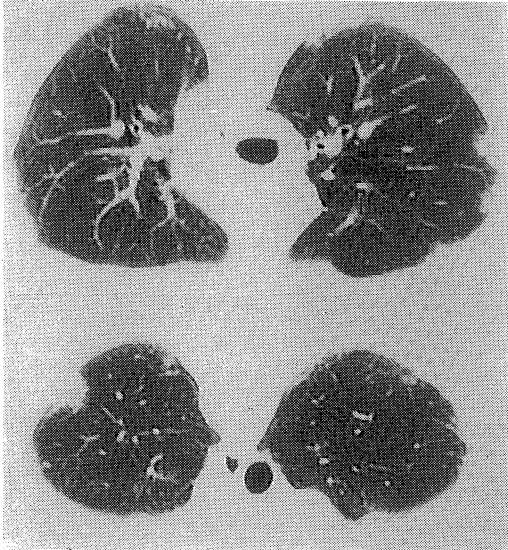


Fig. 2. Chest CT demonstrates that irregular infiltrate observed consist of several nodules being in contact with visceral pleura.

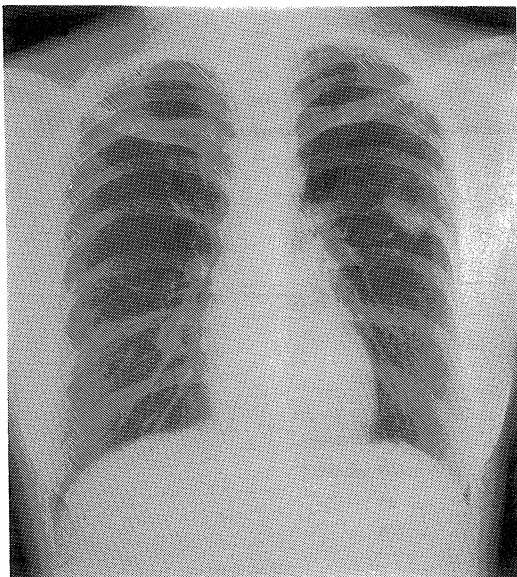


Fig. 3. Chest roentgenogram observed one month later shows two well-defined, patchy infiltrates in left medial and right lower lung field.

部X線写真では比較的境界の明瞭な斑状影が右下肺野と左中肺野に認められた (Fig. 3). その陰影は胸部CT検査により, 両側肺尖部, 右S<sup>6</sup>および左S<sup>3</sup>・S<sup>4</sup>・S<sup>6</sup>における胸膜に接した複数の結節影の集簇として把握された (Fig. 4). 一方, 6月11日に施行した transbronchial lung biopsy (TBLB) では, 単核球の浸潤による軽度肺胞壁の肥厚と, 一部の肺胞腔内に肺胞マクロファージと単核球の浸潤が観察された. 以上の所見から, 本例の肺病変は間質性肺炎と診断された. しかし本例は臨床経過と検査成績から BOOP が強く疑われたので, 7月27日に開胸肺生検を施行した. 右第6肋間で開胸し, S<sup>6</sup>から胸膜と癒着した3×1×2cmの白色弾性硬の肺組織片を採取した. 肺病理組織所見では, 病変内における呼吸細気管支レベルの細気管支にポリープ状の幼弱な肉芽形成がみられ, 内腔の狭窄像が観察された (Fig. 5). さらに肺胞道・肺胞腔内には器質化浸出物が散見された. 肺

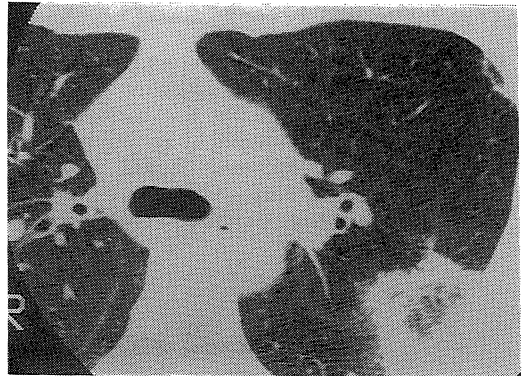


Fig. 4. Chest CT demonstrates that new abnormal shadows are composed of conglomerate densities.

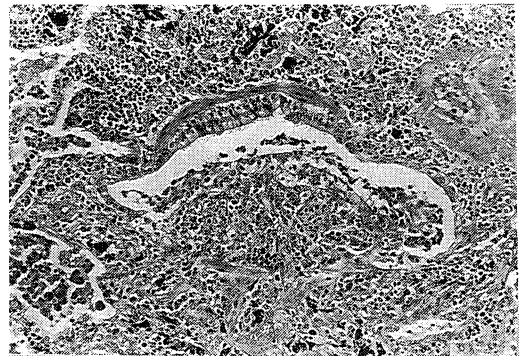


Fig. 5. Respiratory bronchiole is filled with protuberance of immature granulation tissue. (hematoxylin-eosin staining, ×125)

胞壁は単核球の浸潤および線維化によってび慢性に肥厚しており、肺胞腔内には泡沫状細胞質を有する肺胞マクロファージ・単核球、および一部には少数の好中球と好酸球の浸潤も認められた (Fig. 6). 以上の所見はBOOPに一致する像と考えられた。6月下旬から消炎鎮痛薬の投与のみで経過を観察していたが、発症3カ月頃から関節痛は軽減し、胸部陰影も消退した (Fig. 7・8)。そこで

副腎皮質ステロイドを投与せずに経過観察しているが、現在に至るまで BOOP の再発や関節症状の悪化はみられない。

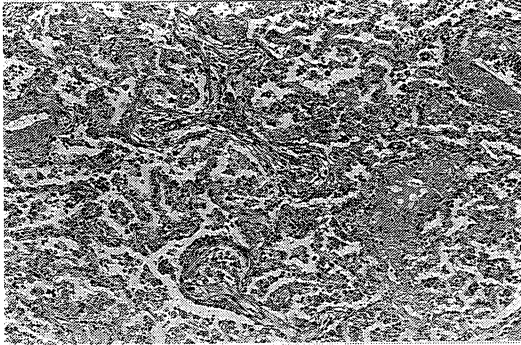


Fig. 6. Low-magnification micrograph shows plugs of fibrous tissue filling the airspaces and alveolar ducts. The neighboring alveolar septa are thickened by an infiltrate of mononuclear cells and fibrosis. Foamy macrophages are also observed within airspaces. (hematoxylin-eosin staining, × 125)

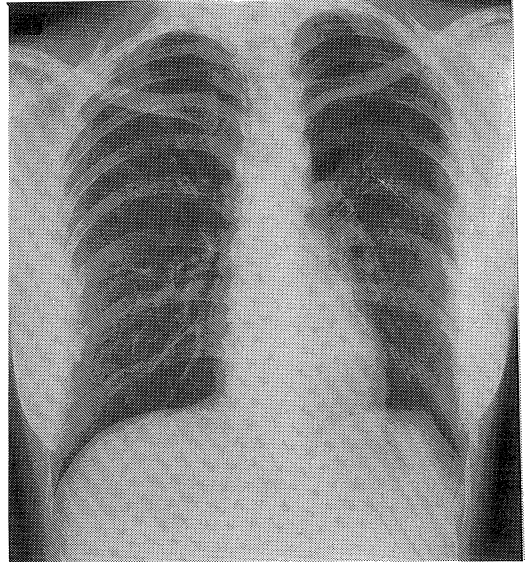


Fig. 7. Chest X-P at discharge reveals no abnormal shadows excepting operative scar in left medial lung field.

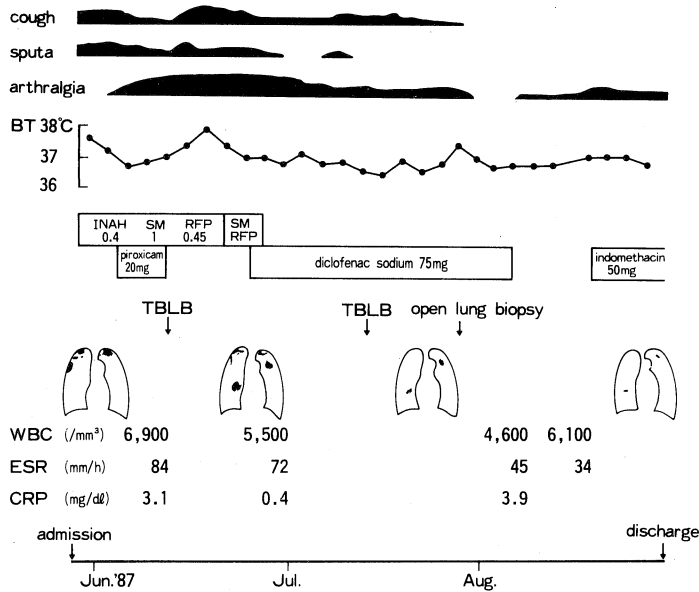


Fig. 8. Clinical course.

## 考 察

BOOP の臨床像：現在，本邦における BOOP の臨床像は以下のようにまとめられている<sup>3)</sup>。1) 発症年齢は 40 歳～70 歳（平均年齢は 58 歳）であり，性差は認められない。2) 自覚症状として，呼吸困難（78%），咳嗽（61%），発熱（57%）が多く，喀痰もみられる。3) 聴診所見は吸気時に crackles を高頻度に聴取する。4) 肺機能検査では 100% の症例に拡散能の低下，88% の症例に拘束性障害が認められる。動脈血ガス分析では 90% の症例が低酸素血症を示す。5) 胸部 X 線所見は斑状の浸潤影を特徴とし，しかも陰影が経過中にしばしば移動する。6) 副腎皮質ステロイド治療が奏効する。したがって，上記の臨床所見を示す症例に遭遇した場合は，BOOP を念頭に置く必要がある。今回著者らが経験した症例は，発熱と咳嗽，拡散能の低下および移動性の斑状影を主徴としており，BOOP としてほぼ典型的な臨床像を示したといえる。

BOOP の診断：BOOP は肺の病理所見によって診断される<sup>2)</sup>。その組織像は，BO の所見としての器質化浸潤物による細気管支内腔の閉塞と，OP の所見としての肺胞道と肺胞腔に器質化浸出物を認め，さらに胞隔における単核球浸潤や繊維性肥厚の両者の存在が必要とされる。しかし，BO は，局所性病変であり，比較的大きな標本で始めて確認されることが多い。したがって，BO の診断に際しては，TBLB よりも開胸肺生検が選択される。BOOP の診断に際しては，陰影は移動性を示す頻度が高いことから，pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE) syndrome と drug induced pneumonia を鑑別する必要がある<sup>4) 5)</sup>。PIE syndrome については，末梢血中好酸球数の増加が認められないこと，気管支肺胞洗浄液の細胞分類で好酸球数の増加が認められないことから鑑別された。drug induced pneumonia については，入院後に投与した抗結核薬の INAH と RFP がリンパ球刺激試験陽性を示したが，同薬物による誘発試験は人道的観点から施行しておらず，完全に除外し得ない。加えて，入院前に近医で投与された抗生物質による可能性も否定できない。しかし本症は，INAH と RFP の投与前から浸潤影が存在したことから，開胸肺生検所見から BOOP と診断される。

当然のことではあるが，BOOP は，開胸肺生検によって診断可能な疾患とも考えられるため，従来に PIE syndrome あるいは間質性肺炎（usual interstitial pneumonia）と診断された症例には BOOP に該当する症例の含まれている可能性が高い<sup>6)</sup>。また同様の理由から drug

induced pneumonia や RA などの膠原病に続発した肺病変に BOOP を多数含んでいる可能性も残されている。したがって，本疾患を疑わせる症例に遭遇した場合は，積極的に開胸肺生検を施行する必要があると思われる。

BOOP の病因：現在のところ BOOP の病因としては，1) 二酸化窒素，二酸化イオウや塩化水素などの有毒ガスの暴露，2) マイコプラズマ肺炎やレジオネラ肺炎などの感染症，3) RA や皮膚筋炎などの膠原病，4) その他が考えられている<sup>2)</sup>。本邦においては，RA<sup>7)</sup>や溶血性貧血<sup>8)</sup>に合併した症例などの自己免疫疾患合併例， $\alpha$ メチルドーパの投与後に出現した薬物性<sup>4)</sup>などが報告されているが，報告例の大半は特発性と呼ばれる原因不明のものである<sup>2)</sup>。本例は，多関節の運動痛と腫脹を認めており，リウマトイド因子も陽性であるので，アメリカリウマチ協会の RA 疑症例に相当する。したがって本例では，BOOP の病因が RA による可能性も完全に否定できない。ところで本例は，出産後 2 週から咳嗽・発熱が出現している。一般に妊娠中は副腎皮質機能亢進状態にあり細胞性免疫能は低下状態にあるとされている<sup>9)</sup>。産褥期はこれらの免疫能低下状態から非妊時の状態に回復する時期と考えられ，BOOP の発症に妊娠あるいは出産時に見られる免疫能の変動が関与した可能性もある。加えて，本症の発症には免疫学的機序の関与を示唆する報告がみられる<sup>10)</sup>こともあり，この点に関しては今後の検討事項と思われる。

BOOP の治療：本症は副腎皮質ステロイドが奏効するとされており，プレドニゾロンに換算して 60 mg/日あるいは 1 mg/kg/日を投与し，1～3 カ月後から漸減する。一方，副腎皮質ステロイドの投与を行わずに寛解した例も報告されている。本例も開胸肺生検後から自覚症状と胸部 X 線所見が自然寛解しており，現在まで再発していない。

## 結 語

出産後に発症した bronchiolitis obliterans organizing pneumonia の 1 例を報告した。本疾患の病因はまだ不明であり，将来の検討が待たれる。

本論文の要旨は第 124 回日本内科学会近畿地方会（昭和 62 年 12 月 5 日，尼崎市）において発表した。

## 文 献

- 1) Epler, G. R., Colby, T. V., McCloud, T. C., Carrington, C. B. and Gaensler, E. A.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J.*

- Med. 312: 152, 1985.
- 2) 山本正彦, 伊奈康孝: BOOP の概念と我が国の現状. 医学のあゆみ 149(12): 868, 1989.
  - 3) 北市正則, 泉 孝英: BOOP. 呼吸と循環 36(10): 1075, 1988.
  - 4) 久保嘉朗, 村山尚子, 網谷良一, 倉沢卓也, 久世文幸, 荏原順一, 北市正則, 小笹晃太郎: 移動する浸潤影を呈し開胸肺生検で診断された Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の2例. 日胸. 115(12): 1062, 1986.
  - 5) 谷池圭子, 大村 誠, 西口弘恭, 小野寺秀記, 原 洋, 赤荻照章, 福田 瓦, 林 英夫, 松井道宣, 加藤元一, 徳田 一, 土橋康成, 北市正則: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia の一症例. 京二赤医誌. 7: 139, 1986.
  - 6) 北川正信: 器質化肺炎——好酸球性肺炎の新しい見方と BOOP 批判. 呼吸と循環 37(4): 387, 1989.
  - 7) 谷口博之, 中嶋庸子, 小川賢二, 馬嶋邦通, 近藤康博, 横山繁樹, 岸本英正: 慢性関節リウマチに合併した Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の1例. 日胸痰会誌. 25(9): 1027, 1987.
  - 8) 田中栄作, 南部静洋, 藤本憲弘, 田口善夫, 群 義明, 望月吉郎, 種田和清, 岩田猛邦, 上田善道, 小橋陽一郎, 市島国雄: 移動する PIE 症候群様の陰影と両側胸水を呈した Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の1例. 日胸. 115(6): 532, 1985.
  - 9) 竹内正七, 金沢浩二, 高石光二: 産褥期の免疫能. 産婦人科 MOOK (7) 産褥. 第1版, 金原出版, 東京, p 72, 1979.
  - 10) 河端美則, 片桐史郎: BOOP について. 呼吸 5 (11): 1210, 1986.