

## 症例報告

# 気管支喘息にびまん性汎細気管支炎を合併したと 考えられた13歳男児例

荒井 梨沙, 窪田 祥平, 早野 聡子, 粟生 耕太

大和市立病院 小児科

**要旨:** 症例は13歳男児。喘鳴ならびに労作時の呼吸困難に対して、近医でサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 (SFC) を導入されるも改善せず、当院に紹介となった。ステロイド薬の全身投与ならびにサルブタモール吸入を施行したが喘鳴、呼吸困難は残存したため、CT検査を施行したところ、副鼻腔の液体貯留、右下葉に小葉中心性の粒状影ならびに気管支壁のびまん性肥厚を認めた。びまん性汎細気管支炎 (DPB) と診断し、クラリスロマイシンで加療を開始したところ、約6週間後に著明な臨床症状の改善を認めた。その後、SFCの吸入頻度の低下に伴い、労作時の一過性の咳嗽を認めたことから気管支喘息とびまん性汎細気管支炎の合併が示唆された。治療抵抗性の気管支喘息患者に対して、追加治療を検討する前にDPBを含め他の喘鳴をきたす疾患を十分に鑑別することが重要である。また、DPBに気管支喘息が併発することもあるため、注意を要する。

**Key words:** びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis), マクロライド (macrolides), 気管支喘息 (bronchial asthma), 呼気中一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide)

## はじめに

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) は両肺にびまん性に存在する呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とし、主な症状として慢性的な咳嗽や喀痰、労作時呼吸困難などがあり、呼吸機能検査では閉塞性障害を呈することが多い。

DPBは1970年代まで極めて予後不良の疾患とされてきたが、1980年代にマクロライドの少量長期療法の導入に伴い、長期予後は著明に改善した<sup>1)</sup>。DPBは早期診断および治療介入が重要であるが、臨床像は気管支喘息と類似している。そのため、小児期の喘鳴に対してDPBの鑑別が十分に行えているとは言えない状況である。難治性喘息としての管理中に治療反応性の悪さからDPBの診断に至る小児例も近年報告されている<sup>2, 3)</sup>。その多くはDPB単独発症と考えられており、気管支喘息を合併していた症例の報告は限定的である。今回我々は、DPBを合併したと考えられる気管支喘息の症例を経験したので報告する。

## 症 例

**【症例】** 13歳 男子

**【主訴】** 咳嗽、喘鳴

**【既往歴】** アレルギー性鼻炎。乳児期の発育に異常なし。繰り返す感染症罹患歴なし。

**【生活歴】** 中学校2年生、陸上部に所属。猫の飼育あり。

**【家族歴】** 母：アレルギー性鼻炎。免疫不全の家族歴なし。

**【現病歴】** 幼少期からスギ花粉が飛散する時期に咳嗽や喘鳴を認めていた。発作の度に経口 $\beta_2$ 刺激薬の服薬により症状は改善しており、間欠的なロイコトリエン受容体拮抗薬 (leukotriene receptor antagonist: LTRA) の内服をすることはあるものの、気管支喘息の診断を受けていなかった。小学校高学年頃から長距離走などの激しい運動を行うと断続する咳嗽を認めた。2020年夏頃から喘鳴や咳嗽の頻度が増加し、激しい運動時に呼吸困難が出現した。LTRAの定期内服を開始されたものの、

表1 検査所見

血算生化学		静脈血液ガス分析	
WBC	10,700/μL	pH	7.4
Neu	81.1%	pCO2	42.7 mmHg
Lym	15.3%	HCO3-	25 mmol/L
Mono	2.4%	BE	-0.2
Eo	1.1%		
RBC	559×10 <sup>4</sup> /μL	免疫学	
Hb	15.6 g/dL	非特異的IgE	424 IU/ml
Plt	31.5×10 <sup>4</sup> /μL	特異的IgE	
AST	13 IU/L	スギ	39.5 UA/ml
ALT	9 IU/L	ヤケヒョウヒダニ	50 UA/ml
LDH	165 IU/L	ネコノフケ	9.42 UA/ml
BUN	13 mg/dL	カモガヤ	0.11 UA/ml
Cr	0.57 mg/dL	アルテルナリア	<0.10 UA/ml
Na	143 mEq/L		
K	4.2 mEq/L	マイコプラズマ (PA)	40 倍
Cl	105 mEq/L		
Alb	4.7 g/dL		
CRP	1.08 mg/dL		

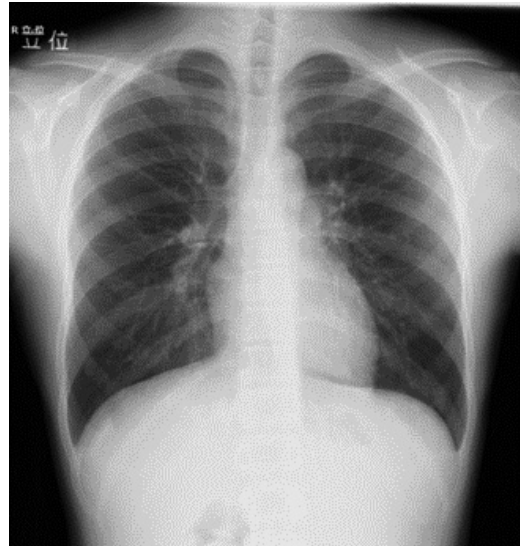


図1 入院時胸部X線写真  
両側肺野に線状陰影および粒状影を認めた。

症状の改善がないため、2021年1月にサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 (salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination: SFC) ドライパウダー定量吸入器500μg/日が開始された。しかし、SFCの吸入開始後も労作時呼吸困難、喘鳴は改善せず、2021年5月に当院を紹介された。当院の受診時にも両肺野に喘鳴を聴取し、努力呼吸を認めたため精査加療目的に入院した。

【入院時身体所見】 体温36.8℃，心拍数76/分，整，呼吸数28/分，酸素飽和度96%（室内気下）。

胸部：陥没呼吸なし，肩呼吸あり，呼吸音減弱あり，吸気終末から呼気時に wheezes, coarse crackles を聴取。呼気延長あり。心音 純，過剰心音・雑音なし。  
四肢：下腿浮腫なし。関節腫脹・関節痛なし。  
皮膚：皮疹なし。

【入院時検査所見】 血液検査（表1）では、CRPの軽度上昇を認めた。非特異的IgE値は上昇しており、スギ、ヤケヒョウヒダニならびにネコのフケに感作を認めた。マイコプラズマPA法は40倍であり、寒冷凝集素検査は検査をしていない。

胸部X線写真（図1）では両側肺野に線状陰影・粒状影を認めた。

【経過（図2）】 入院時、感染に伴った気管支喘息の急性増悪と診断した。それは、①胸部聴診で wheezes が聴取されたこと、②サルブタモールの吸入により wheezes の改善を認めたこと、③幼少期に喘鳴の既往があることを根拠とした。入院後、プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム60mg/日の経静脈投与とサルブタモール

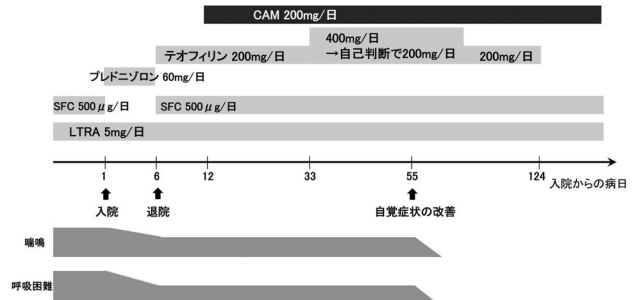


図2 治療経過

プレドニゾン投与開始後も喘鳴ならびに呼吸困難は残存した。CAM内服開始6週間後に急激な自覚症状の改善を認めた。

ル吸入で加療を開始した。治療開始直後に喘鳴はわずかに改善したものの、以降は改善の傾向は見られず残存した。プレドニゾンコハク酸エステルナトリウムは計5日間の投与で終了し、テオフィリン200mg（4 mg/kg/日）の内服を開始した。喀痰や喘鳴は残存するものの、呼吸困難は改善傾向にあり、酸素需要はないことから、入院6日目に退院した。なお、退院前にSFCの吸入手技が問題ないことを確認した。退院後も喘鳴ならびに呼吸困難感は残存しており、更なる精査として、喉頭ファイバー、呼吸機能検査ならびに単純CT（副鼻腔、胸部）を施行した。喉頭ファイバーでは、声帯機能不全など喘鳴の原因となる異常所見は認められなかった。呼吸機能検査は1秒率の低下は認めなかった（図3）。単純CTは両側下葉に気管支壁のびまん性肥厚、右下葉に小葉中心性の淡い粒状影、および両側上顎洞、左篩骨洞に液体貯留を認めていた（図4）。以上の検査結果から、喘鳴の原因としてDPBの可能性を考え、同日からクラリスロマイシン (clarithromycin: CAM)

	治療開始前		3か月後		6か月後	
	実測値	%予測値	実測値	%予測値	実測値	%予測値
FVC(L)	3.65	127.6%	3.88	132.4%	3.92	99.7%
FEV1(L)	3.20	97.2%	3.56	108.2%	3.72	108.1%
FEV1/FVC(%)	87.67	98.7%	91.75	103.2%	94.89	106.7%
PEF(L/s)	7.13	118.0%	8.24	136.4%	8.33	133.7%
V50(L/s)	4.51	107.6%	4.91	117.1%	5.14	118.9%
V25(L/s)	1.80	80.0%	2.41	107.1%	2.61	112.9%

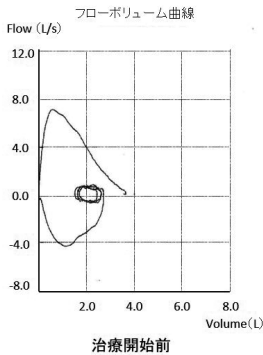


図3 呼吸機能検査  
 努力肺活量, 最大呼気流量, 1秒率, V50ならびにV25のいずれもCAMでの治療開始後に上昇を認めた。

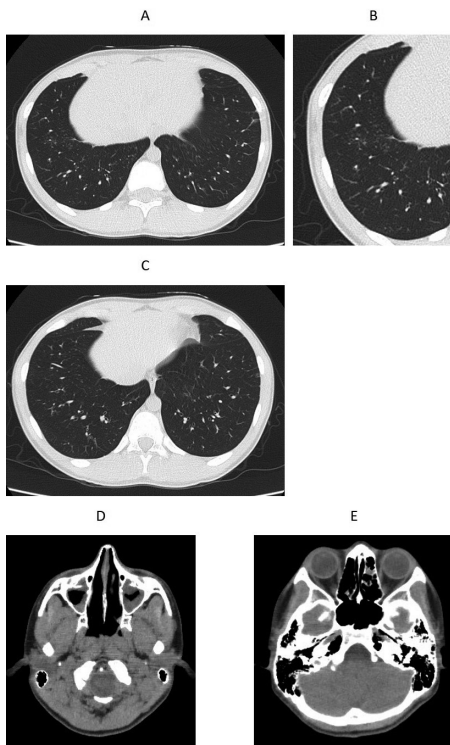


図4 治療開始前単純CT

- A, B: 胸部HRCTと病変部拡大像。右S8-S10部位に小葉中心性の粒状影を認めた。  
 C: 胸部HRCT。両側下葉優位の気管支壁のびまん性肥厚を認めた。  
 D, E: 副鼻腔CT。両側上顎洞, 左篩骨洞に粘膜肥厚, 液体貯留像を認めた。

を200mg/日の内服で開始した。喘鳴に対してβ<sub>2</sub>刺激薬の反応性を認めることから、気管支喘息の合併も考え、長期管理薬は継続とした。テオフィリンの導入約1か月後の血液検査で血中濃度が3.3μg/mLと低値であることから、テオフィリンを400mg/日に増量したが、増

量後に嘔気が出たため、自己判断で200mg/日の内服で継続していた。CAM内服開始後も労作時の咳嗽と呼吸困難が持続していたが、内服開始6週間後から急激な臨床症状の改善がみられ、労作時の呼吸困難を起さなくなった。呼吸機能検査は努力肺活量, 最大呼気流量, 1秒率, V50ならびにV25のいずれもCAMでの治療開始後に上昇した(図3)。入院6か月後に測定した呼気中一酸化窒素濃度(fractional exhaled nitric oxide: FeNO)は49ppbであった。テオフィリンは導入後4か月で中止した。中止後も喘鳴を認めていなかったが、臨床症状の改善に伴い、SFCの吸入頻度が低下したことで、労作時の一過性の咳嗽を認めた。そのため、気管支喘息の長期管理に関して本人ならびに家族に再度説明したところ、SFCのアドヒアランスが向上し、労作時の咳嗽は目立たなくなった。以上の経過から、DPBと気管支喘息の併発が考えられた。現在、CAM開始12か月が経過しているが、長距離走などの激しい運動時も症状を認めず経過している。

考 察

DPBは両肺にびまん性に存在する呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とし閉塞性障害をきたす疾患であり、副鼻腔気管支症候群の一つとされている。DPBの好発年齢は40,50歳代であり、小児期から青年期に慢性副鼻腔炎症状が先行し、後に下気道症状を呈することが一般的に多い経過である。組織学的には、リンパ球や形質細胞が呼吸細気管支へ浸潤することで壁肥厚がみられ、内腔には好中球が集積する。また、肺胞間質には泡沫状マクロファージの浸潤が見られる。

DPBの診断は「びまん性汎細気管支炎診断の手引き」に基づいて診断する。診断基準として必須3項目、参考3項目が定められている<sup>4)</sup>。必須項目は①持続性の咳嗽および労作時呼吸困難、②副鼻腔炎の合併、③胸部X線における両側性びまん性粒状影および胸部CTにおける両側びまん性小葉中心性粒状病変であり、参考項目は①断続性ラ音および連続性ラ音、②1秒率が70%以下およびPaO<sub>2</sub>が80mmHg以下、③寒冷凝集素価64倍以上である。診断基準において必須項目3項目を満たすもののうち参考項目2項目以上を満たすものは确实、参考項目1項目以下のものはほぼ确实となる。また、必須項目のうち①②を満たすものは可能性ありと診断される。本症例を照合すると、必須項目である①持続性咳嗽、②副鼻腔炎の合併の2項目を満たした。胸部CTでは小葉中心性粒状病変を認めるものの右下葉に局限していることから必須項目における③胸部X線における両側性びまん性粒状影および胸部CTにおける両側びまん性小葉中心性粒状病変は満たさず、可能性ありと診断した。参考項目では①断続

性ラ音および連続性ラ音を満たした。他の参考2項目について、本症例ではCAM開始前の1秒率の低下は認めなかったが、CAM治療に伴い、1秒率ならびに末梢気道障害の指標とされる $\dot{V}_{25}$ が上昇し、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ が低下したことから、治療開始に伴い末梢気道閉塞が改善したことが示唆された。また動脈血液ガス分析については小児に対する侵襲性を考え今回実施していない。寒冷凝集素は今回未測定であった。

本症例の初期診断は気管支喘息であった。小児気管支喘息・管理ガイドライン2020に基づき本症例の重症度を評価すると、最重症持続型であり、追加治療として生物学的製剤の適応となる重症度であった<sup>5)</sup>。難治性喘息に対する管理として、ガイドラインには治療の強化に先立ち、喘鳴をきたす疾患の診断の見直しをすること、治療コントロール不良にする要因の評価を行い、対策を講じることの重要性が記載されている。本症例では吸入手技は適切であり、服薬アドヒアランスも問題なかったが、単純CTを施行したところ限局的ではあるものの細気管支炎を示唆する所見を認めたことからDPBの可能性があると考えられた。なお、皮膚所見や関節所見から関節リウマチやシェーグレン症候群などの膠原病を積極的に疑う身体所見に乏しいこと、既往歴や家族歴より免疫不全疾患は積極的に疑わないことから、細気管支炎の基礎疾患として膠原病や免疫不全の関与は否定的と判断した。また非結核性抗酸菌症をはじめとした抗酸菌感染症に関して、喀痰培養は採取していないが、免疫不全状態にはないことや好発年齢ではないことから積極的に疑わなかった。また、DPBの小児例では臨床症状ならびに単純CTの所見から原発性線毛運動不全症(primary ciliary dyskinesia: PCD)も鑑別の一つにあげられるが、今回は内臓逆位がないこと、後述しているマクロライド少量長期療法の反応性が良好であることから否定的と判断した。気管支喘息の重症度からは生物学的製剤の使用の開始が検討されたが、治療開始前に他疾患の鑑別を行ったことで診断の見直しとDPBへの早期治療介入が可能であった。

DPBの治療としてマクロライド少量長期療法が確立している。マクロライドがDPBの慢性気道炎症に対して有効性を示す機序として、①気道上皮からの過剰な分泌物を抑制すること、②下気道における好中球の炎症局所への集積を抑制すること、③末梢気道におけるリンパ球やマクロファージの蓄積を抑制することなどがあげられている<sup>6)</sup>。マクロライド投与により2,3か月以内に臨床効果が認められることが多く<sup>2,3)</sup>、本症例もCAM内服開始後に臨床症状の変化は見られなかったが、治療開始6週間後から急激に臨床症状が改善した。症状の改善が見られた時期も既報と一致しており、DPBの経過として矛盾しないと考えられた。成人では臨床症状が安定すれば、

CAMの内服期間は2年間とされている。小児では報告例が少なく、定まった治療期間は不明であり、今後の症例集積が望まれる。

本症例は、当院受診5か月前から継続してガイドライン上のstep4の追加治療相当での管理をしている中で改善せず、ステロイドの経静脈投与に対する反応性も限定的であった点で気管支喘息の経過としては非典型的であった。CT所見での中心性粒状陰影の分布は限局的ではあるものの、CAM内服開始後に急激に喘鳴が改善したことは、症状改善の時期も併せて総合的に判断してDPBの関与を強く示唆するものであった。一方で、本症例において、限定的ではあるものの喘鳴に対して $\beta_2$ 刺激薬への反応性を認めたこと、幼少期から喘鳴を認めていたこと、CAM内服開始後にSFCの吸入頻度の低下に伴い、労作時の一過性の咳嗽が目立つようになったことは気管支喘息を示唆する所見である。以上より、気管支喘息にDPBが併発した可能性が高いと考えられる。気管支喘息とDPBの併発例の報告は限定的である。その理由として、DPBの病態にはTh1タイプの免疫応答が関与するのに対し、喘息はTh2タイプの免疫応答が関与することがあげられる<sup>7)</sup>。両者の鑑別として気道の好酸球炎症を反映するFeNOが有用である。好酸球性気道炎症を主体とする気管支喘息では高値となる。一方、慢性の好中球炎症を主体とするDPBではFeNOは上昇しない。本症例はマクロライドでの治療開始前のFeNoは測定していなかったが、治療開始6か月後のFeNOは49ppbと上昇を認めた。DPBと気管支喘息の合併例はマクロライドでの治療後にTh1炎症からTh2炎症へ移行することも推定されており、本症例もマクロライドの治療により、Th2炎症主体に移行した可能性がある<sup>7,8)</sup>。DPBと気管支喘息の合併が示唆された点で稀な症例であると考えられた。

治療抵抗性の気管支喘息患者に対して、追加治療を進める前に、DPBなどの他の喘鳴をきたす疾患を十分に鑑別することが重要である。また、DPBに気管支喘息が合併することもあり、その後の長期管理も注意深く行う必要がある。

## 文 献

- 1) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med*, **157**: 1829-1832, 1998.
- 2) Fujita S, Suzuki R, Sagara N, Aota A, Akashi K, Katsunuma T: Three cases of diffuse panbronchiolitis in children with a past history of difficult-to-treat bronchial asthma: A case report from a single medical facility. *Allergology*

- International, **69**: 468-470, 2020.
- 3) 高柳文貴, 西田光宏, 山本崇晴: 気管支喘息として5年間吸入ステロイド薬治療を継続していたびまん性汎細気管支炎の1例. 日本小児アレルギー学会誌, **34**: 566-572, 2020.
  - 4) 中田紘一郎: DPBの診断指針改訂と重症度分類策定厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成10年度研究報告書. 1999: 109-111.
  - 5) 足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫: 小児喘息治療・管理ガイドライン2020. 協和企画, 東京, 2020.
  - 6) Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med*, **1**: 119-131, 2002.
  - 7) Takeyama K, Shimizu Y, Ishii M, Hara H, Kondo M, Tamaoki J: Coexistence of diffuse panbronchiolitis and asthma: reciprocity of neutrophilic and eosinophilic inflammation. *Respirol Case Rep*, **5**: e00232, 2017.
  - 8) Matsuno O, Ueno K, Hayama Y, Honda H, Yamane H, Saeki Y: Deterioration of asthma in a patient with diffuse panbronchiolitis (DPB) after macrolide therapy. *J Asthma*, **47**: 486-488, 2010.

### Abstract

#### DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS COEXISTING WITH BRONCHIAL ASTHMA: A CASE STUDY

Risa ARAI, Shohei KUBOTA, Satoko HAYANO, Kota AO

*Department of Pediatrics, Yamato Municipal Hospital*

We present a case of a 13-year-old boy who complained of persistent cough, wheezing, and exertional dyspnea. First, he was diagnosed with bronchial asthma and treated with leukotriene receptor antagonists and high dose fluticasone-salmeterol combination (SFC) at another hospital. However, since the symptoms did not improve, the patient was referred to our hospital.

Computed tomography revealed fluid in the sinuses, diffuse centrilobular infiltrative shadows, and diffuse thickening of the bronchial wall in the right lobe. Based on clinical and radiological findings and examinations, the patient was diagnosed with diffuse panbronchiolitis (DPB) and long-term therapy was initiated with low-dose clarithromycin.

Six weeks after the treatment started, the patient showed improved clinical symptoms. Subsequently, as the frequency of SFC inhalation decreased, transient coughing on exertion was observed, suggesting the complication of bronchial asthma.

Therefore, it is important for patients with refractory bronchial asthma to adequately differentiate other wheezing disorders, including DPB, before considering additional treatment for asthma. Also, bronchial asthma can coexist with DPB.

