

## ●症 例

## Stevens-Johnson 症候群に合併した閉塞性細気管支炎の 1 剖検例

杉野 圭史<sup>1)</sup> 木村 一博<sup>1)</sup> 佐野 剛<sup>1)</sup> 加藤 信秀<sup>2)</sup>  
 高木 啓吾<sup>2)</sup> 土屋香代子<sup>3)</sup> 蛇澤 晶<sup>3)</sup> 中田紘一郎<sup>1)</sup>

要旨：閉塞性細気管支炎（BO）により呼吸不全をきたした Stevens-Johnson 症候群の 1 剖検例について検討した。症例は 27 歳の女性で、10 歳時に Stevens-Johnson 症候群を発症し、ステロイド治療開始後いったんは Stevens-Johnson 症候群の改善を認めたが、発症 2 カ月後より労作時呼吸困難、肺過膨張ならびに呼吸機能検査にて閉塞性障害が出現した。その後は気道感染と気胸を繰り返し、進行性に呼吸困難の悪化と高度の混合性換気障害による低酸素血症、高炭酸ガス血症を呈した。臨床的に閉塞性細気管支炎と診断し、人工呼吸管理下に対症療法を継続したが、Stevens-Johnson 症候群発症 17 年後に呼吸不全のために死亡した。剖検肺の所見は、ほぼ全肺の膜様細気管支に constrictive bronchiolitis (CBO) の所見と中枢側の二次的気管支拡張を認めた。

キーワード：閉塞性細気管支炎，Stevens-Johnson 症候群，アモキシシリン，モザイクパターン，  
 狭窄性閉塞性細気管支炎  
 Bronchiolitis obliterans, Stevens-Johnson syndrome, Amoxicillin, Mosaic pattern,  
 Constrictive bronchiolitis

## 緒 言

Stevens-Johnson 症候群は、粘膜皮膚眼症候群ともいわれ、重症の多形滲出性紅斑を呈する症候群である<sup>1)</sup>。その原因として、抗菌薬、抗てんかん薬などの薬物投与によるもの、マイコプラズマ、ウイルスなどの感染症によるものなどが考えられている。また閉塞性細気管支炎は、小気管支から膜様細気管支の内腔が肉芽組織や線維組織で充満し、あるいは壁の線維化によって内腔の著しい狭窄・閉塞が起こった状態<sup>2)</sup>で、臨床的に慢性的な気流制限を認める症候群であり、慢性閉塞性肺疾患の範疇に属する疾患のひとつである。

今回我々は、Stevens-Johnson 症候群罹患後に生じた BO による呼吸不全のために死亡した 1 例を経験したので、剖検肺の所見とあわせて報告する。

## 症 例

症例：27 歳，女性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：10 歳時に Stevens-Johnson 症候群を発症。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

粉塵暴露歴：なし。

アレルギー歴：アモキシシリン（AMPC）の内服後に Stevens-Johnson 症候群を発症。

現病歴：1987 年 1 月 17 日（当時 10 歳）に上気道炎のため AMPC を内服したところ、全身に多形滲出性紅斑、口腔内潰瘍、両眼結膜炎が出現した。近医で AMPC による Stevens-Johnson 症候群と診断され、ステロイドパルス療法が施行された。その結果、皮膚粘膜症状は改善を認めたが、発症約 2 カ月後より労作時の呼吸困難が出現した。室内気吸入下の血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub> 72.0 Torr, PaCO<sub>2</sub> 36.7 Torr であったが、呼吸機能検査では、VC 1.07L, %VC 52.9%, FEV<sub>1.0</sub> 0.45L, FEV<sub>1.0</sub>% 36.3% と高度の混合性換気障害を認めた。

1988 年以降は頻回に気道感染をくり返すようになり、労作時呼吸困難が増悪した。当時は多発性気腫性肺嚢胞症と臨床診断され、クラリスロマイシンが継続投与されていた。1997 年 4 月からは在宅酸素療法が導入された。同年 12 月より計 5 回にわたり両側の気胸を合併し、1998 年 2 月には右肺嚢胞切除術が施行された。その際切除された組織はブラのみで、細気管支病変は確認できなかった。

2000 年以降は、安静時にも呼吸困難を自覚するようになり、外出も困難になった。2002 年 6 月中旬より発

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

<sup>1)</sup> 東邦大学呼吸器内科

<sup>2)</sup> 同 呼吸器外科

<sup>3)</sup> 独立行政法人国立病院機構東京病院臨床検査科

(受付日平成 17 年 8 月 22 日)

Table 1

Hematology				Pulmonary function test	
WBC	16,200/ $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	65 IU/l	VC	1.12 ml
Baso	0.0%	T-Bil	0.8 mg/dl	%VC	36.8%
Eosino	1.0%	Na	138 mEq/l	FEV1.0	0.6 ml
Neut	72.0%	K	4.2 mEq/l	FEV1.0%	53.1%
Lymph	17.0%	Cl	95 mEq/l	%RV	89.1%
Mono	8.5%	BUN	11 mg/dl	TLC	2.35 L
RBC	5.35/ $\mu$ l	Cr	0.4 mg/dl	RV/TLC	52.3%
Hb	13.5 g/dl				
Ht	44.4%	Serology		Blood gas analysis (O2 1.5L nasal)	
Plt	29.6 $\times$ 10/ $\mu$ l	CRP	12.6 mg/dl	pH	7.32
		ESR	65 mm/h	PaO2	79.5 torr
				PaCO2	60.1 torr
Biochemistry		Urinalysis		HCO3 <sup>-</sup>	32.3 mmol/L
TP	8.3 g/dl	sugar	(-)	SaO2	94%
Alb	4.9 g/dl	prot	(-)		
GOT	18 IU/l	OB	(-)		
GPT	4 IU/l	RBC	<1		
LDH	326 IU/l	WBC	<1		
CK	29 IU/l				

Table 2

	1987	1992.8	1997.4	1999.7	2002.7	2003.9	2004.1
VC	1.40	1.33	1.58	1.34	1.13	ND	ND
%VC	43.7	44.0	50.0	43.1	37.2	ND	ND
FEV1.0	0.51	0.54	0.71	0.62	0.60	ND	ND
FEV1.0%	36.3	45.7	44.9	46.3	53.1	ND	ND
PaO2	72.0*	ND	63.7*	61.5*	79.5**	55.4***	60.8***
PaCO2	36.7*	ND	46.6*	50.2*	60.1**	67.0***	99.8***

ND: not done \* Room air, \*\* O2 1.5L nasal, \*\*\* FiO2 35%, PS17cm H2O

熱とともに呼吸困難が増悪したため、6月17日当院呼吸器内科に入院となった。

入院時理学所見：身長150cm、体重39kg、(BMI 17.3)、血圧108/70mmHg、脈拍96/分・整、体温37.4℃、左眼球は角膜混濁により失明状態、胸部聴診で両肺に吸気時にsqwarkおよびcoarse cracklesを聴取、腹部平坦かつ軟、肝脾触知せず、浮腫なし、手指にチアノーゼを認めた。

検査所見 (Table 1, 2)：血液検査では白血球数16,200/ $\mu$ l、CRP 12.6mg/dlと炎症反応が亢進していた。呼吸機能検査では、VC 1.12L、%VC 36.8%、FEV<sub>1.0</sub> 0.6 L、FEV<sub>1.0</sub>%53.1%、TLC 2.35L、RV/TLC 52.3%と高度の混合性換気障害を認め、酸素1.5L/分吸入下での血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub> 79.5Torr、PaCO<sub>2</sub> 60.1Torrと低酸素血症、高炭酸ガス血症を呈していた。

画像検査：胸部X線写真では、両肺の過膨張所見に加え、右下葉を中心に胸膜癒着像を認めた (Fig. 1)。同時期に施行した胸部CT写真では、両肺にair trapping

をあらわす広範囲なモザイクパターンを認めた (Fig. 2)。

入院後経過：入院後右気胸を合併し呼吸困難がさらに増悪したため、同年9月19日に胸腔鏡下嚢胞縫縮術を施行した。術後の感染に対してメロペネム (MEPM) を点滴投与したところ、血圧低下とともに全身発赤が出現したため、アナフィラキシーショックであると判断し、ただちにステロイドを投与することで臨床症状の改善を認めた。その後、人工呼吸器からの離脱が困難であったため、気管切開を施行したうえで人工呼吸管理を継続した。

本症例は、Stevens-Johnson症候群から2カ月後に呼吸器症状が出現していること、その当時から高度の閉塞性換気障害を認めていたこと、当院で施行した胸部CT写真で両肺に広範囲なモザイクパターンを認めたことからStevens-Johnson症候群によるBOであると臨床診断した。

2003年5月以降は、喀痰量が増加し、喀痰培養検査で緑膿菌が頻回に検出されるようになったため、マクロ



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing pleural adhesion in the right lower lung field in addition to findings of severe hyperinflation in both lung fields.



Fig. 2 Chest computed tomography (CT) scan on admission, showing a widespread mosaic pattern demonstrating air trapping in both lungs.

ライド長期投与の適応と考え、同年10月からはアジスロマイシンを継続投与したが、気道感染のコントロールは困難であった。次第に炭酸ガスの蓄積が進行したため、2004年2月からは鎮静下の強制換気による人工呼吸管理を開始した。

その後、肺炎の合併により急激に呼吸状態が悪化し、同年2月18日に永眠された。

剖検肺の病理学的所見



Fig. 3 Schematic reconstruction of both lungs, showing that diffuse pleural adhesion was indicated and obliterative bronchi were frequently found in the upper and lower lobes (arrow). Bronchodilatation and some cyst-like dilatations were seen in the lower lobe bronchi.

#### (1) 肉眼的所見 (Fig. 3)

肉眼的にはびまん性に胸膜癒着を呈し、上下葉に多数の閉塞した気管支を認めた。上葉では、区域気管支を1次として気道閉塞は4~5次末梢枝から始まることが多く、いったん閉塞した後に拡張をきたす気管支も確認された (Fig. 4a)。閉塞部より中枢側の気管支は軽度の管状拡張を示していた。下葉では、ほとんどの気管支が明らかな管状拡張をきたしており、一部では囊状に拡張した気道も認められた。閉塞気道の次数は上葉とほぼ同様の結果であった。なお、胸膜直下に5mm径の気腫性囊胞が散見されたが、気道との連続性は肉眼的には確認されなかった。また右下葉の拡張した気管支内には、*actinomyces* の菌塊が形成されていた。

#### (2) 組織学的所見

両側上葉の気道閉塞は、小気管支から膜様細気管支に強く、閉塞した気道内腔は、弾性線維の増加をともなう線維性組織で閉塞していた (Fig. 4b)。一方、気道壁にある既存の平滑筋や弾性線維はほとんどが残存しており、CBOの所見を呈していた。また、炎症細胞浸潤はほとんど認められなかった (Fig. 4c)。右中葉、左舌区、両下葉の気道の拡張気管支壁は、小円形細胞浸潤を伴う線維化により平滑筋や弾性線維などの既存の構造が減少、もしくは消失していた。しかしその末梢端にはCBOの所見が認められた。

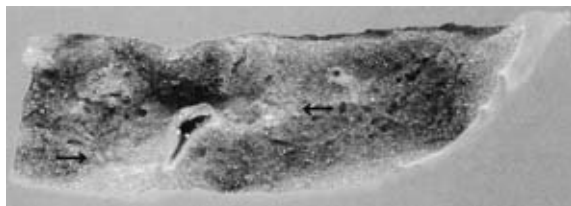


Fig. 4a Macroscopic appearance of the left S1+2c, showing obliterated bronchioli (arrow).

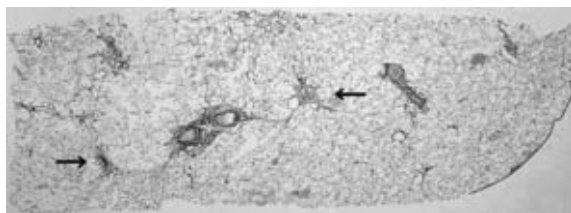


Fig. 4b Low magnified microscopic appearance of the lung, showing complete occlusion of a membranous bronchiole (arrow) (elastica-van Gieson's stain, ×1).

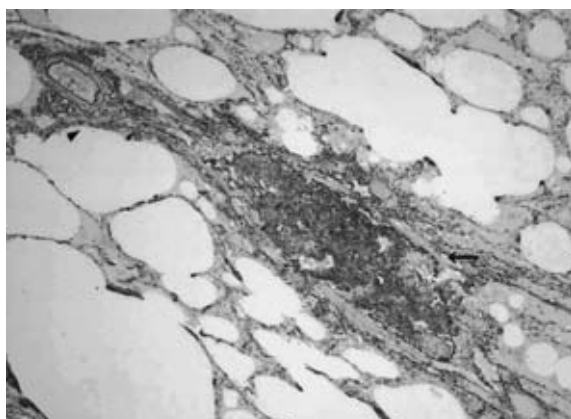


Fig. 4c Lumen of a membranous bronchiole (arrow) was obliterated by fibrous granulation tissue, while the elastic fiber layer, smooth muscle layer, and the submucosal structures of the bronchiolar wall was maintained. (elastica-van Gieson's stain, ×10).

## 考 察

Stevens-Johnson 症候群は、粘膜皮膚眼症候群ともいわれ、重症の多形滲出性紅斑を呈する症候群である<sup>1)</sup>。その原因としては、抗菌薬、抗てんかん薬などの薬物投与によるもの、マイコプラズマ、ウイルスなどの感染症によるものなどが考えられている。その経過は症例によって異なり、皮膚症状の重症化だけでなく、多臓器に

およぼ合併症により、死亡する症例も稀ではない<sup>1)</sup>。

Stevens-Johnson 症候群では、BO を合併することが知られており、症例報告が散見される<sup>2)</sup>。

BO は、小気管支から膜性細気管支の内腔が肉芽組織や線維組織で充満し、あるいは壁の線維化によって内腔の著しい狭窄・閉塞が起こった状態である。組織学的には、細気管支上皮下あるいは内腔の線維化によって高度に狭窄ないし閉塞した状態で、気道壁の既存構造は保たれる constrictive BO である<sup>3)</sup>。

臨床的特徴として、本疾患は細気管支内腔の狭窄あるいは閉塞により、air trapping が生じ、肺の過膨張が引き起こされる。初期にはほとんど正常範囲内の所見であるため、早期診断には呼吸機能検査が有用であり、1 秒率の低下、残気量の増加など閉塞性換気障害が主体となる。

一方、BO の原因としては、有毒ガス（アンモニア、NO<sub>2</sub>など）の吸入<sup>4)</sup>、膠原病、特に関節リウマチ<sup>5)</sup>およびマイコプラズマ<sup>6)</sup>やウイルス感染<sup>7)</sup>などによるものが報告されている。最近では骨髄移植などの臓器移植後の報告例が増加しているが<sup>8)</sup>、本症例のように薬剤による Stevens-Johnson 症候群によって生じた BO の報告は少なく、組織学的に確定診断されたものは、われわれの調べた範囲では本症例が 4 例目であった<sup>9)~11)</sup>。

患者は全例が女性で、年齢は 25 歳から 41 歳までであり、原因と推定される薬剤はアンピシリンが 1 例、フェニトインが 1 例、同定不能が 1 例であった (Table 3)。本症例では、AMPC 内服後に Stevens-Johnson 症候群を発症したこと、また術後感染に対して MEPM を投与したところ、アナフィラキシーショックを呈したことより、βラクタム系抗菌薬に対するアレルギーを有していたと考えられ、原因薬剤は AMPC であったと考えられる。

4 例とも Stevens-Johnson 症候群による全身症状が改善した後に呼吸器症状が出現していたが、この期間は BO が形成されるまでの時間を反映していると考えられている。すなわち Stevens-Johnson 症候群発症早期には、おもに膜性細気管支粘膜から粘膜下および細気管支周囲に炎症細胞の浸潤が生じる。その後細気管支上皮が壊死・脱落し、時間の経過とともに粘膜下に生じた線維化により細気管支の内腔が次第に狭窄することになる<sup>10)</sup>。

4 例中 2 例は呼吸器症状が出現してから 2 カ月以内に死亡していた。他方で本症例は、度重なる気道感染により呼吸状態が次第に悪化していきながらも、Stevens-Johnson 症候群発症後 17 年にわたり生存した。

本症例の剖検肺では、多くの気管支が区域支より 4~5 次末梢の小気管支から膜性気管支が多数閉塞しており、平滑筋や弾性線維などの気道構造は保たれたまま、



Table 3

No.	Age	Sex	Cause	Days from on set	Histological findings	Survival time	Reference number
1	42	F	Unknown	9days	BO in 3 ~ 5 branch bronchi	59days	9)
2	41	F	Ampicillin	24days	Proliferative BO in non-respiratory bronchiole	60days	10)
3	25	F	Phenytoin	8months	BO (TBLB)	Unknown	11)
4	27	F	Amoxicillin	2months	Constrictive BO in 4 ~ 5branch bronchi	17years	our case

BO: bronchiolitis obliterans, TBLB: transbronchial lung biopsy

気道内腔が線維性に閉塞もしくは著明に狭窄していたことから、CBOがおもな病理所見であると考えられた。

一方で山中ら<sup>2)</sup>は、BOには通常、気管支拡張を来たすことはまれであるとしているが、本症例では両下葉・舌区を中心に明らかな気管支拡張が認められた。これは、Stevens-Johnson 症候群によるCBOがほぼ全肺にわたって形成された後、緑膿菌を含む度重なる感染が両下葉、舌区の気道に加わることで、潰瘍などの炎症が惹起され、気管支が拡張したものと考えられる。

BOの治療としては、ステロイド薬、気管支拡張薬、マクロライド療法などが試みられているが、細気管支の閉塞性変化は非可逆的であり、その予後は不良である<sup>12)</sup>。本症例では、移植後のBOにazithromycin (AZM)を投与することにより呼吸機能が改善した<sup>13)</sup>という報告を受け、AZMの使用を試みたが、明らかな効果は得られなかった。一方、BOの発症機序には不明な点が多いが、膠原病<sup>5)</sup>、骨髄移植<sup>6)</sup>、肺移植<sup>14)</sup>、などで好発することから、免疫反応の異常が発症に重要な役割を果たしているものと考えられている<sup>15)</sup>。

現在のところCBOに対しては有効な治療法が見当たらないのが現状であり、進行例においては肺移植が唯一の治療法とされている<sup>16)</sup>一方で、肺移植自体がBOの重要な危険因子であり、このことがBOの治療をさらに困難にしている。残念ながら、本症例では肺移植に対する本人の承諾が得られなかった。

今回われわれは、AMPC内服後のStevens-Johnson 症候群罹患後に生じた呼吸不全症例をBOであると臨床診断し、剖検で病変を確認し得た症例を経験した。本症例のように、進行性の呼吸困難を呈し、肺機能検査で閉塞性障害を、胸部CT写真でモザイクパターンを認めた場合には、BOも鑑別にあげるべき疾患であると考えられる。

## 文 献

- 1) 相原道子, 池澤善郎. Stevens-Johnson 症候群. 日本臨床 2002;60:322—327.
- 2) 山中 晃. 慢性閉塞性細気管支炎. 日本胸部臨床 1986;45:539—554.

- 3) 河端美則. 慢性の細気管支炎とその周辺疾患の病理. 呼吸と循環 2002;50:463—468.
- 4) King TE Jr. Bronchiolitis. In: Schwarz MI, King Jr TE, ed. Interstitial Lung Disease. Hamilton: BC Decker Inc, 2003;787—824.
- 5) Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Q J Med 1977;184:427—444.
- 6) Isles AF, Masel J, O'Duffy J. Obliterative bronchiolitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. Pediatr Radiol 1987;17:109.
- 7) Anthony PK, Ramsey RH, Murali MC, et al. Respiratory viral infection are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:181—187.
- 8) Roca J, Granena A, Rodriguez-Roisin R, et al. Fatal airway disease in adult with chronic graft-versus-host disease. Thorax 1982;37:77.
- 9) 神林隆元, 窪田達也, 福家信夫, 他. Stevens-Johnson 症候群に遅発性呼吸障害を合併し、呼吸不全にて死亡した1症例. ICUとCCU 1986;10:49.
- 10) Tsunoda N, et al. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. Chest 1990;98:243—245.
- 11) Yatsunami J, Nakanishi Y, Matsuki H, et al. Chronic bronchobronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. Internal Medicine 1995;34:772—775.
- 12) 本間 栄. 閉塞性細気管支炎. 医学のあゆみ・呼吸器疾患 2003;412—414.
- 13) Susan GG, John FM, Reda EG, et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. 2003;168:121—125.
- 14) Yousem SA, Burke CM, Billingham ME. Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart-lung transplantation. Hum Pathology 1985;16:911—923.
- 15) 横井豊治, 橋本克訓, 平林紀男, 他. 閉塞性細気管支炎. 病理と臨床 2002;20:904—909.

- 16) Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001 ; 120 : 110.

### Abstract

#### An autopsy case of obliterative bronchiolitis associated with stevens-Johnson syndrome

Keishi Sugino<sup>1)</sup>, Kazuhiro Kimura<sup>1)</sup>, Go Sano<sup>1)</sup>, Nobuhide Kato<sup>2)</sup>, Keigo Takagi<sup>2)</sup>,  
Kayoko Tsuchiya<sup>3)</sup>, Akira Hebisawa<sup>3)</sup> and Koichiro Nakata<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine

<sup>2)</sup>Department of Thoracic Surgery, Toho University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Tokyo National Hospital

We reviewed an autopsied 27-year-old female with obliterative bronchiolitis associated with Stevens-Johnson syndrome. She had a history of Stevens-Johnson syndrome at age 10 years old and was treated with corticosteroids. Two months after the onset of dermatitis, the patient complained of dyspnea on exertion. The chest radiograph showed hyperinflation, and pulmonary function tests revealed obstructive impairment. The respiratory failure progressed due to respiratory tract infection and pneumothorax. She underwent thoracoscopic cyst surgery for right pneumothorax. Although the patient was clinically diagnosed as having obliterative bronchiolitis and received corticosteroids therapy and mechanical ventilation, she died of progressive respiratory failure 17 years after the onset of Stevens-Johnson syndrome. On autopsy, the macroscopic appearance of both lungs showed multiple white nodules in the centrilobular lesion corresponding to the obliteration of the small bronchioli. The microscopic appearance revealed constrictive bronchiolitis in the membranous bronchioli of both lungs associated with secondary bronchiectasis caused by superimposed infection.