

## ●症 例

## 潰瘍性大腸炎の肺病変の加療中に気胸を併発した1例

大谷 俊人 山根真由香 大成洋二郎

要旨：症例は72歳男性。潰瘍性大腸炎に対して14年間サラゾスルファピリジンの内服していた。発熱と咳嗽があり、胸部X線写真で右下肺野に肺炎像を指摘され当科に入院した。抗菌薬で改善なく、気管支肺泡洗浄液の細胞分画は好酸球優位で、経気管支肺生検では器質化肺炎の所見であった。ステロイド治療で解熱し、咳嗽も減少したが、経過中に右中葉に出現したブラによる気胸を併発し、手術を行った。サラゾスルファピリジン再開後も再発は認めず、潰瘍性大腸炎に伴う器質化肺炎に気胸を併発した症例はこれまでにないため報告する。

キーワード：潰瘍性大腸炎，気胸，サラゾスルファピリジン

Ulcerative colitis, Pneumothorax, Salazosulfapyridine

## 緒 言

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) では呼吸器を含め全身に多様な合併症をきたすことが知られている。今回我々は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) の患者に肺病変を認め、ステロイドで加療していたところ新規にブラを形成し、気胸を併発した1例を経験した。肺病変の鑑別は急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia : AEP), 特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP), 薬剤性肺障害など多岐にわたったが、最終的にUCの肺病変と診断した。また、その経過中に新規のブラの出現を認めた。器質化による強い収縮性変化がブラ形成の一因となったと考えられ、考察を加えここに報告する。

## 症 例

患者：72歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：58歳 UC，70歳 前立腺癌手術。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 20本/日 (20～35歳)，粉塵曝露歴なし。

アレルギー歴：特記事項なし。

内服薬：58歳よりサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) を内服。

現病歴：201X年9月に40℃の発熱と乾性咳嗽を認め、近医を受診したところ感冒として解熱剤を処方された。しかし、その後も発熱が持続したため、再度近医を受診したところ胸部X線写真で右下肺野に浸潤影を認め、細菌性肺炎と診断された。ガレノキサシン (garenoxacin) 400mg/日の内服を開始したものの解熱せず、画像所見も改善しないため、当科に紹介となり精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長182cm，体重68kg，BMI 20.5kg/m<sup>2</sup>，意識清明，体温38.0℃，血圧147/82mmHg，脈拍数106/分，呼吸数20/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 92% (室内気，自発呼吸)。

胸部：右下肺野でcoarse crackles聴取。心音に明らかな異常はない。腹部は平坦・軟で圧痛なし。

四肢：両側下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (表1)：白血球，C反応性蛋白 (CRP) 増加を認めるが，プロカルシトニン (procalcitonin) の上昇は乏しく，KL-6は正常であった。各種培養検査はいずれも有意な菌を認めない。

胸部X線写真 (図1A)：右下肺野に浸潤影を認める。

胸部単純CT (図1B)：右下葉に非区域性に広がる小葉間隔壁の肥厚を伴ったすりガラス影と浸潤影を認めた。中葉には陰影は及んでいない。背側に胸水の貯留も認められた。

第1病日単純CT (図2)：右中葉胸膜直下には矢頭で示したような癍痕も伴っていた。この所見は今回の肺炎の発症前の単純CTでも認められた。

連絡先：大成 洋二郎

〒735-0017 広島県安芸郡府中町青崎南2-15

マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科

(E-mail: onari.y@mazda.co.jp)

(Received 27 Mar 2017/Accepted 25 Sep 2017)

表1 入院時検査所見

WBC	11,740/ $\mu$ L	T-bil	0.65 mg/dL	IgE	197 U/mL
Neut	76.5 %	AST	63 U/L	MPO-ANCA	<0.5 U/mL
Lym	12.0 %	ALT	96 U/L	PR3-ANCA	<0.5 U/mL
Mon	9.5 %	LDH	206 U/L	KL-6	189 U/mL
Eos	0.5 %	TP	6.9 g/dL	HbA1c	6.0 %
Bas	0.0 %	Alb	2.9 g/dL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 抗体 (PA)	(-)
RBC	$436 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	14.2 mg/dL	Sputum culture	(-)
Hb	13.1 g/dL	Cr	0.81 mg/dL	尿検査	
Ht	38.5 %	Na	137.1 mmol/L	混濁	(-)
MCV	88.3 fL	K	4.5 mmol/L	比重	1.016
Plt	$39.9 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	99.7 mmol/L	pH	5.5
PT 秒	14.4 s	CRP	18.5 mg/dL	白血球	(-)
PT %	72.1 %	Procalcitonin	0.15 ng/mL	尿潜血定性	(-)
APTT	33.5 s	抗核抗体	<20 $\times$	尿蛋白定性	(-)
D-dimer	1.46 $\mu$ g/mL	RA	1.9 U/mL	尿中肺炎球菌抗原	(-)
		IgG	932 mg/dL	尿中レジオネラ抗原	(-)
		IgA	407 mg/dL		
		IgM	58 mg/dL		

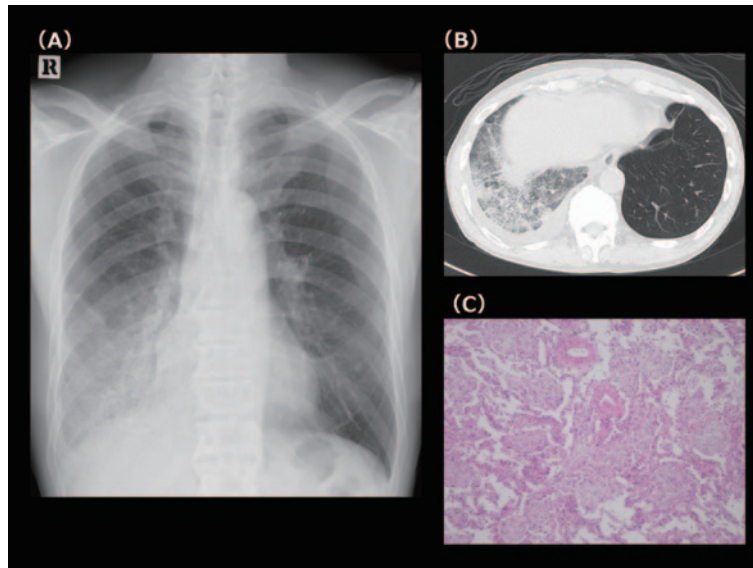


図1 入院時画像所見と病理所見. (A) 胸部X線写真で右下肺野に浸潤影を認めた. (B) 胸部単純CTでは右肺下葉にすりガラス影と浸潤影があり, 背側には胸水貯留を認めた. (C) TBLBの病理所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色.  $\times 100$ ]. 間質に軽度の線維化と慢性炎症細胞浸潤があり, 肺胞腔内にはMasson体の形成も認めた. 好酸球の浸潤はほとんどみられない.

入院後経過 (図2): 市中肺炎としてセフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) とアジスロマイシン (azithromycin: AZM) の投与を開始したが, その後も発熱, 咳嗽は持続した. 胸部X線写真で浸潤影が拡大したため, 抗菌薬不応と判断し, 原因精査目的に第11病日に気管支鏡検査を行った. 右B<sup>4b</sup>で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL), 右B<sup>8</sup>, B<sup>9</sup>で経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行した. 気管支肺

胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) は100/150 mL回収でき, 総細胞数 $2.88 \times 10^5$ /mL, マクロファージ30.6%, 好中球17.0%, リンパ球12.8%, 好酸球39.6%と好酸球分画優位であった. 細菌・抗酸菌検査はともに陰性, 細胞診の悪性所見も認めなかった. SASPは中止のうえ, BALFでの好酸球数が25%以上と上昇していたことよりAEPを疑い, 同日からステロイドパルス療法3日間, 以後プレドニゾロン (prednisolone: PSL)

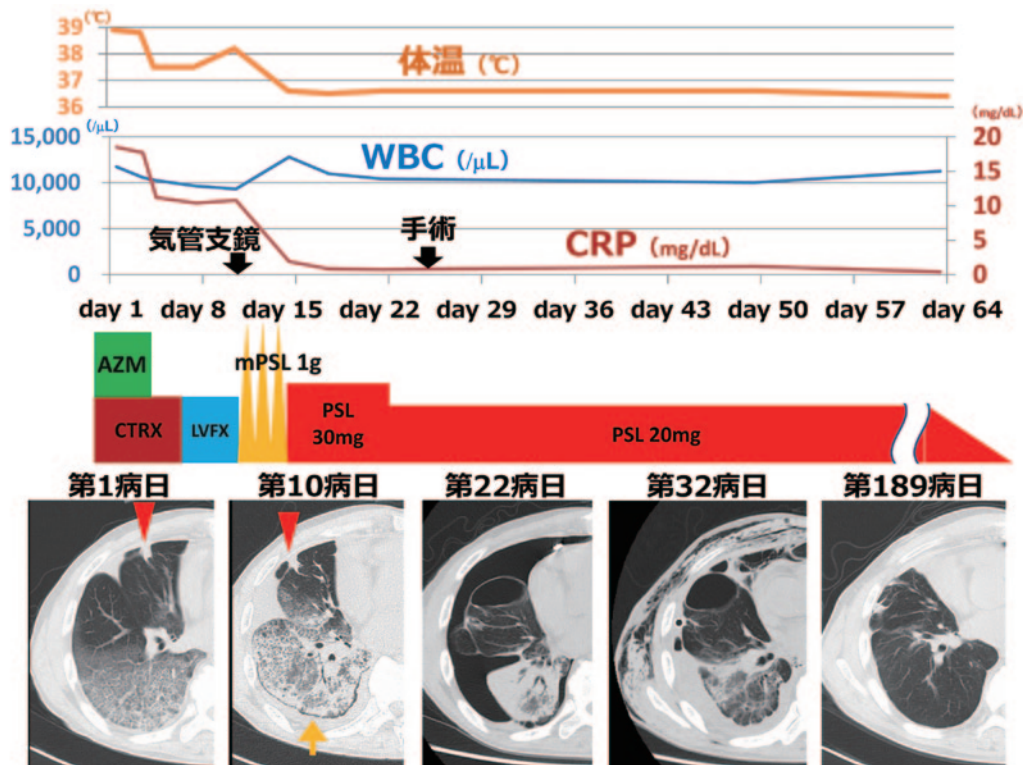


図2 臨床経過. 右下葉の陰影は背側から腹側に拡大し、それに伴って下葉が腹側に牽引されるように強く収縮し、容積減少を認めた. 第10病日の単純CT (矢印) では背側に間隙を認めている. その後右中葉に新規のブラを形成し気胸を発症した. 術後は肺の拡張は良好に得られ、最終的に陰影も消失しステロイドは漸減終了した. ブラ形成には右下葉の収縮と瘢痕 (矢頭) が影響した可能性がある.

30mg/日内服を開始した. 解熱し改善傾向であったが, 第17病日に右気胸を発症し, 胸腔ドレナージを施行した. しかしエアリークが持続し, 外科的治療が必要と判断し第22病日に他院呼吸器外科へ転科した. 術前の単純CTでは右中葉に3cm大のブラを認め, 術中所見でも同ブラよりエアリークを認めていたことから, フィブリン糊とポリグリコール酸シートを併用して被覆した. 術後は肺の拡張は良好に得られ第36病日には退院し, 以後ステロイドは約4ヶ月間で漸減終了し, 最終的にブラは自然消褪した. TBLB (図1C) や手術検体にはともに肺胞上皮が反応性に腫大し肺胞腔内にMasson体の形成を認め, 器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) の所見であった. ステロイド中止後の経過観察中, 他院で偶発的にSASPの再投与が行われたが, 肺病変や気胸の再発はなく経過している. SASPに対する薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) もステロイド治療終了後に行ったが, stimulation index 110%と陰性であった. 本症例はAEP, COP, 薬剤性肺障害のいずれにも典型的ではなく, 最終的に我々はUCの肺病変と考えている.

## 考 察

今回我々はUC加療中の患者に肺病変を認めた1例を経験した. 肺病変の明確な鑑別は困難であるが, 我々はAEP, COP, 薬剤性肺障害, UCの肺病変を鑑別に挙げ検討した.

まず, 急性の経過と好酸球優位のBALF所見からAEPを鑑別に挙げた. しかし, 一般的な発症年齢とは異なり, Allen<sup>1)</sup>やPhilit<sup>2)</sup>らのAEP診断基準にある両側のびまん性すりガラス影も認めなかった. 一般には喫煙等何らかの吸入抗原による過敏反応が誘引になるとされるが, 本症例では明らかなエピソードはなかった. また, TBLBや手術標本の組織像での好酸球浸潤はなくAEPとしては非典型的であった.

次にCOPも鑑別に挙げたが, 本症例で認めたような胸水は一般的ではない<sup>3)</sup>. また, COPでのBALFは好酸球の比率よりリンパ球の比率の方が高く, 25%以上の好酸球を認める場合には好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia: EP) がより疑われる<sup>4)</sup>とされ, 本症例にはUCという基礎疾患もあるため, COPとしての診断も難しい.

薬剤性肺障害についてだが, 本症例ではUCに対して

SASPを内服していた。SASPはスルファピリジン (sulfapyridine) と5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid : 5-ASA) の合剤で、腸内細菌により分解され5-ASAが放出される。これらによる薬剤性肺障害の報告<sup>4)5)</sup>は数多くあり、本症例も薬剤性肺障害の可能性が考えられた。しかし、SASPを14年と長期に内服しており、DLSTも陰性、ステロイド治療終了後に他院でSASPの偶発的な再投与が行われて以降現在も内服しているが、肺病変の再発を認めなかったことより薬剤性肺障害の可能性は低いと考えた。

これらを踏まえ我々はUCの肺病変の可能性を考えた。UCを含めIBDでは多彩な腸管外病変を呈することが1976年のKraftら<sup>6)</sup>の報告以降数多く報告されている。IBD患者52例 (UC 32例, Crohn病20例) の検討で呼吸機能検査の異常を認めたのはUCの6.25%, Crohn病の25%で、また、それぞれ約半数で高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) での異常を認めた<sup>7)</sup>。病型は主に気道病変、肺実質病変、漿膜炎の3型に分類され、IBDで呼吸器合併症がある患者のうち27%で肺実質病変があるとされる<sup>8)</sup>。頻度としては器質性肺炎が最多で、そのほかに好酸球性肺炎、分類不能の間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、剥離性間質性肺炎などがある<sup>9)</sup>。これまでのわが国の報告でもBALFの好酸球分画の上昇を認めたものの、好酸球性肺炎と器質性肺炎の鑑別ができなかった報告<sup>10)</sup>があり本症例と類似している。UC患者に生じた細菌性肺炎後の二次性器質性肺炎の可能性は残るものの、細菌性肺炎を積極的に疑う所見がないこと、病理組織像がUCの肺病変として最も多く認められる器質性肺炎像であったことより、本症例はUCに伴う器質性肺炎と判断した。UCの合併で多いとされている気道病変は単純CTや気管支鏡検査で検索した範囲では認められなかったが、右胸水があり、UCの呼吸器病変の一つとして報告のある胸膜炎の合併が示唆された。UCに伴う肺病変と腸管病変の活動性の関係については、大腸切除後に肺病変を発症した報告<sup>9)</sup>もあり、肺病変の出現時期が腸管病変の病勢と相関するかどうかについてはまだ結論が出ていない。本症例の腸管病変は直腸炎型で長期にSASPのみで寛解を維持していたことから、今回の肺病変は腸管病変と明らかな相関はないと考えている。

BALF中の好酸球分画が上昇した機序については不明だが、UC患者19例の誘発喀痰の検討では喀痰中の好酸球が増加していることが報告<sup>11)</sup>されている。なかでも特に直腸炎型で、また、ステロイドや免疫抑制剤を使用せず5-ASAで加療を受けている群でより喀痰中の好酸球が高いといわれる。本症例も直腸炎型で5-ASAを内服していることから、好酸球性の気道炎症が強生じ、それがBALFに影響を与えた可能性はある。この気道炎症は一

般的に1秒量の変化は乏しく、喘息患者のものとは臨床症状からも異なるものと考えられる。気道と腸管の好酸球が逆相関している可能性が示唆<sup>11)</sup>されており、UCの活動性を反映してIL-5などにより肺に動員された好酸球の関与も考えられるが、まだまだ不明な点も多い。

さらに本症例では経過中ブラを新規に形成し気胸を併発した。右中葉に形成されたブラよりエアリークを認めたことがその原因と考えられ、これまでの報告<sup>12)</sup>からもCOPの経過中にブラ形成を伴った症例は散見される。ブラ形成の機序にはcheck valve機構による慢性細気管支炎説<sup>13)</sup>や、胸膜下癒痕形成説<sup>14)</sup>がある。本症例での機序を正確に区別することはできないが、check valve機構のみであれば本症例では病変の主座である下葉にブラを形成する可能性が高いと考えられる。今回は右下葉ではなく中葉にブラを形成しており、そこに牽引と癒痕の影響があったのではないかと我々は考えた。一般に市中肺炎の経過中にみられる器質性肺炎では収縮性変化<sup>15)</sup>を生じるとされる。本症例では二次性器質性肺炎は否定的と考えるが、同様の機序により下葉を中心に強い収縮がおこりvolume lossをきたした。それによる牽引に加え、本症例では以前から右中葉に炎症後の癒痕 (図2矢頭) があり、これが起点となってブラが形成された可能性がある。また、胸膜炎が生じていたことも組織の脆弱化に寄与したかもしれない。その他鑑別として、本症例では最終的に消失したことから、ニューマトセルも考慮されるが、正確な鑑別は非常に難しい。いずれの可能性も否定できないが、病変の主座ではない右中葉にブラを形成した原因に、癒痕と収縮の影響があったのではないかと我々は考えている。

今回我々はUCに伴う肺病変加療中に気胸を併発した1例を経験した。UCの肺病変の鑑別は多岐にわたり慎重な診断が必要である。また、新規にブラを形成し気胸を併発した報告はこれまでになく、非常に貴重な症例と考えられた。

本症例の要旨は、第56回日本呼吸器学会中国・四国地方会 (2016年12月, 岡山) で発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Allen JN, et al. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
- 2) Philit F, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: A study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1235-9.
- 3) Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia.

- Eur Respir J 2006; 28: 422-46.
- 4) Parry SD, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. Eur Respir J 2002; 19: 756-64.
  - 5) 進藤百合子, 他. Mesalazine 長期投与による薬剤性肺障害の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 861-6.
  - 6) Kraft SC, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. Arch Intern Med 1976; 136: 454-9.
  - 7) Tunc B, et al. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. Acta Gastroenterol Belg 2006; 69: 255-60.
  - 8) Camus P, et al. The lung in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) 1993; 72: 151-83.
  - 9) Black H, et al. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. Chest 2007; 131: 524-32.
  - 10) 橋本 大, 他. 潰瘍性大腸炎に合併し, サラゾスルファピリジンが有効であった肺病変の1例. 日呼吸会誌 2003; 41: 531-6.
  - 11) Fireman E, et al. Induced sputum eosinophilia in ulcerative colitis patients: The lung as a mirror image of intestine? Respir Med 2009; 103: 1025-32.
  - 12) 井上哲郎, 他. 巨大ブラを呈したCryptogenic organizing pneumonia の1例. 日呼吸会誌 2006; 44: 517-21.
  - 13) 八木一之, 他. 嚢胞性肺疾患の発生, 進展, 治療. 呼吸と循環 1991; 39: 1181-7.
  - 14) 北川正信, 他. 気腫性嚢胞の病理. 日胸疾患会誌 1968; 27: 475-86.
  - 15) Fujita J, et al. Evaluation of lung volume in patients with community-acquired pneumonia. Intern Med 2013; 52: 293-4.

### Abstract

#### A case of ulcerative colitis complicated by pneumothorax during treatment of lung lesions

Toshihito Otani, Mayuka Yamane and Yojiro Onari

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Mazda Motor Corporation

We present the case of a 72-year-old man, who had begun taking oral salazosulfapyridine for the treatment of ulcerative colitis 14 years earlier. He developed a fever and cough and was diagnosed with bacterial pneumonia. Treatment with antibacterial agents was started at our department, but his condition did not improve. Salazosulfapyridine was discontinued and a bronchoscopy carried out, revealing a predominance of eosinophils in the cell fraction of the bronchoalveolar lavage fluid. Histopathologic findings from lung obtained by transbronchial lung biopsy showed reactive enlargement of alveolar epithelial cells and formation of Masson bodies within the alveolar lumen. Steroid therapy was then started, and the patient's condition improved, but a pneumothorax developed on the right side. Surgery was performed and the steroid dose gradually reduced to zero. Pathologic examination of the transbronchial lung biopsy and surgical specimens revealed signs of organizing pneumonia. A drug-induced lymphocyte stimulation test for salazosulfapyridine was negative. When treatment with salazosulfapyridine was accidentally resumed at another medical facility, the lung lesion did not recur. A diagnosis of lung disease associated with ulcerative colitis was made. During the course of treatment, a bulla formed, leading to a pneumothorax due to air leakage from the area formed by the bulla. The presence of a scar in the right middle lobe and contraction of the right lower lobe due to the organizing pneumonia seem to have contributed to the bulla formation.