

## ●症 例

## 胸腺腫に合併した細胞性/破壊性閉塞性細気管支炎の1例

上田 裕介<sup>a</sup> 木下 義晃<sup>a</sup> 池内 伸光<sup>b</sup>  
 永田 忍彦<sup>c</sup> 串間 尚子<sup>a</sup> 石井 寛<sup>a</sup>

要旨：症例は77歳，男性．慢性咳嗽を主訴に受診した．胸部CTで下葉優位の小葉中心性粒状影，気管支拡張像，前縦隔腫瘤を認めた．前縦隔腫瘍切除術および外科的肺生検が施行され，胸腺腫および細胞性/破壊性閉塞性細気管支炎と診断された．マクロライドを投与したが，呼吸機能障害や画像所見は緩徐に悪化した．胸腺腫を合併した細胞性/破壊性閉塞性細気管支炎は過去に報告がなく，貴重な症例と思われた．

キーワード：細胞性/破壊性閉塞性細気管支炎，胸腺腫，びまん性汎細気管支炎

Cellular/destructive bronchiolitis obliterans (cellular/destructive BO),  
 Thymoma, Diffuse panbronchiolitis (DPB)

## 緒 言

細胞性/破壊性閉塞性細気管支炎 (cellular/destructive bronchiolitis obliterans : cellular/destructive BO) は，気道壁への炎症細胞浸潤による気道壁の破壊と気道内腔の閉塞や狭窄を特徴とする下気道疾患である<sup>1)2)</sup>．臨床的には慢性気道感染や副鼻腔炎を合併し，症状の進行は比較的緩徐である<sup>1)2)</sup>．今回，胸腺腫に合併した cellular/destructive BO と診断され，長期経過を観察し得た1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：77歳，男性．

主訴：慢性咳嗽．

既往歴：65歳時より慢性B型肝炎，75歳時より高血圧症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙 20本/日×58年間．

現病歴：20XX年12月頃より夜間の黄色調の喀痰を伴う湿性咳嗽，鼻閉，膿性鼻汁を自覚するようになった．症状は緩徐に悪化し，次第に慢性的な労作時呼吸困難を伴うようになった．禁煙しても症状は改善せず，20XX+

1年4月に当科外来を受診し，胸部CTで右側優位の小葉中心性粒状影と下葉優位の軽度の気管支拡張像，また前縦隔に30mm大の腫瘤を認めた (Fig. 1)．モザイク陰影は認めず，呼気CT画像でも明らかではなかった．20XX+1年7月に前縦隔腫瘍摘出術ならびに粒状陰影の精査を目的とし，右下葉の外科的肺生検を施行した．

身体所見：身長158cm，体重63.4kg，血圧121/81mmHg，脈拍80/分・整，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)，呼吸数15回/分．呼吸音は両側背部に coarse crackles を聴取した．

入院時検査所見 (Table 1)：抗核抗体は80倍 (speckled pattern) と軽度上昇していたが，リウマチ因子やその他の自己抗体は陰性であった．寒冷凝集素価は256倍と高値であった．また抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった．

呼吸機能検査 (Table 1)：FEV<sub>1</sub>/FVCは71.1%と軽度の低下を認め， $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ が4.03と高値で，末梢気道病変の存在が疑われた．

臨床経過：前縦隔腫瘍は病理学的に胸腺腫と診断された．背景肺には，形質細胞やリンパ球主体の慢性炎症細胞浸潤を伴った細気管支炎の所見を認めた．病変の主座は膜性細気管支で，びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis : DPB) で特徴的な foamy macrophage は認めなかった (Fig. 2a~c)．気道壁は炎症細胞浸潤により著しく肥厚し，気道壁の平滑筋の消失を認めた (Fig. 2d~f)．また気道内には慢性炎症細胞浸潤による内腔閉塞を認め，病理学的に cellular/destructive BO と診断した (Fig. 2a, c, d, f)．肉芽腫は認めず，抗酸菌染色も陰性であった．

20XX+1年9月からクラリスロマイシン (clarithromy-

連絡先：石井 寛

〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院1-1-1

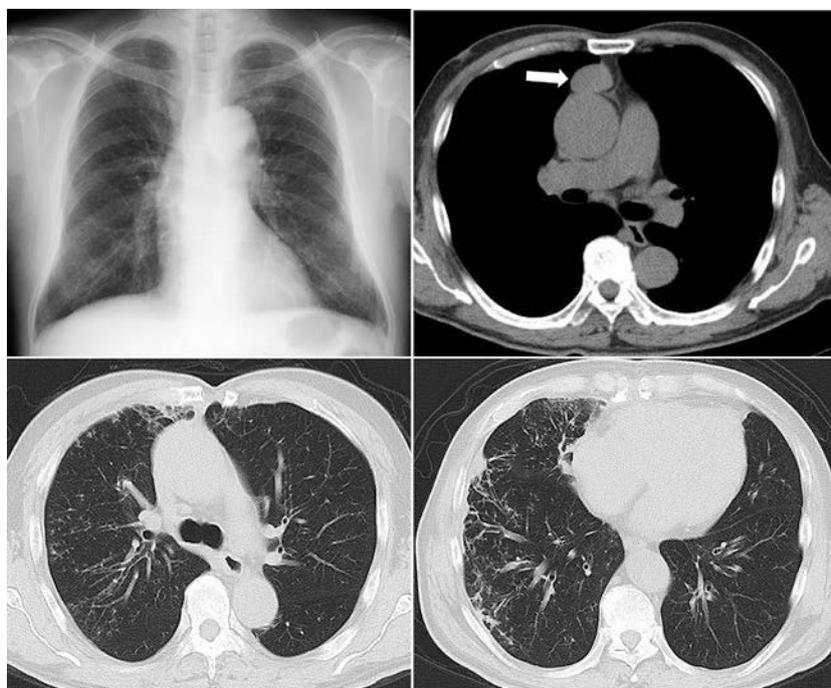
<sup>a</sup>福岡大学筑紫病院呼吸器内科

<sup>b</sup>福岡大学病院呼吸器内科

<sup>c</sup>福岡山王病院呼吸器内科

(E-mail: hishii@fukuoka-u.ac.jp)

(Received 7 Jan 2021/Accepted 1 Mar 2021)



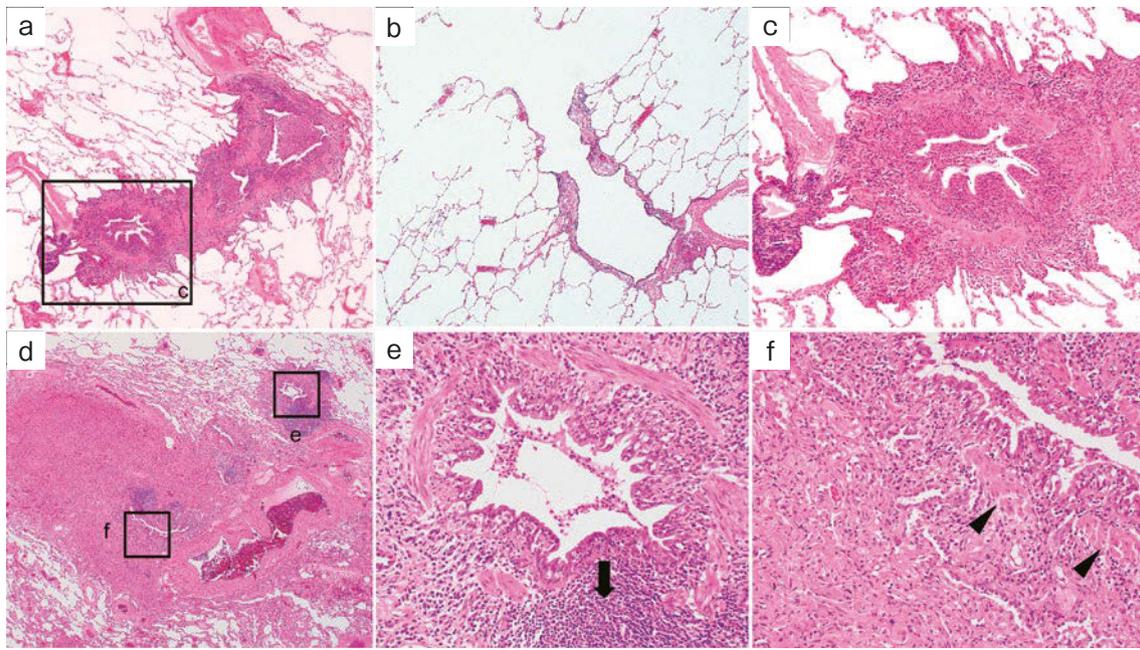
**Fig. 1** Chest radiograph in 20XX showing no obvious abnormalities. Chest computed tomography with a mediastinal window showing a well-defined solid mass in the anterior mediastinum (arrow). Chest computed tomography with a lung window (5-mm slice) showing multiple centrilobular nodules and mildly dilated bronchi predominantly in the lower lobes.

**Table 1** Laboratory findings and pulmonary function tests

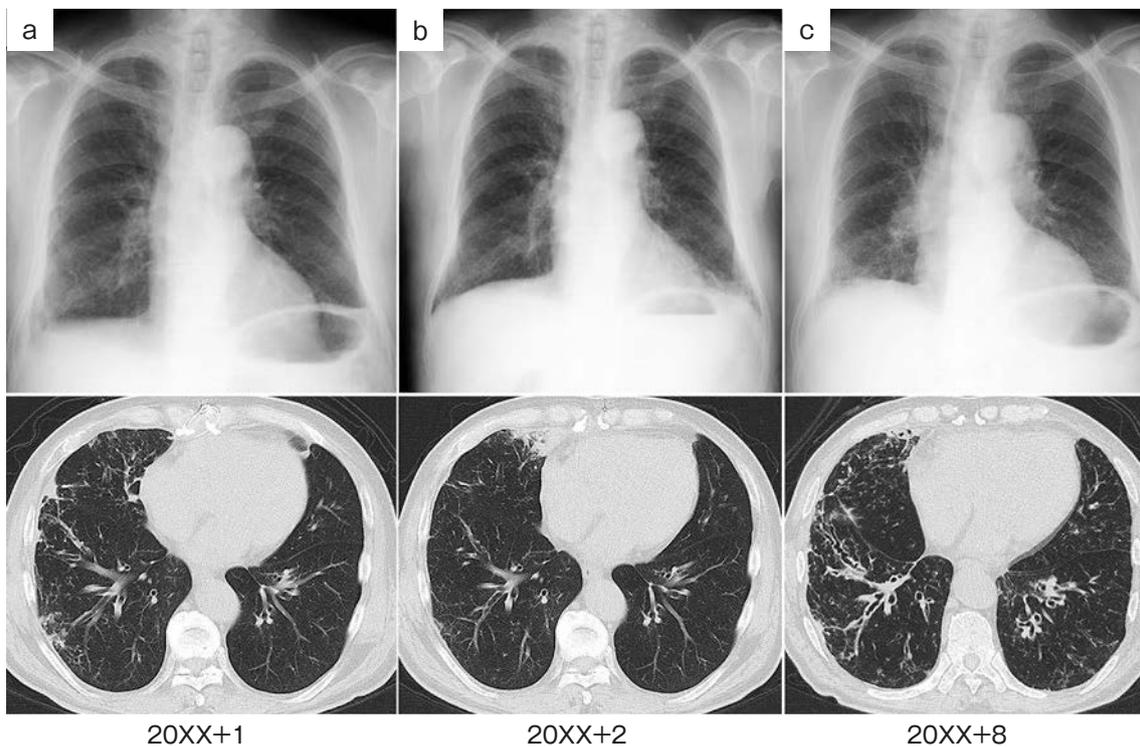
Hematology		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	6,500 / $\mu$ L	CRP	1.92 mg/dL	FVC	2,770 mL
Neut	64.9%	KL-6	601 U/mL	%FVC	90.8%
Eosin	2.3%	SP-A	81.1 ng/mL	FEV <sub>1</sub>	1,970 mL
Baso	0.3%	SP-D	63.3 ng/mL	FEV <sub>1</sub> /FVC	71.1%
Lymph	23.7%	IgG	2,005 U/mL	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	4.03
Mono	8.8%	IgA	641 U/mL	RV/TLC %predicted	110%
RBC	$4.95 \times 10^6$ / $\mu$ L	IgM	120 U/mL	%DLco	160%
Hb	14.8 g/dL	IgE	198 U/mL	%DLco/VA	143%
Plt	$22.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	ANA (speckled)	$\times 80$	Blood gas analysis (room air)	
		RF	8 IU/mL	pH	7.47
		PR3-ANCA	<10 EU/mL	PaO <sub>2</sub>	76.5 Torr
		MPO-ANCA	<10 EU/mL	PaCO <sub>2</sub>	33.9 Torr
		C <sub>3</sub>	148 mg/dL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.2 mmol/L
		CH <sub>50</sub>	256 U/mL	Base excess	1.2 mmol/L
		Anti AChR antibody	0.4 nmol/L		
		Cold agglutinin	$\times 256$		
Biochemistry					
TP	7.9 g/dL				
Alb	3.7 g/dL				
T-bil	0.9 mg/dL				
AST	20 U/L				
ALT	12 U/L				
LDH	232 U/L				
BUN	15 mg/dL				
Cr	0.7 mg/dL				

cin : CAM), L-カルボシステイン (L-carbocisteine), モンテルカスト (montelukast) を開始したところ, 副鼻腔炎症状は改善した. 20XX+2年には画像上の粒状影もいったん消退傾向となったが, その後徐々に気管支拡張像は悪化した (Fig. 3). 努力性肺活量および1秒量は経時

的に低下を認めた. 喀痰培養では20XX+1年はインフルエンザ桿菌が, 20XX+2年からは持続的に緑膿菌が検出された. 経過中に時折微熱やCRPの軽度高値 (2~4 mg/dL) が認められ, 慢性下気道感染の存在が疑われた.



**Fig. 2** Lung biopsy specimens (hematoxylin-eosin staining). A lower magnification view showing thickening of bronchiolar walls and narrowing of the airway lumen in membranous bronchioles (a). In contrast, there are no abnormalities in a respiratory bronchiole (b). A higher magnification view showing that the bronchiolar lumen had been narrowed by severe inflammatory cell infiltration into the bronchiolar walls and intraluminal accumulation of inflammatory cells [(c), inset of (a)]. A lower magnification view showing fibrotic lesions with inflammatory cell infiltration in the bronchovascular bundle (d). A higher magnification view showing focal destruction of the bronchiolar wall (arrow) [(e), inset of (d)]. In another bronchiole, there is little smooth muscle (arrowheads) remaining in the bronchiolar walls [(f), inset of (d)].



**Fig. 3** Chest images from 20XX+1 (a) showing some centrilobular nodules and mild bronchiectasis. These findings slightly improved in 20XX+2 (b) but worsened in 20XX+8 (c).

## 考 察

閉塞性細気管支炎 (BO) の記述は、1901年のLangeによる報告が始まりとされている<sup>3)</sup>。しかし当時は気腔内ポリープを呈する bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) と、細気管支の線維化閉塞を呈するものが混同されていた。1973年にGosinkらは、後者を constrictive bronchiolitis と定義しBOOPと区別した<sup>4)</sup>。2011年にSuginoらは、病理像によりBOを endobronchial obliterans と cellular/destructive BO の2種類に分類した<sup>2)</sup>。Endobronchial obliterans は、Gosinkらが提唱した constrictive bronchiolitis と同等の概念である<sup>4)</sup>。一方 cellular/destructive BO の病理像は、高度の小円形細胞が気道壁全層に浸潤し、リンパ濾胞形成や線維化などを伴い気道壁が破壊され、気道内腔の閉塞もしくは狭窄所見を呈するものとした<sup>1)2)</sup>。

Constrictive BO と cellular/destructive BO は病理像のみならず臨床的にも違いがある。Constrictive BO は亜急性に発症し気道感染や慢性副鼻腔炎などは伴わないが、cellular/destructive BO は慢性経過をたどり、慢性気道感染や副鼻腔炎を合併する<sup>1)2)</sup>。画像上は constrictive BO は air trapping を反映したモザイクパターンの陰影を呈するのに対し、cellular/destructive BO は小葉中心性の粒状影と気管支拡張像を呈する。本症例では、小葉中心性の粒状影や気管支拡張像が目立ち、明らかなモザイクパターンの陰影は認めない点が cellular/destructive BO に合致する。また constrictive BO は予後不良であるのに対し、cellular/destructive BO の進行は比較的緩徐であると報告されている<sup>1)2)</sup>。ゆえに、本症例の臨床像は後者に典型的なものである。

Cellular/destructive BO は自己免疫性疾患を背景に持つことが多い<sup>2)</sup>。Suginoらの報告<sup>2)</sup>では、cellular/destructive BO の3例中3例が関節リウマチを合併しており、蛇澤ら<sup>1)</sup>の報告でも12例のうち5例が関節リウマチを、1例が Sjögren 症候群を合併していた。しかし、本症例では明らかな自己免疫性疾患の合併は認められなかった。

本症例は cellular/destructive BO と胸腺腫が併発している点で興味深く、両者の合併例はこれまで報告されていない。胸腺はT細胞分化に重要な役割を果たすが、胸腺上皮細胞由来の腫瘍である胸腺腫は、重症筋無力症、赤芽球癆、全身性エリテマトーデス、Good 症候群などのさまざまな自己免疫性疾患を合併する<sup>5)</sup>。Good 症候群は、胸腺腫に低γグロブリン血症や多彩な免疫不全を合併した比較的稀な病態と定義されている<sup>6)</sup>。副鼻腔気管支症候群あるいはDPB類似の病態が指摘されており、本症例における重要な鑑別疾患である<sup>7)~9)</sup>。Good 症候群は免疫機能低下を背景として、気道への細菌感染が繰り返される

ことで気道病変が進行する可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。本症例も慢性気道感染を繰り返しながら細気管支拡張が進行したと考えられたが、Good 症候群に特徴的な末梢リンパ球数低値、低γグロブリン血症、易感染性を疑わせる病歴は明らかではなかった。胸腺腫と cellular/destructive BO の関連を裏づけるには、さらなる症例の集積が必要である。

Cellular/destructive BO の診断に際しては、DPB との区別も時に重要である<sup>2)11)</sup>。本症例では画像上小葉中心性の粒状影や気管支壁の肥厚を伴う点でDPBと類似していたが、病変は右側優位でありびまん性の病変分布は呈していなかった。病理学的には cellular/destructive BO の病変の主座は小気管支～膜性細気管支であるのに対し、DPBの病変の主座はより末梢の呼吸・終末細気管支であり、傷害される気道のレベルが異なる<sup>1)2)11)</sup>。臨床的には、DPBではマクロライド少量長期療法が著効することが多い<sup>12)13)</sup>が、一方で cellular/destructive BO に対するマクロライドの効果は不明である。本症例ではマクロライドを使用したか、呼吸機能障害や画像所見は緩徐に悪化した。鈴木ら<sup>14)</sup>の Sjögren 症候群に合併した cellular/destructive BO の報告でもエリスロマイシン (erythromycin : EM) が試みられているが、明らかな有効性は示されておらず、本症に対するマクロライドの効果に関しては今後の検証が必要である。

胸腺腫を合併した cellular/destructive BO の1例を報告した。Cellular/destructive BO の臨床的特徴は未だ十分に明らかにされておらず、今後の検討が望まれる。

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

## 引用文献

- 1) 蛇澤 晶, 他. 閉塞性細気管支炎の病理. 呼吸 2008 ; 27 : 265-74.
- 2) Sugino K, et al. Histopathological bronchial reconstruction of human bronchiolitis obliterans. *Pathol Int* 2011; 61: 192-201.
- 3) Lange W. Ueber eine eigenthümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et bronchiolitis obliterans). *Dtsch Arch Klin Med* 1901; 70: 342-64 (in German).
- 4) Gosink BB, et al. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 816-32.
- 5) Bernard C, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 82-92.

- 6) Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. Bull Univ Minn Hosp Minn Med Found 1954; 26: 1-19.
- 7) 粒来崇博, 他. びまん性汎細気管支炎様の臨床所見を呈したGOOD症候群の1例. 日呼吸会誌 2003; 41: 421-5.
- 8) 清水理光, 他. マクロライド療法無効のびまん性汎細気管支炎様病態を呈したGood症候群の1例. 日呼吸会誌 2018; 7: 171-6.
- 9) 西川圭美, 他. 副鼻腔気管支症候群を合併したGood症候群の一例. 京都市病紀 2018; 38: 174-7.
- 10) 杉山幸比古. Good症候群とびまん性汎細気管支炎. 日胸臨 2007; 66: 130-6.
- 11) Kang EY, et al. Bronchiolitis: classification, computed tomographic and histopathologic features, and radiologic approach. J Comput Assist Tomogr 2009; 33: 32-41.
- 12) Kadota J, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 153-9.
- 13) 山木戸道郎. 細気管支病変の臨床. 日内会誌 1995; 84: 693-8.
- 14) 鈴木亜衣香, 他. Cellular/destructive bronchiolitis obliteransを合併した原発性Sjögren症候群の1VATS例. Ther Res 2016; 37: 561-2.

### Abstract

#### A case of cellular/destructive bronchiolitis obliterans in association with thymoma

Yusuke Ueda<sup>a</sup>, Yoshiaki Kinoshita<sup>a</sup>, Nobumitsu Ikeuchi<sup>b</sup>,  
Nobuhiko Nagata<sup>c</sup>, Hisako Kushima<sup>a</sup> and Hiroshi Ishii<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Fukuoka Sanno Hospital

A 77-year-old male was admitted to our hospital because of chronic cough. Chest computed tomography showed centrilobular nodules, bronchiectasis, and an anterior mediastinal mass. An anterior mediastinal mass excision and a surgical lung biopsy were performed, leading to diagnoses of thymoma and cellular/destructive bronchiolitis obliterans, respectively. The patient was treated with a macrolide antibiotic, but the respiratory dysfunction and imaging findings gradually worsened. We herein report a rare case of cellular/destructive bronchiolitis obliterans associated with thymoma.