

●症 例

肺リウマチ結節に対する肺部分切除後に発症した難治性気胸の1例

濱田亜理沙^{a,*} 三登 峰代^a 北原 良洋^a
 中野喜久雄^a 三村 剛史^b 山下 芳典^b

要旨：症例は37歳男性。関節リウマチに対してメトトレキサート (methotrexate) やステロイド、生物学的製剤で治療されていた。2018年4月、検診で指摘された左肺下葉腫瘍影に対して確定診断目的で肺部分切除術を施行し、肺リウマチ結節と診断した。術後半年で遅発性気胸を発症し縫縮術を行ったが、気胸の再発を繰り返し最終的にEndobronchial Watanabe Spigot (EWS[®]) による気管支充填術で治癒した。本例は薬剤による組織脆弱性や創傷治癒遅延が難治性気胸を助長したと考えられた。

キーワード：肺部分切除, 肺リウマチ結節, 難治性気胸, Endobronchial Watanabe Spigot (EWS[®]), 気管支充填術
 Partial resection of the lung, Rheumatoid lung nodule, Refractory pneumothorax, Bronchial occlusion

緒 言

関節リウマチの治療に使用されるメトトレキサート (methotrexate) や生物学的製剤の一部にはリウマチ結節やリウマチ性胸膜炎を助長する報告がある¹⁾²⁾。今回、肺リウマチ結節の切除後に、疾患の病勢ならびに薬剤による組織脆弱性の助長や創傷治癒遅延が原因と考えられる難治性気胸を発症し、Endobronchial Watanabe Spigot (EWS[®]) による気管支充填術で治癒した症例を経験した。肺リウマチ結節や術後合併症に関して示唆に富む症例であったため、文献的な考察を含めて報告する。

症 例

患者：37歳，男性。

主訴：なし。

現病歴：2013年に関節リウマチと診断され、診断時より病勢が強かったため、メトトレキサート、ステロイド、生物学的製剤など複数の薬剤を長期にわたり投与されていた。2018年2月上旬、検診の胸部単純X線検査で左下

肺野異常陰影、胸部CTで左S⁸胸膜直下に41mm大の腫瘍影を指摘され、当院呼吸器内科を受診した。経気管支肺生検では診断に至らず、精査加療目的で呼吸器外科へ紹介入院した。

服薬歴：メトトレキサート8mg/週、アバタセプト (abatacept) 125mg、タクロリムス (tacrolimus) 0.5mg、プレドニゾロン (prednisolone) 5mg、ランソプラゾール (lansoprazole)。

喫煙歴：20歳から20本/日の現喫煙者。

身体所見：身長174cm、体重82kg。意識清明。血圧157/90mmHg、脈拍88回/分、SpO₂ 99% (室内気)、呼吸数16回/分、体温36.8℃。左肘関節に腫脹と疼痛が存在した。

初診時血液検査：リウマチ因子とMMP-3が高値である以外に異常所見は認めなかった。

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：左下肺野に40mm大の腫瘍影を認めた。

胸部造影CT (Fig. 1B)：左S⁸胸膜直下に内部造影効果不良の41mm大の腫瘍影を認めた。

FDG-PET (Fig. 1C)：腫瘍辺縁にSUVmax 5.66、横隔膜上の臓側胸膜に沿ってSUVmax 7.0までの集積を認めたが、腫瘍中心部の集積は乏しかった。

初回入院時の手術経過：胸腔内の観察では、左肺下葉下縁付近の胸壁面と横隔膜面に白色調の腫瘍が露出し、周囲の下葉下縁に沿って黄白色の膿苔様物質が付着していた。自動縫合器を用いて胸腔鏡下左肺下葉部分切除術を施行した。術後合併症なく、第5病日に退院した。切

連絡先：濱田 亜理沙

〒737-0023 広島県呉市青山町3-1

^a 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター呼吸器内科

^b 同 呼吸器外科

* 現所属：広島大学病院呼吸器内科
 (E-mail: arisa501@hiroshima-u.ac.jp)

(Received 19 Mar 2022/Accepted 14 Apr 2022)

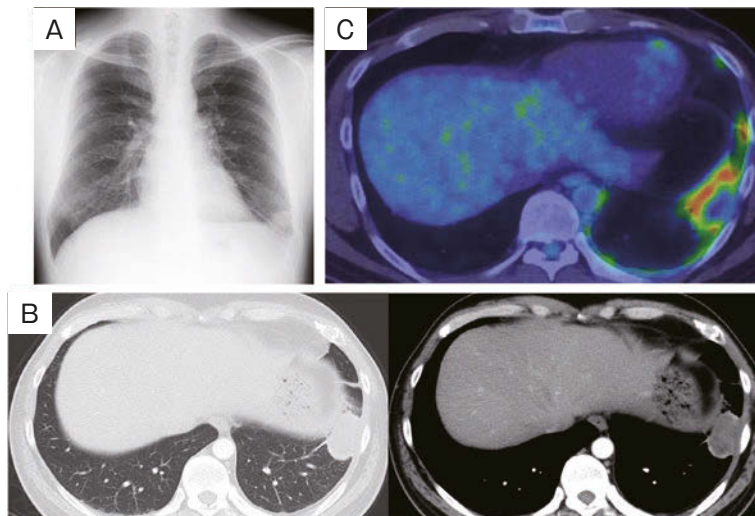


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray showed a 40 mm mass in the left lower lung field. (B) Contrast-enhanced chest computed tomography showed a 41 mm mass in the peripheral left S⁸ segment. (C) FDG-PET (positron emission tomography). Tissue surrounding the mass had an accumulation of SUVmax: 5.66, with increased accumulation of FDG in the pleural region (SUVmax: 7.0).

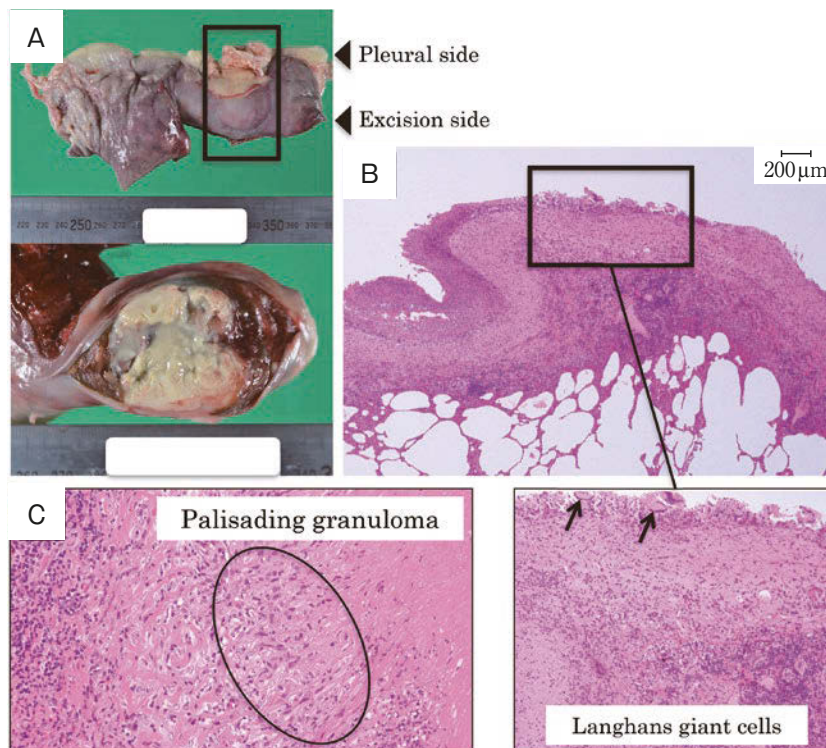


Fig. 2 Pathological findings. (A) Macroscopic findings of the resected lung including a 2 × 2 × 2 cm area of yellowish-white necrotic material. (B) The histopathological findings included caseous epithelial cell granuloma with severe necrosis and multiple Langhans giant cells (arrows) mainly on the pleural surface. (C) Palisading granuloma (circle), characterized by necrosis and infiltration of histiocytes.

除標本所見では、肉眼的に左肺下葉の腫瘤剖面は黄白色調を呈しており壊死が主体だった (Fig. 2A)。病理組織

学的には胸膜表面を主体として、高度の壊死を伴う乾酪性類上皮細胞肉芽腫と、その周囲に柵状に組織球が配列

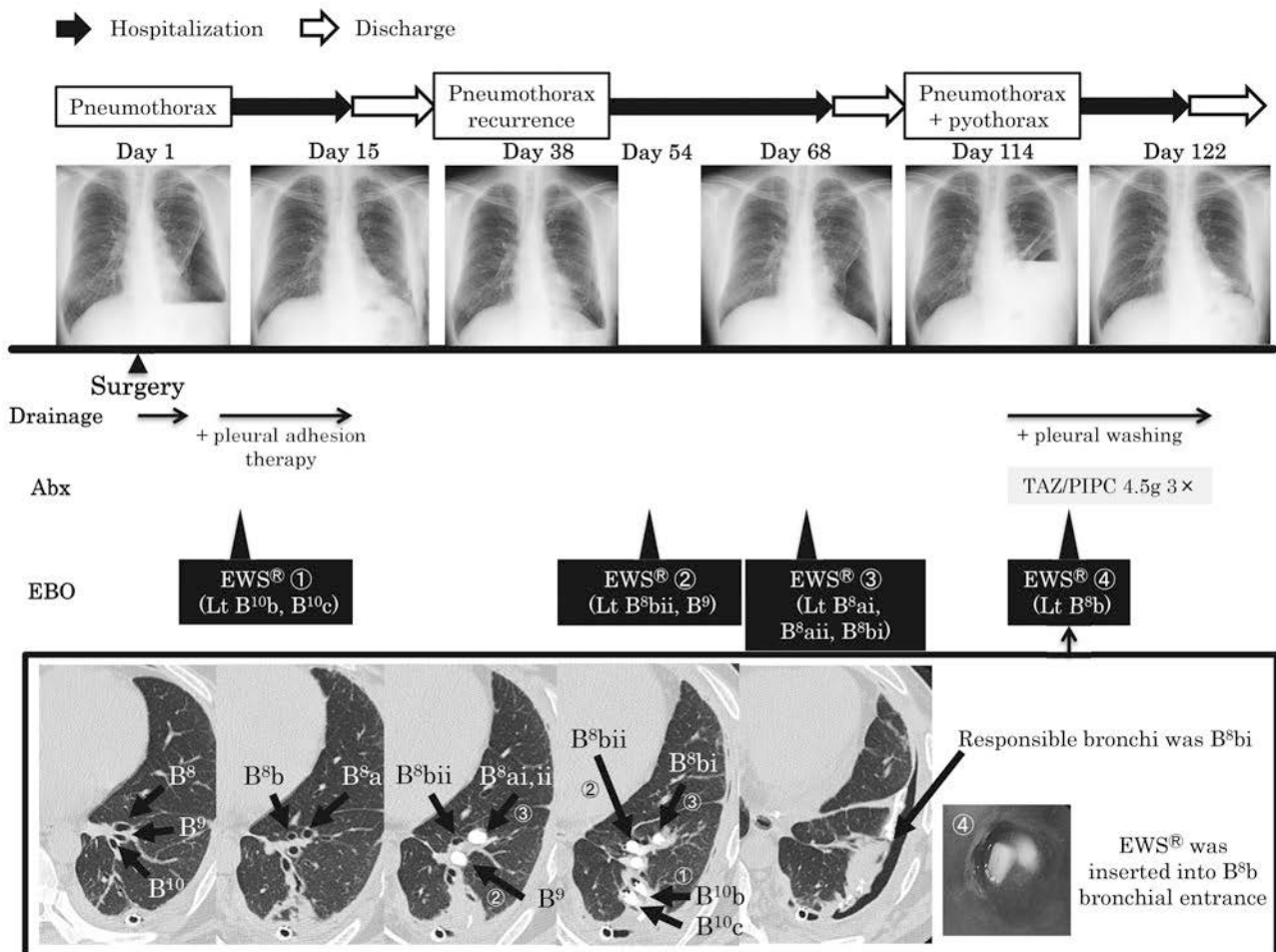


Fig. 3 Clinical course since the second hospitalization. Abx: antibiotics, EBO: endoscopic bronchial occlusion, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, Lt: left-sided.

する palisading granuloma を認めた (Fig. 2B, C)。チール・ネルゼン染色、クオンティフェロン検査、PAS染色は陰性であった。以上より肺リウマチ結節と診断した。

退院後の経過 (Fig. 3)：前述の関節リウマチの治療を継続したが、術後半年後頃より左前胸部違和感を自覚したため救急受診し、CTで左気胸と診断し緊急入院した。胸腔ドレナージを施行すると著明な気漏を認め、肺切除部位からの気漏と考え手術を行う方針とした。胸腔内の観察では、臓側胸膜上に非常に脆弱な黄白色調の結節を広範囲に認め (Fig. 4A, B)、水封試験ではステープルが脱落した2ヶ所の針穴から著明な気漏があった (Fig. 4C)。同部をプレジレット付き糸にて縫縮閉鎖し、フィブリン糊を用いて補強した。最後に水封試験にて気漏消失を確認し手術を終了した。胸腔内結節の病理組織学的所見は好中球や組織球浸潤を伴うフィブリンであり、関節リウマチに伴う線維性胸膜炎と診断した。術後第2病日に胸腔ドレナージを抜去したが、皮下気腫の増加があり、第4病日に再度挿入した。気漏が続くため再手術も考えた

が、短期間で再発したため直接縫合による肺瘻閉鎖は効果が見込めないと判断し、第7病日にEWS[®]による気管支充填術を施行した。肺縫縮術時に瘻孔が左S¹⁰付近に存在していたことと胸部CT画像から、左B¹⁰の閉鎖が有用と考え、気管支鏡下でバルーンカテーテルを用いて気管支を閉塞し気漏が減少することを確認し、鉗子でEWS[®]を把持し、左B¹⁰bと左B¹⁰cにそれぞれ7mmのEWS[®]を1個ずつ充填した。施行後に気漏は減少したが少量継続したため、医薬品の適応外使用の申請を行ったうえで第10病日にユニタルク[®]4gを用いて胸膜癒着術を行い、ドレナージ閉塞試験後、第15病日に退院した。しかし第38病日に左気胸が再発し入院、第54病日に左B⁸biiに6mm、B⁹に7mmのEWS[®]を1個ずつ、第68病日に左B⁸aiに6mmのEWS[®]を1個、B⁸aiiに6mmのEWS[®]を2個、B⁸biに6mmのEWS[®]を1個充填し、第69病日に退院した。第114病日に発熱と呼吸困難が出現し、胸部CTにて左胸水貯留、血液検査で炎症反応上昇を認めた。入院のうえ、胸腔ドレナージを施行すると、ドレナージから膿汁の流出

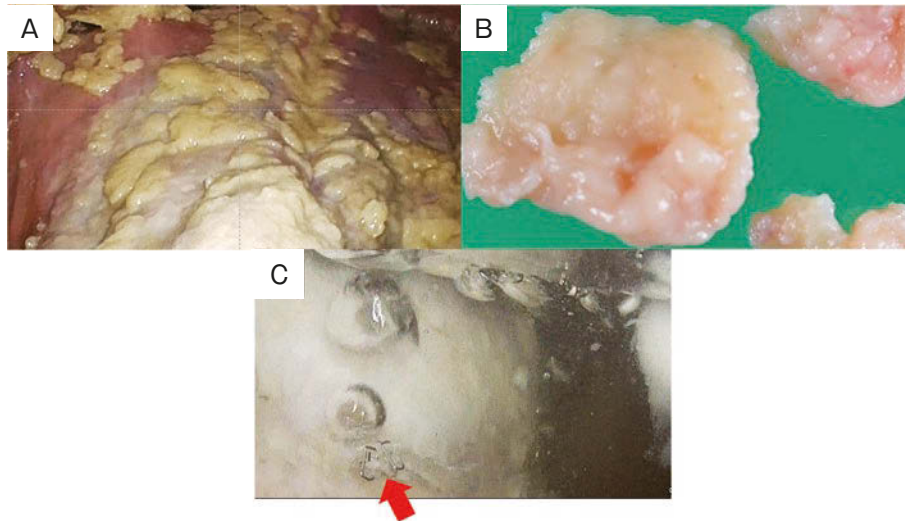


Fig. 4 Thoracoscopic findings. (A) Multiple yellowish-white nodules on the visceral pleura. (B) Resected nodules. (C) Surface of the left lower lobe. The staple line of the automatic suturing machine from the initial surgery was exposed in the thoracic cavity. Water leak testing showed significant air leakage from two needle holes (red arrow) of the automatic suturing device.

を認め、細菌培養では *Prevotella melaninogenica* が検出され、急性膿胸と診断した。気漏がわずかに存在していたが、抗菌薬投与と生理食塩水による胸腔内洗浄を行う方針とした。気漏が持続するため、第117病日、左B⁸b入口部に7mmのEWS[®]を1個充填し (Fig. 3下部)、炎症反応は改善し胸水培養が陰性化したため第122病日に退院した。以後も関節リウマチの治療内容は変わらず継続し、最後のEWS[®]挿入後2年経過するが、気胸や膿胸の再発はみられない。

考 察

肺リウマチ結節はリウマチ患者の0.18~3.0%で合併する稀な疾患である³⁾。喫煙者やリウマチ因子高値例ではリウマチ因子-免疫複合体を形成しTNF- α やTGF- β を産生促進して肉芽腫組織である肺リウマチ結節や胸膜炎を発症すると報告がある⁴⁾。また、メトトレキサートはマクロファージからのアデノシン遊離を促しリウマチ結節形成を促進することが明らかにされている⁵⁾。本例は喫煙、リウマチ因子高値、リウマチの治療薬が肺リウマチ結節形成を助長した可能性があった。

本例は胸腔鏡下肺部分切除の約半年後に発症した遅発性肺瘻による気胸であり、本来なら肉芽形成などにより閉鎖されているはずの自動縫合針穴からの気漏であった。関節リウマチに関連した気胸では、肺末梢に存在するリウマチ結節の自壊による胸膜破綻のため発症したとする報告は複数ある⁶⁾⁷⁾。しかし最近、Tahaらは明らかな肺リウマチ結節のない気胸症例を報告している⁸⁾。その機序は明確ではないが、瘻孔周囲の胸膜の病理組織学的所見

で認められた線維性胸膜炎が一因である可能性が指摘されている。線維性胸膜炎は、肺リウマチ結節同様に関節リウマチの合併症の一つであり、また生物学的製剤の有害事象としても挙げられている²⁾。本例では気胸発症後の臓側胸膜は非常に脆弱な結節を含む胸膜炎をきたしており、胸膜の破綻が生じやすい状況と考えられた。さらに気胸のもう一つの原因としてステロイドや生物学的製剤による創傷治癒遅延が挙げられる。ステロイド使用による創部合併症のリスクは2~5倍とされ⁹⁾、「関節リウマチ診療ガイドライン2020」では生物学的製剤は創傷治癒遅延のリスクを高める可能性がある¹⁰⁾とされている。したがって、本例ではこれらの薬剤使用が胸膜脆弱性の助長や創傷治癒遅延を引き起こし、気胸の発症と難治化に影響した可能性がある。そのため瘻孔部の縫縮後2日で再発した気胸に対しては、直接縫合による瘻孔閉鎖は困難と判断し、EWS[®]による気管支充填術を選択した。今後関節リウマチに対する複数の薬物治療が不可欠な本例では瘻孔の再発リスクが高いと考えられたため、EWS[®]は留置したまま慎重に経過観察を行う方針とした。

本例は肺部分切除時の水封試験において気漏を認めなかったため、被覆材などによる切離部の補強は行わなかったが、複数の薬剤で治療中の関節リウマチ患者では、前述のように肺瘻を発症するリスクが高いと考え、被覆材やフィブリン糊を用いた補強を積極的に検討することの重要性も示唆された。

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) Rozin A, et al. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 384-8.
- 2) Chansakul T, et al. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1981-91.
- 3) Panettiere F, et al. Pulmonary cavitation in rheumatoid disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 89-95.
- 4) Fellbaum C, et al. Rheumatoid arthritis with extensive lung lesions. *Thorax* 1989; 44: 70-1.
- 5) Merrill JT, et al. Adenosine A₁ receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1308-15.
- 6) Shimomura M, et al. Intractable pneumothorax due to rupture of subpleural rheumatoid nodules: a case report. *Surg Case Rep* 2018; 4: 89.
- 7) Kim SH, et al. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011; 31: 919-22.
- 8) Taha A, et al. Bubbles in the box: recurrent pneumothorax from bronchopleural fistula in rheumatoid arthritis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019; 7: 1-4.
- 9) Wang AS, et al. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013; 206: 410-7.
- 10) 日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 2021 ; 119.

Abstract

A case of refractory pneumothorax after partial resection for a rheumatoid lung nodule

Arisa Hamada^{a,*}, Mineyo Mito^a, Yoshihiro Kitahara^a, Kikuo Nakano^a,
Takeshi Mimura^b and Yoshinori Yamashita^b

^aDepartment of Respiratory Internal Medicine, National Hospital Organization
Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

^bDepartment of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization
Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Hiroshima University Hospital

A 37-year-old man was diagnosed with rheumatoid arthritis, and had been treated with methotrexate, steroid, and biologics. In April 2018, a mass in the left lower lobe of the lung was detected during a medical examination; he subsequently underwent thoracoscopic partial resection of the left lower lobe of the lung for definitive diagnosis. Pathological examination revealed rheumatoid lung nodules. Six months after surgery, the patient developed a left-sided pneumothorax. Although lung sutures resulted in recurrence, the patient finally improved following endoscopic bronchial occlusion with an Endobronchial Watanabe Spigot (EWS[®]). Intraoperative and postoperative management of pneumonectomy in patients with rheumatoid arthritis undergoing treatment with multiple drugs should be carefully monitored, considering the possibility of tissue vulnerability and delayed wound healing due to the drugs.