

●症 例

クローン病に合併した pleuroparenchymal fibroelastosis の1例

新田 祐子 山本 佳史 長 敬翁
大田 正秀 本津 茂人 室 繁郎

要旨：症例は47歳，男性．クローン病に対して10年間，メサラジン（mesalazine）とインフリキシマブ（infliximab）で加療されていた．発熱と咳嗽のため当科を受診し，胸部CTで両肺上葉容積減少，右肺尖部空洞影，両肺のすりガラス陰影・浸潤影を認めた．臨床所見と画像所見から pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) と診断した．また気管支洗浄液で *Aspergillus fumigatus* が培養され，慢性肺アスペルギルス症と診断した．クローン病はPPFEを含む肺病変を合併する可能性があり，免疫抑制治療中の感染症や薬剤性肺障害の発症にも注意が必要である．

キーワード：クローン病，Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)，慢性肺アスペルギルス症
Crohn's disease (CD), Chronic pulmonary aspergillosis (CPA)

緒 言

クローン病 (Crohn's disease : CD) は原因不明の難治性消化管疾患であり¹⁾，近年患者数が急増している²⁾．我々はCDの治療中に pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) と慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA) を合併した1例を経験したので報告する．

症 例

患者：47歳，男性．

主訴：発熱，咳嗽．

既往歴：36歳 CD，42歳 右気胸．

家族歴：父 膀胱癌，母 糖尿病．

生活歴：喫煙10本/日×10年（20～30歳）．

薬剤歴：メサラジン（mesalazine），インフリキシマブ（infliximab : IFX）．健康食品・サプリメント・漢方薬を含め市販薬の摂取歴なし．

職業歴：臨床検査技師．

現病歴：20XX-11年に他院でCDと診断され，20XX-10年よりメサラジンとIFXを投与されていた．20XX-3年より当院消化器外科に転医し治療継続していたが，

寛解が得られず活動期が持続していた．20XX年11月（第1病日）に，38℃の発熱と咳嗽のため同科を受診し，IFXは中止され，第8病日に当科を紹介受診した．当科初診時の自覚症状として，37℃台の微熱，咳嗽，年単位で緩徐に悪化する労作時呼吸困難を認めた．関節痛や筋力低下，日光過敏，眼や口腔の乾燥症状など膠原病を疑う症状を認めなかった．

当科初診時現症：身長175cm，体重57kg，body mass index 18.6kg/m²．体温37.4℃，血圧120/80mmHg，脈拍106回/分，SpO₂ 98%（室内気）．扁平胸郭を認める．呼吸音は清でラ音を聴取せず．腹部は平坦・軟で，皮膚に異常所見なし．

検査所見（Table 1）：白血球数は9,500/μLで，分画では好酸球が9.2%とやや増加していた．CRP 2.06mg/dL，β-D-グルカン12.2pg/mLと軽度高値で，アスペルギルス抗体が陽性であった．抗核抗体は40倍で，その他自己抗体の異常を認めなかった．

画像所見：胸部単純X線写真では肺門部は挙上し，わずかな左気胸を認めた．右肺尖部に空洞影，両上肺野で浸潤影とすりガラス陰影を認めた．胸部CTでは両肺上葉は容積減少し，胸膜直下に内部に気管支拡張を伴う多発浸潤影を認めた．右肺尖部に空洞影を認め，右肺上葉・右下葉に浸潤影とすりガラス陰影を認めた（Fig. 1）．

臨床経過：当科初診時に認めた両肺上葉容積減少や胸膜直下の多発浸潤影については，過去の画像所見を確認し，緩徐な増悪の経過からPPFEと考えた（Fig. 2）．右肺上葉の浸潤影やすりガラス陰影については，まず細菌性肺炎の可能性を考え，第8病日からアモキシシリン・

連絡先：新田 祐子

〒634-8521 奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学呼吸器内科学講座

(E-mail: newnew22withckm@naramed-u.ac.jp)

(Received 17 Nov 2022 / Accepted 18 Apr 2023)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology		DLST	
WBC	9,500/ μ L	CRP	2.06 mg/dL	Mesalazine	(-)
Neu	63.5%	KL-6	548 U/mL	Sputum culture	
Eos	9.2%	SP-D	155 ng/mL	Bacteria	(-)
Bas	0.7%	ANA	$\times 40$	Acid-fast bacteria	(-)
Mono	10.1%	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	BALF analysis	
Lym	16.5%	PR3-ANCA	<1.0 U/mL	Total cell count	2.9×10^5 /mL
RBC	429×10^4 / μ L	IgA	460 mg/dL	Neu	0%
Hb	12.6 g/dL	IgM	160 mg/dL	Lym	56.1%
Plt	44.1×10^4 / μ L	IgG	2,797 mg/dL	Eosino	11.8%
Biochemistry		IgE	194.7 IU/mL	Macrophage	33.1%
TP	7.9 g/dL	β -D-glucan	12.2 pg/mL	CD4/CD8	1.95
Alb	3.4 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	0.2 C.I. (-)		
AST	22 U/L	<i>Aspergillus</i> antibody	(+)		
ALT	24 U/L	Cryptococcal antigen	(-)		
LDH	172 U/L	<i>Candida</i> antigen	(-)		
ALP	135 U/L	T-SPOT [®] .TB	(-)		
BUN	6 mg/dL	Anti-MAC antibody	(-)		
CRE	0.81 mg/dL				
Na	136 mmol/L				
K	3.2 mmol/L				
Cl	100 mmol/L				

MAC: *Mycobacterium avium* complex, DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

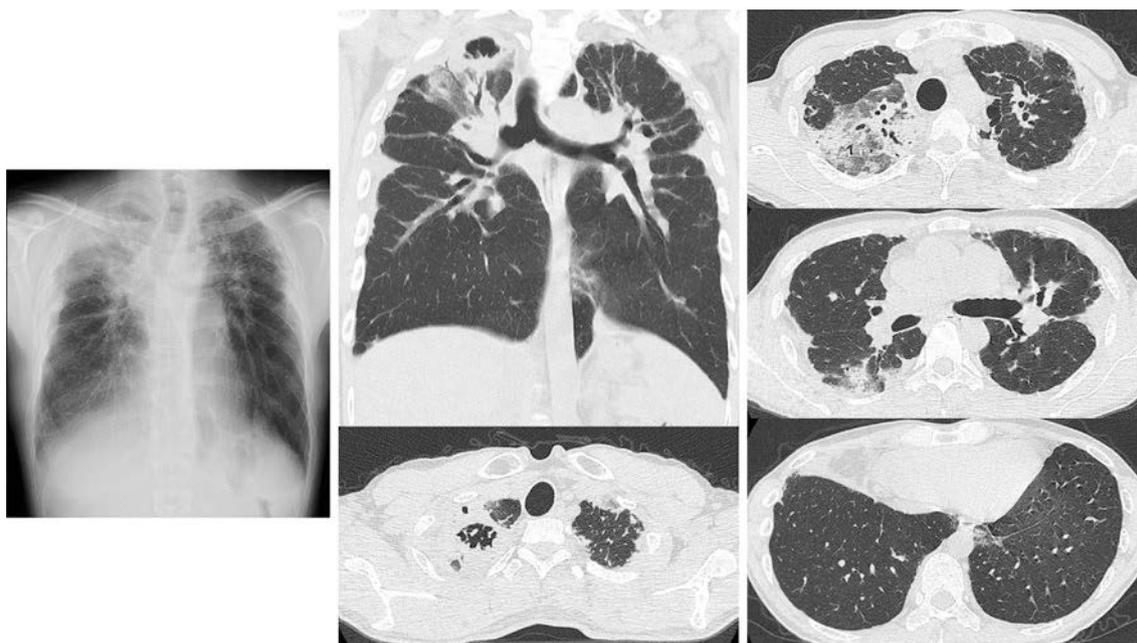


Fig. 1 Imaging findings. Chest X-ray showed elevation of the hilum, slight left pneumothorax, a right lobe apical cavity, consolidation, and ground-glass opacification in both upper lung fields. High-resolution computed tomography showed decreased upper lobe volume, subpleural consolidation with traction bronchiectasis, a right lobe apical cavity, and consolidation and ground-glass opacification of the right upper lobe and bilateral lower lobes.

クラブラン酸 (amoxicillin/clavulanate : AMPC/CVA) を投与した。同日の喀痰検査では一般細菌・抗酸菌・真

菌ともに培養陰性であった。第21病日の胸部CTで右肺上葉と両下葉の浸潤影やすりガラス陰影は一部改善・一

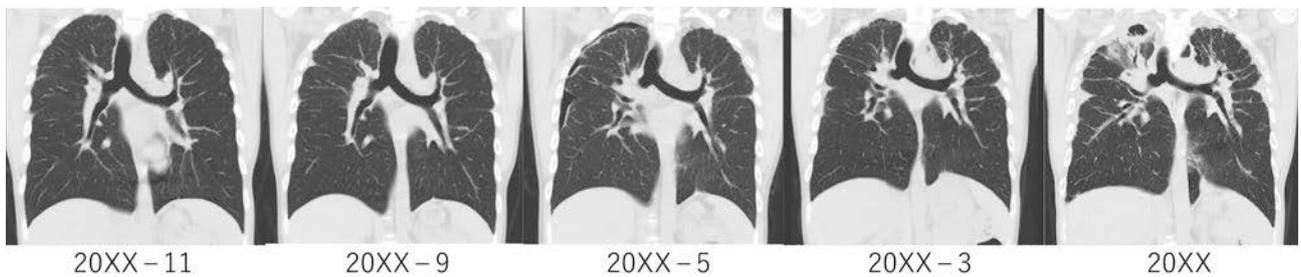


Fig. 2 Progression of chest X-ray findings from 20XX-11 to 20XX.

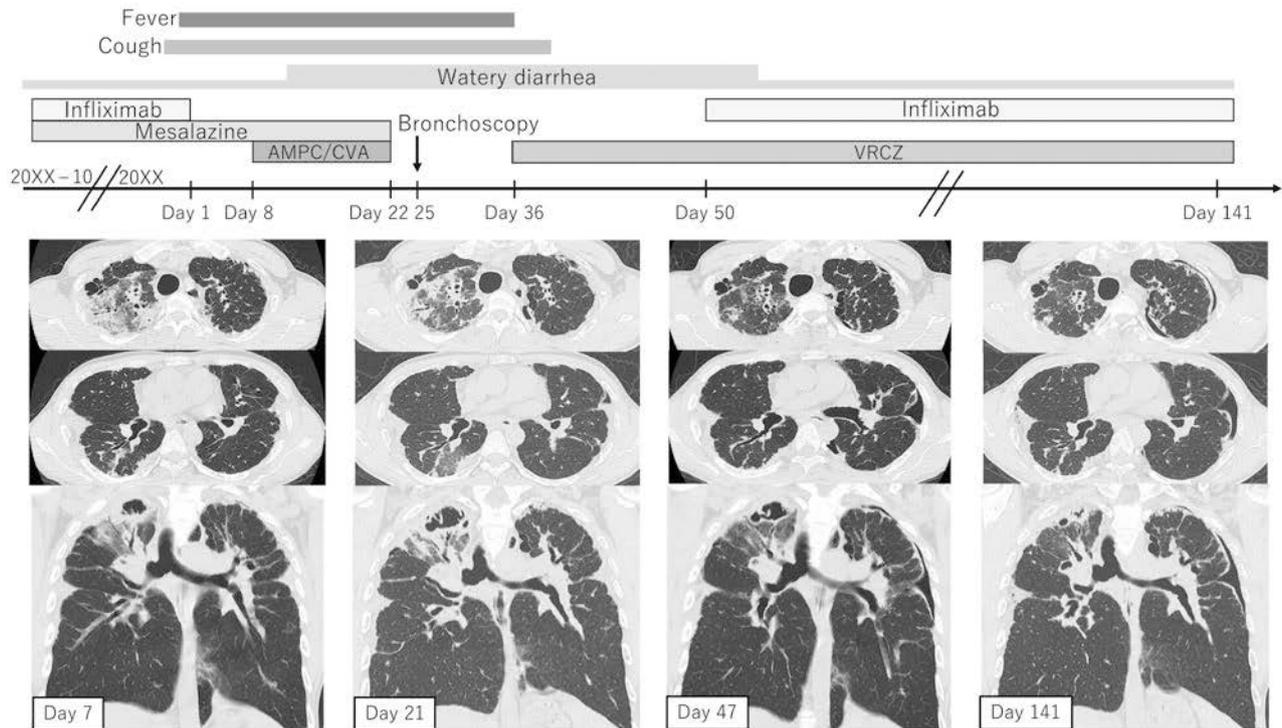


Fig. 3 Clinical course. AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanate, VRCZ: voriconazole.

部増悪し、右肺尖部空洞影は増大していた。第22病日の血液検査でCRPは0.42mg/dLと低下し好酸球数は正常範囲となったが、微熱と咳嗽は改善を認めなかった。抗菌薬不応性の経過からメサラジンによる薬剤性肺障害を疑い、同日メサラジンを中止し、第25病日に気管支鏡検査を施行した。右B^{6c}で気管支肺胞洗浄を施行し、回収率は25.3%と低く参考値であるが、細胞分画ではリンパ球・好酸球比率が上昇していた。左慢性気胸があり肺生検は施行しなかった。右B^{3a}の気管支擦過細胞診では悪性所見を認めなかった。気管支洗浄液の抗酸菌塗抹は陰性であり、培養で*Aspergillus fumigatus*が同定された。メサラジンに対する薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。

右肺尖部空洞影についてはCPAと診断し、第36病日

よりポリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 内服を開始した。第47病日の胸部CTでは右肺上葉・両下葉の浸潤影やすりガラス陰影は改善傾向で、右肺尖部空洞影はわずかに縮小していた。しかしメサラジンとIFXを中止した影響でCDによる下痢が著明に増悪した。VRCZ投与後CPAの病勢が制御できていたため、第50病日にIFXを再開し下痢は改善した。IFX再開後に気管支洗浄液から*Mycobacterium avium*が培養されたことが判明したが、無治療経過観察とした。第141病日の胸部CTでは右肺尖部空洞影は縮小し、右肺上葉・両下葉の浸潤影やすりガラス陰影は改善を維持していた (Fig. 3)。

考 察

本症例はCDの治療中に胸部CTで多彩な肺病変を認めた1例である。

まず背景にある慢性経過の両肺上葉容積減少・胸膜直下の多発浸潤影について考察する。PPFEは2004年にFrankelらが発表した上葉優位の慢性線維化型間質性肺炎である³⁾。本症例では左慢性気胸のため呼吸機能検査と肺生検を施行しておらず、外科的肺生検のないidiopathic PPFE (iPPFE) の診断基準 (radiologically probable iPPFE)⁴⁾ を参照し、臨床所見と画像所見からPPFEと診断した。過去にメサラジンやIFXによる薬剤性肺障害としてのPPFEの報告はなく、本症例では膠原病を疑う特徴を認めず、粉塵曝露歴はなかった。CDに対して10年間治療されていたものの腸管の炎症が持続していた経過中にPPFEを認めており、CDを基礎疾患とした二次性PPFEの可能性が考えられた。CDに合併したPPFEは過去に1例報告されている⁵⁾。炎症性腸疾患においては腸管外病変としての肺病変が起こりうる事が報告されており、発生学的に肺胞上皮と腸上皮が同じ内胚葉由来の免疫組織系を有しているため、同様の免疫反応が起こる可能性が示唆されている⁶⁾。本症例ではCDによる腸管の慢性活動性炎症がPPFE発症に関わっていた可能性が考えられた。また炎症性腸疾患では、線維化を促進する因子であるtransforming growth factor- β (TGF- β) のシグナル伝達機構の異常がみられ、健常者と比較してTGF- β の血清値が高いとされている⁷⁾。TGF- β はlatent TGF- β binding protein 4 (LTBP-4) などの蛋白が結合した不活性の潜在型TGF- β として産生され、それらの蛋白の結合が外れることで、活性化TGF- β になるとされている⁸⁾が、iPPFEにおいては、健常者と比較してLTBP-4の血清値が有意に高いと報告されており⁹⁾、CDとPPFEが合併する免疫学的機序を推測するうえで興味深い。本症例のPPFEは年単位で進行しており、今後は肺移植の適応について検討する方針である。

次に、右肺尖部空洞影と、抗菌薬不応性の右肺上葉・両下葉の浸潤影やすりガラス陰影について考察する。右肺尖部空洞影については、気管支洗浄液で*A. fumigatus*が培養されたためCPAと診断し、VRCZを継続しながらIFXを再開することで、CDの症状をコントロールしつつ空洞影の縮小を維持している。気管支洗浄液では*M. avium*も培養されたが、右肺尖部空洞影はVRCZ投与によって縮小していることから、肺非結核性抗酸菌症による空洞病変の可能性は否定的であった。また喀痰抗酸菌検査を複数回施行しすべて培養陰性であり、胸部CTでは肺非結核性抗酸菌症に特徴的な中葉舌区の小葉中心性粒状影を認めず、*M. avium*の活動性は乏しいと判断した。抗菌薬不応性の右肺上葉・両下葉の浸潤影やすりガラス陰影については、組織所見は不明であるが、右B⁶cで施行した気管支肺胞洗浄液でリンパ球と好酸球が増加しており、器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP) ま

たは好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia : EP) であったと推測された。メサラジン中止・VRCZ開始後に右肺上葉・両下葉の浸潤影やすりガラス陰影が改善しており、過去にCPAに関連したOP¹⁰⁾やEP¹¹⁾が報告されていることから、CPAに伴うOPやEPであった可能性が疑われた。菊池らはメサラジンによる薬剤性肺障害について検討しており、病型はOPとEPが多く、薬剤投与開始から発症までの期間は1~2ヶ月が多いが、7.5年間や16年間など長期投与後に発症した症例もあった¹²⁾。本症例ではメサラジンに対するDLSTは陰性であったが、薬剤性肺障害におけるDLST陽性率は70%程度であり¹³⁾、メサラジンによる薬剤性肺障害であった可能性も否定できない。

CD患者において肺上葉優位の線維化病変や容積減少を認めた場合には、CDに関連する二次性のPPFEである可能性を考慮する必要がある。またPPFEは呼吸器感染症を合併しやすいことが知られており¹⁴⁾、免疫抑制治療中のCDに合併したPPFEにおいて、肺病変の悪化がみられた場合には、PPFEの増悪以外に、真菌や非結核性抗酸菌などの感染症や、感染に伴うOPやEP、薬剤性肺障害についても鑑別する必要がある。

謝辞：本症例の臨床所見についてご指導いただいた当院消化器・総合外科 久下博之先生、奈良県西和医療センター総合内科 中村孝人先生に深謝いたします。

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) Crohn BB, et al. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323-9.
- 2) Murakami Y, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol 2019; 54: 1070-7.
- 3) Frankel SK, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. Chest 2004; 126: 2007-13.
- 4) Watanabe K, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a proposal. Respir Investig 2019; 57: 312-20.
- 5) Amado C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with Crohn's disease: a new aetiology? Eur J Case Rep Intern Med 2020; 7: 002017.
- 6) Storch I, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 104-15.
- 7) Ihara S, et al. TGF- β in inflammatory bowel disease:

- a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. *J Gastroenterol* 2017; 52: 777-87.
- 8) Todorovic V, et al. LTBP5, more than just an escort service. *J Cell Biochem* 2012; 113: 410-8.
- 9) Di Sabatino A, et al. Transforming growth factor beta signalling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying Crohn's disease strictures. *Gut* 2009; 58: 777-89.
- 10) Sakurai A, et al. Possible relationship between organizing pneumonia and chronic pulmonary aspergillosis: a case report and literature review. *Respir Investig* 2017; 55: 74-8.
- 11) 塚本宏壮, 他. 好酸球性肺炎を合併した肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 436-41.
- 12) 菊池亮太, 他. メサラジンによる薬剤性好酸球性肺炎の1例. *気管支学* 2015; 37: 526-31.
- 13) 近藤有好. 薬剤による肺障害 (薬剤肺炎). *結核* 1999; 74: 33-41.
- 14) 渡辺憲太郎. PPF E と特発性肺線維症. *最新医* 2016; 71: 1306-13.

Abstract

A case of pleuroparenchymal fibroelastosis with Crohn's disease

Yuko Nitta, Yoshifumi Yamamoto, Takao Osa,
Masahide Ohta, Shigeto Hontsu and Shigeo Muro
Department of Respiratory Medicine, Nara Medical University

A 47-year-old man presented for evaluation of fever and cough. He reported a history of Crohn's disease and had been receiving mesalazine and infliximab therapy for 10 years. Chest computed tomography revealed decreased upper lobe volume, a right lobe apical cavity, and bilateral ground-glass opacification and consolidation. The patient was diagnosed with pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) based on clinical and radiological findings. *Aspergillus fumigatus* was identified in bronchial lavage fluid culture, and a diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis was made. Crohn's disease may be complicated by pulmonary manifestations including PPFE. In addition, it is necessary to consider infections and drug-induced lung injury in patients receiving immunosuppressive treatment for Crohn's disease.