

●原 著

続発性気胸を合併した間質性肺炎の臨床的検討

井上 幸久¹⁾²⁾ 古家 正¹⁾ 小野 宏¹⁾ 藤井 ゆみ¹⁾
 玉岡 明洋¹⁾ 宮崎 泰成¹⁾ 稲瀬 直彦¹⁾

要旨：当院で過去8年間に経験した続発性気胸を合併した間質性肺炎21例を後ろ向きに検討した。年齢は43～75歳（平均64.3歳）で、男性13例、女性8例、間質性肺炎の内訳は、慢性過敏性肺炎が14例、特発性肺線維症が4例、その他が3例であった。%VCは平均56%、%DLcoは平均46%と低値であり、ステロイドを投与されていた症例は14例（67%）、アスペルギルス感染の合併例は8例（38%）であった。気胸発症からの生存期間中央値（MST）は214日であったが、死亡まで胸腔ドレナージを必要とした気胸非改善群では、自然寛解または胸腔ドレナージ離脱可能であった気胸改善群と比較して、ステロイドの投与量が多く、アスペルギルス感染の合併が多かった。以上より、続発性気胸を合併する間質性肺炎においては、高用量のステロイド投与、アスペルギルス感染が気胸発症および難治化に関連すると考えられた。

キーワード：気胸、間質性肺炎、アスペルギルス、ステロイド

Pneumothorax, Interstitial pneumonia, Aspergillus, Steroid

緒 言

間質性肺炎ではしばしば続発性気胸を合併し難治性であることが多い。特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 患者における気胸発生頻度は3.6～11.4%と報告されている^{1)~4)}。通常は気胸の治療として胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、胸腔鏡下手術、開胸手術、気管支塞栓術などを施行するが^{5)~7)}、基礎疾患に間質性肺炎がある症例では呼吸機能不良のため手術療法を選択することが困難であり、保存的治療のみでは難治性であることも多い。続発性気胸を合併した間質性肺炎に関する研究は少なく、今回、背景となる間質性肺炎症例の臨床像、治療法および予後について検討を行った。

対象と方法

2001年から2009年までの過去8年間に当科で経験した、続発性気胸を合併した間質性肺炎21例を対象に、患者背景、血液検査所見、肺機能検査、画像所見、治療、予後について、後ろ向きに検討した。尚、続発性気胸については初回発症の症例のみを対象とした。また、気胸の転帰について、自然軽快または胸腔ドレナージを離脱可能であった例を気胸改善例、死亡まで胸腔ドレナージ

を必要とした例を気胸非改善例と定義し、比較検討を行った。

データ解析結果は、平均値±標準偏差で示した。2群間比較はStudent's t-testまたはMann-Whitneyのノン・パラメトリック検定を用いた。予後についてはKaplan-Meier法で算出し、有意差検定はlog rank testを用いた。いずれもp値が0.05未満で有意差ありとした。

結 果

患者背景をTable 1に示した。年齢は43～75歳（平均年齢64.3歳）で、男性13例、女性8例であった。男女間で予後に有意差を認めなかった。基礎疾患は慢性過敏性肺炎が14例、IPFが4例、その他が3例であり、間質性肺炎の診断から初回の続発性気胸発症までの期間は平均1,156日であった。両側気胸例を6例（29%）認め、縦隔気腫の併発を12例（57%）に認めた。気胸発症時にステロイドが投与されていたのは14例（67%）であり、アスペルギルス感染の合併を8例（38%）に認めた。

画像所見では蜂巢肺の範囲または肺容積の減少の明らかな左右差を14例（67%）に認め、全例でより進行している側の肺で気胸を発症していた。また、19例（90%）で蜂巢肺を合併しており、7例（33%）で嚢胞の増大傾向を認めた（Table 1）。具体例をFig. 1に示す。本例は57歳女性、関節リウマチで通院中の2006年9月に間質性肺炎を指摘されたが、徐々に労作時呼吸困難が増悪し

¹⁾東京医科歯科大学呼吸器内科

〒254-8502 神奈川県平塚市追分9-11

²⁾平塚共済病院呼吸器科

（受付日平成22年3月23日）

Table 1 Characteristics of patients

Cases	21
Male/Female	13/8
Age (years)	64.3 ± 10.1
Etiology of IP	
Chronic HP	14 (67%)
IPF	4 (19%)
Others	3 (14%)
Treatment of IP	
Prednisolone	14 (67%)
Cyclosporin A	6 (29%)
Duration from the diagnosis of IP to the onset of PTx (days)	1,156 ± 764
Bilateral PTx	6 (29%)
Complicated by PM	12 (57%)
Complicated by Aspergillus infection	8 (38%)
HRCT findings	
Laterality	14 (67%)
Honeycombing	19 (90%)
Enlargement of the lung cysts	7 (33%)

IP: interstitial pneumonia. HP: hypersensitivity pneumonitis. IPF: idiopathic pulmonary fibrosis. PTx: pneumothorax. PM: pneumomediastinum. HRCT: high-resolution computed tomography.

Table 2 Laboratory findings at the onset of spontaneous pneumothorax

Blood test	
LDH (IU/l)	261 ± 89.2
KL-6 (U/ml)	998 ± 363
SP-D (ng/ml)	195 ± 104
Alb (g/dl)	3.75 ± 0.50
Pulmonary function test	
VC (L)	1.63 ± 0.55
%VC (%)	57.5 ± 17.4
FVC (L)	1.60 ± 0.59
%DLco (%)	44.0 ± 21.3
%DLco/V _A (%)	63.4 ± 21.4

VC: vital capacity, FVC: forced vital capacity, DLco: diffusing capacity of lung for carbon monoxide

たため 2007 年 11 月にステロイドが導入された。その後プレドニゾロン 13mg 内服中の 2008 年 6 月に右気胸を発症した。胸部 CT で嚢胞の増大傾向を認め、胸腔鏡下に嚢胞の破裂を確認できた。

血液検査では、KL-6 が 313~1,790U/ml (平均 998U/ml), SP-D が 53~475ng/ml (平均 195ng/ml) と高値を示した。続発性気胸発症前の肺機能検査においては、パーセント肺活量 (%VC) が 34.1~83.9% (平均 57.5%), パーセント肺拡散能力 (%DLco) が 23.4~78.7% (平均 44.0%) と低下しており、進行した間質性肺炎症例が多いと考えられた (Table 2)。

気胸に対しては 12 例が保存的治療, 8 例が胸腔ドレナージ治療, 2 例が胸腔鏡下手術を施行された。今回検討した全症例の初回気胸発症からの生存期間は 12~1,581 日であり、生存期間中央値 (MST) が 214 日と予後不良であった。尚、慢性過敏性肺炎 (n=14) と IPF を含むその他の原疾患 (n=6) を比較すると、MST はそれぞれ 605 日, 114 日と慢性過敏性肺炎で予後良好な傾向を認めた (p=0.06)。

気胸改善群と気胸非改善群で各種パラメータを比較検討した結果を Table 3 に示す。気胸改善例は 16 例 (76%), 気胸非改善例は 5 例であった。ステロイド使用例はそれぞれ 9 例, 5 例であり、気胸非改善群で多い傾向を示した。ステロイド投与量の平均はそれぞれ 10.4 mg, 27.0mg であり、気胸非改善群で有意に高用量のステロイドが投与されていた (p=0.01)。ステロイド投与開始から続発性気胸発症までの期間はそれぞれ 196 日, 457 日であり、両群で有意差を認めなかった。免疫抑制薬投与の有無についても、両群で有意差を認めなかった。アスペルギルス感染 (慢性壊死性肺アスペルギルス症) の合併は気胸改善群では 4 例 (25%) であったのに対し、気胸非改善群では 4 例 (80%) と有意に多かった (p=

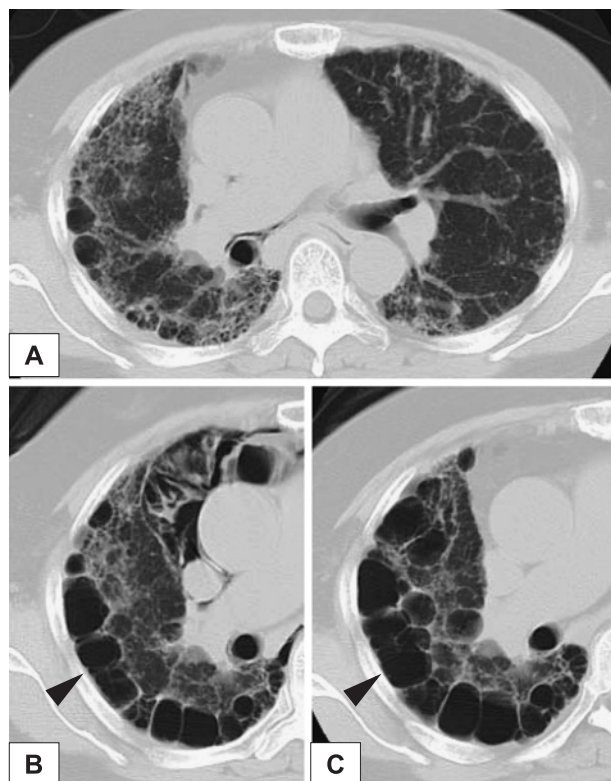


Fig. 1 Serial high-resolution computed tomography (HRCT) images show that subpleural multiple cystic lesions gradually enlarged (arrowhead). (A: August 2007, B: December 2007, C: March 2008).

Table 3 Comparison of clinical findings between improved group and not-improved group

	Improved group (n = 16)	Not-improved group (n = 5)
Male/Female	9/7	4/1
Age (years)	64.3 ± 4.21	64.4 ± 11.4
Duration from the diagnosis of IP to the onset of PTx (days)	1,055 ± 636	1,480 ± 1,110
Complicated by PM	4 (25%)	4 (80%)
BMI (kg/m ²)	19.0 ± 3.41	22.7 ± 0.67
KL-6 (U/ml)	970 ± 360	1,089 ± 400
SP-D (ng/ml)	210 ± 110	147 ± 77.0
%VC (%)	60.0 ± 17.7	48.5 ± 15.1
%DLco (%)	49.5 ± 21.3	29.0 ± 13.7
Treated with steroids	9 (56%)	5 (100%)
Dose of prednisolone (mg)	10.4 ± 9.80	27.0 ± 8.10 *
Duration of steroid usage (days)	457 ± 450	196 ± 188
Treated with immunosuppressants	3 (19%)	3 (60%)
Complicated by Aspergillus infections	4 (25%)	4 (80%) *
Treatment of PTx		
None/chest drainage/VATS	11/4/1	0/4/1
Duration of chest drainage (days)	18.8 ± 12.3	46.0 ± 35.0

IP: interstitial pneumonia. PTx: pneumothorax. PM: pneumomediastinum. BMI: body mass index. VC: vital capacity. DLco: diffusing capacity of lung for carbon monoxide. VATS: video-assisted thoracic surgery

* p < 0.05

0.02). 尚, 気胸改善群において胸腔ドレナージを要した期間は7~36日(平均18.8日)であったが, 気胸非改善例においては5例全例が死亡し, 死亡に至るまで胸腔ドレナージされていた期間は12~98日(平均45.8日)であった. KL-6やSP-Dなどの間質性肺炎マーカーと%VCは両群間で有意差を認めなかったが, %DLcoの平均はそれぞれ49.5%, 29.0%であり, 気胸非改善群で肺拡散能力が低い傾向を示した.

考 察

間質性肺炎症例では原病の進行により肺胞破壊と線維化をきたし, 肺胞道を中心とする気腔の嚢胞状拡張が時間の経過とともに増大し, 更に横隔膜運動に伴う陰圧で胸膜直下のブラが破綻するために気胸が生じると考えられている⁸⁾⁹⁾. IPF患者における気胸の発生頻度は3.6~11.4%とされ^{1)~4)}, IPFと同様にその他の間質性肺炎でも進行例においては続発性気胸発症時に治療に難渋する症例が多いと報告されている. その理由として, 原病による肺線維化の進行に伴い肺のコンプライアンスが低下するため, 一側肺の完全虚脱は少ないものの, 胸腔ドレナージを施行しても再膨張が得られずドレナージ期間が遷延し治療期間が長期化することが挙げられる. 基礎に高度の拘束性障害が存在するため手術療法, 胸膜癒着療

法いずれの方法も適応とならないケースも多く, 更に胸腔鏡下肺切除術により間質性肺炎が急性増悪をきたすことも報告されている¹⁰⁾. IPFは慢性経過で不可逆性に進行性の肺線維化をきたす予後不良の疾患であり, 平均生存期間が2~4年, 5年生存率が30~50%と報告されているが¹¹⁾, 本検討では初回気胸発症からの生存期間中央値(MST)が214日と短く, 気胸の発症は予後不良因子と考えられた.

Sakamotoらは気胸・縦隔気腫を合併したIPF症例はLDH, KL-6が低値かつ%VC, %FEV₁値が低値であり, 嚢胞性変化をきたす頻度も高いことから間質性肺炎の進行例が多いと報告している⁴⁾. 今回の検討では, ほとんどの症例で蜂巢肺を認め, 更に7例(33%)で嚢胞の増大傾向を認めた. 同様に, 嚢胞の増大とともに続発性気胸を発症した慢性鳥関連過敏性肺炎¹²⁾の報告もあり, 更なる知見の集積が必要であるが, 嚢胞の増大傾向が気胸発症の危険因子である可能性が示唆された.

続発性気胸を合併した慢性過敏性肺炎は慢性鳥関連過敏性肺炎¹²⁾の他に農夫肺やキノコ栽培者肺などの報告がある. 長期にわたる抗原吸入により小葉中心性に線維化が進行し, 胸膜直下の弾性板の破壊により形成されたブレブが破裂して続発性気胸を発症すると考えられる. 慢性過敏性肺炎とIPFを含むその他の原疾患では各種バ

ラメータに有意差を認めなかったものの、MSTは114日、605日と慢性過敏性肺炎で予後良好な傾向を認め、原疾患の予後の相違による影響が示唆された¹³⁾。

以前より気胸の発症および難治化とステロイド使用との関連性が示唆されている。長谷川らはステロイド使用中の気胸合併例30例を検討し、ステロイド総用量と気胸発生との明らかな関連性は認めなかったものの、ステロイド増量やパルス療法施行に伴って気胸を発症した症例を報告している¹⁴⁾。今回の検討でも14例(67%)がステロイドを内服しており、ステロイドの使用が気胸発症の危険因子であることが示唆された。更に、気胸非改善群ではより高用量のステロイドが投与されており、気胸の難治化とステロイドの関連が示唆された。Eastridgeらは肺胸膜損傷に対する血管からの体液漏出、炎症細胞浸潤、線維芽細胞の遊走、毛細血管新生などの組織修復機転がステロイドの使用により抑制されるために気胸の治癒が遅延するとしており¹⁵⁾、中村らも同様の報告をしている¹⁶⁾。また、続発性気胸を合併した間質性肺炎38例を検討した釧持らの報告では、ステロイド非投与群でMSTが454日であったのに対してステロイド投与群では81日と予後不良であった¹⁷⁾。

ステロイドや免疫抑制薬の使用は易感染状態を引き起こし様々な日和見感染を併発する。特に糖尿病や慢性腎不全などの基礎疾患を有する場合はもちろん、肺嚢胞や気腫性変化などの器質の変化を背景として有する場合、アスペルギルス感染を併発することが多い。アスペルギルス感染と気胸発生との関連を示唆する報告は以前より散見され^{18)~20)}、これらの症例ではブラ・ブレブなどの肺嚢胞内部あるいは周囲にアスペルギルス感染を認め、アスペルギルスの浸潤により感染部の嚢胞が破綻し気胸が生じていた。我々の検討でも8例(38%)に慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)の合併を認め(うち7例は喀痰培養で*A. fumigatus*検出、1例は血清アスペルギルス抗原高値)、CNPAの様なアスペルギルス感染が気胸発症の危険因子であると推測された。また、気胸非改善群では更にアスペルギルス感染の合併率が高く、アスペルギルス感染が気胸の難治化の一因であることが示唆された。

本論文の要旨は第49回日本呼吸器学会学術講演会(2009年6月13日、東京)で発表した。

文 献

- 1) Franquet T, Gimenez A, Torrubia S, et al. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF. *Eur Radiol* 2000; 10: 108—113.
- 2) Picado C, de Almeida RG, Xaubet A, et al. Spontaneous pneumothorax in cryptogenic fibrosing alveoli-

- tis. *Respiration* 1985; 48: 77—80.
- 3) McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353—363.
- 4) Sakamoto N, Mukae H, Ishii H, et al. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Acta Med Nagasaki* 2006; 51: 23—26.
- 5) Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001; 119: 590—602.
- 6) Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000; 342: 868—874.
- 7) 岩谷昭美. 自然気胸の治療方針. *救急・集中治療* 2006; 18: 674—676.
- 8) 草野英美子, 本間 栄, 大津喜子, 他. タルク末注入と胸腔鏡肺癒閉鎖術が奏効した特発性肺線維症合併難治性気胸の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 117—122.
- 9) Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 25 cases. *Chest* 1991; 100: 93—95.
- 10) 榎本達治, 川本雅司, 功刀しのぶ, 他. 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討. *日呼吸会誌* 2002; 40: 806—811.
- 11) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society; Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 12) 倉島一喜, 高柳 昇, 前野有理, 他. 進行性の気腫性肺嚢胞を合併し、気胸をくり返した慢性鳩飼病の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 416—420.
- 13) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005; 60: 665—671.
- 14) 長谷川英之, 大河内明子, 坂本 洋, 他. ステロイド治療と気胸. *日胸* 1987; 46: 660—668.
- 15) Eastridge CE, Hamman JL. Pneumothorax complicated by chronic steroid treatment. *Am J Surg* 1973; 126: 784—787.
- 16) 中村 博. ステロイド剤と気胸の文献的考察. *日胸* 1986; 45: 170.
- 17) 釧持広知, 小倉高志, 関根朗雅, 他. 当センターにおける間質性肺炎の気胸合併例の検討. *日呼吸会誌* 2007; 45 (増刊): 258.
- 18) 近藤寿郎, 岡 栄, 林 和徳, 他. 短期間に自然

- 気胸をくり返し、剥出嚢胞よりアスペルギルスが見いだされた1例. 日胸 1982;41:980—983.
- 19) 小橋吉博, 木村 丹, 田野吉彦, 他. 気胸を併発した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1996;34:210—215.
- 20) 中田裕介, 小倉高志, 綿貫祐司, 他. 肺小嚢胞壁に感染し, 胸腔内に穿孔・難治性気胸を併発した肺アスペルギルス症の1例. 日気囊疾会誌 2004;6:62—67.

Abstract

Clinical features of secondary spontaneous pneumothorax in interstitial pneumonia

Yukihiisa Inoue¹⁾²⁾, Masashi Furuiye¹⁾, Hiroshi Ono¹⁾, Yumi Fujii¹⁾, Meiyuu Tamaoka¹⁾,
Yasunari Miyazaki¹⁾ and Naohiko Inase¹⁾

¹⁾Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

²⁾Department of Pulmonary Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

Secondary spontaneous pneumothorax is a critical event in the clinical course of interstitial pneumonia. To investigate its clinical features, we retrospectively reviewed 21 cases (13 men and 8 women, age range 43 to 75, mean age 64.5) of interstitial pneumonia accompanied with pneumothorax, including 14 cases with chronic hypersensitivity pneumonitis, 4 cases of idiopathic interstitial pneumonia, and 3 cases of other etiology of interstitial pneumonia. The mean vital capacity percentage (VC) was 56%, and percentage of diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLco) was 46%. Fourteen cases (67%) were treated with steroids and eight cases (38%) were complicated by Aspergillus infection. The median survival time (MST) from the onset of pneumothorax was 214 days. The dosage of steroids and the frequency of Aspergillus infection were significantly higher in patients whose pneumothorax did not improve than in those whose pneumothorax improved. In conclusion, steroids and Aspergillus infection seem to be associated with the development of pneumothorax and poor outcome in interstitial pneumonia.