

●症 例

安定期の潰瘍性大腸炎の経過中に肺実質病変および気道病変を呈した1例

堂嶽 洋一^{a,b} 坂東 政司^a 間藤 尚子^a
 開 陽子^c 中山 雅之^a 杉山幸比古^a

要旨：症例は22歳，女性。2003年に潰瘍性大腸炎と診断され，メサラジンの内服で原病は安定していた。2012年より咳嗽，膿性痰を認め，両肺に空洞を伴う浸潤影が出現し，気管支鏡で気管支内腔に多発する白色隆起性病変を確認した。胸腔鏡下肺生検にて化膿性細気管支炎と腔内器質化所見に加え肉芽腫性病変を認めた。多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が問題となったが，病理・臨床所見から潰瘍性大腸炎の呼吸器病変と診断した。肺実質病変と気道病変を同時に認める症例はまれであり，原病の病勢とは一致せず発症した点から示唆に富む症例と考えられた。

キーワード：炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，肺合併症，多発血管炎性肉芽腫症

Inflammatory bowel disease (IBD), Ulcerative colitis (UC), Pulmonary complications, Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

緒 言

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は，全身に多彩な腸管外合併症をきたすことが知られている¹⁾²⁾。呼吸器合併症は比較的まれであるが，これまで気道病変，肺実質病変，壊死性結節，漿膜炎の4病型が報告されている²⁾。今回我々は，潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) の安定した経過中に多発空洞性肺病変および気道病変が出現し，多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) との鑑別に苦慮したが，病理所見，臨床所見から UC の呼吸器病変と診断しえた症例を経験した。気道病変と肺実質病変とが併存し，また原病の病勢とは一致せず発症したまれな合併症と考えられ，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：22歳，女性。

主訴：湿性咳嗽。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。職業 接客業。

現病歴：2003年7月に血便，腹痛が出現し，大腸粘膜生検にて炎症細胞浸潤，杯細胞減少および陰窩膿瘍を認め UC と診断された。サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) が開始され，経過中に腸炎が再燃したが，2009年2月にメサラジン (mesalazine) に変更し，以降は安定して経過していた。2012年2月初旬より，咳嗽，膿性痰，鼻閉，微熱が出現し，近医で内服抗菌薬を投与されたが改善に乏しく，4月に当院に紹介となった。

現症：身長 166.5 cm，体重 50.0 kg，体温 36.3℃，血圧 107/59 mmHg，脈拍 98/min・整，呼吸数 16回/min，SpO₂ 97% (室内気)。眼瞼結膜に貧血あり。胸部聴診上ラ音は聴取せず。腹部は平坦・軟で圧痛なく，皮膚に異常所見なし。

検査所見 (表1)：白血球数と CRP の上昇，貧血，低酸素血症を認めた。抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)，メサラジンの薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。呼吸機能検査では明らかな異常を認めなかった。

胸部X線所見 (図1)：両側上肺野末梢側に一部空洞を伴う限局性の浸潤影を認めた。

副鼻腔単純 CT 所見：上顎洞，篩骨洞に粘液の貯留を認めた。

胸部単純 CT 所見 (図2A)：気管支壁の肥厚をびまん性に認め，両側肺野末梢に気管支血管束に沿う air bronchogram と空洞を伴う浸潤影を認めた。

連絡先：堂嶽 洋一

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

^a 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b 屋久島町永田へき地出張診療所

^c 武蔵野赤十字病院

(E-mail: m01062yd@jichi.ac.jp)

(Received 30 Sep 2015/Accepted 2 Feb 2016)

表1 検査所見

| | | | |
|--------------|------------------------------|--|------------|
| Hematology | | KL-6 | 153 U/ml |
| WBC | 13,300/ μ l | SP-D | 21.8 ng/ml |
| Neut | 68.3% | ACE | 5.8 mU/ml |
| Lym | 15.4% | CEA | 0.6 ng/ml |
| Eos | 7.8% | CYFRA | 1.4 ng/ml |
| RBC | 334×10^4 / μ l | Pro-GRP | 42.3 pg/ml |
| Hb | 6.8 g/dl | MPO-ANCA | <3.5 U/ml |
| Ht | 21.7% | PR3-ANCA | <3.5 U/ml |
| Plt | 50.7×10^4 / μ l | β -D-glucan | <5.0 pg/ml |
| Biochemistry | | Procalcitonin | 0.03 ng/ml |
| TP | 7 g/dl | <i>Cryptococcus</i> Ag | (-) |
| LDH | 137 mU/ml | <i>Aspergillus</i> Ag | (-) |
| AST | 9 mU/ml | DLST | |
| ALT | 4 mU/ml | Mesalazine | (-) |
| T-bil | 0.4 mg/dl | Urinalysis | |
| BUN | 9 mg/dl | Protein | (-) |
| Cr | 0.35 mg/dl | Occult blood | (-) |
| Na | 138 mEq/L | Arterial blood gas analysis (room air) | |
| K | 3.8 mEq/L | pH | 7.39 |
| Cl | 103 mEq/L | PaCO ₂ | 42.9 Torr |
| Fe | 10 μ g/dl | PaO ₂ | 69.8 Torr |
| Glucose | 85 mg/dl | HCO ₃ ⁻ | 25.4 mEq/L |
| ESR | 86 mm/h | A-aDO ₂ | 26.3 Torr |
| Serology | | Pulmonary function tests | |
| CRP | 5.64 mg/dl | VC | 3,300 ml |
| IgG | 1,833 mg/dl | %VC | 88.2% |
| IgA | 216 mg/dl | FEV ₁ | 2,930 ml |
| IgM | 330 mg/dl | FEV ₁ /FVC | 88% |
| IgE | 147 U/ml | %DL _{co} | 110.4% |

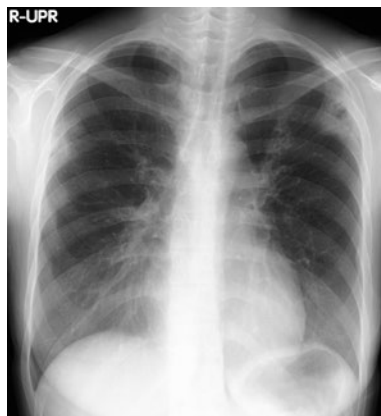


図1 胸部単純X線写真. 両側上肺野末梢側に一部空洞を伴う限局性の浸潤影を認めた.

気管支鏡 (図3A) : 内腔は全体的に浮腫状で、亜区域気管支にかけて粘膜に白色粒状の多発隆起性病変を認めた.

臨床経過 : 貧血を認めたため上下部内視鏡検査で出血などの確認を行ったが、肉眼的および病理学的に原疾患

の活動性はごく軽度と考えられた。貧血は患者本人の申告から月経過多によるものと診断し、鉄剤の投与を行い改善した。白色隆起性病変に対する気管支鏡視下生検では小型リンパ球の浸潤を認めたが、確定診断には至らなかった。各種培養検査は陰性で、薬剤の影響も考慮しメサラジンを中止したが改善は得られず、胸部単純CT上空洞を伴う多彩な所見を認めたことから、GPAまたはUCの肺病変を疑い、右S⁶から胸腔鏡下肺生検を施行した。生検標本では、空洞を伴う膿瘍が膜性細気管支に多発し、さらに腔内のフィブリン析出と器質化、肺胞隔壁の浮腫性肥厚を認めた(図4)。肉芽腫形成も部分的に認めたが、明らかな壊死性肉芽腫性血管炎は認めなかった。鼻粘膜は軽度の発赤、浮腫を認めるのみで特異的な所見はなく、鼻粘膜生検も追加したが血管炎を示唆する組織学的所見は認めなかった。そのほか血管炎を示唆する臨床所見を認めず、GPAは否定的と考えられた。以上より、本症例の気道病変・肺実質病変は、UCの呼吸器病変と診断した。

経口プレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/日を開始した結果、症状の改善を認め、4週間ごとにプレドニゾロンを減量し、4ヶ月後 (プレドニゾロン 15 mg/日) の

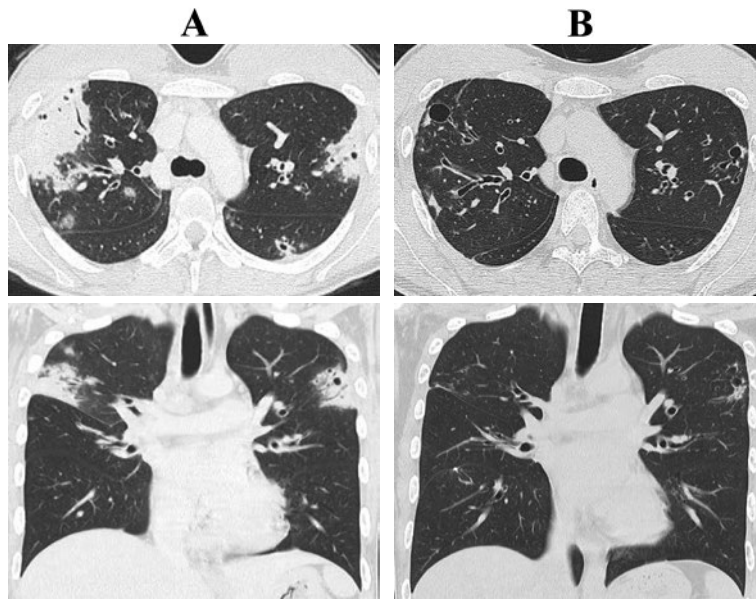


図2 胸部単純CT. (A) 気管支壁の肥厚と、両側肺に散在する air bronchogram を伴う浸潤影を認めた. 浸潤影の一部は中心部に空洞形成を伴っていた. (B) ステロイド投与4ヶ月後. 気管支壁の肥厚, 嚢胞性変化が残存しているが, 空洞を伴う浸潤影は改善した.

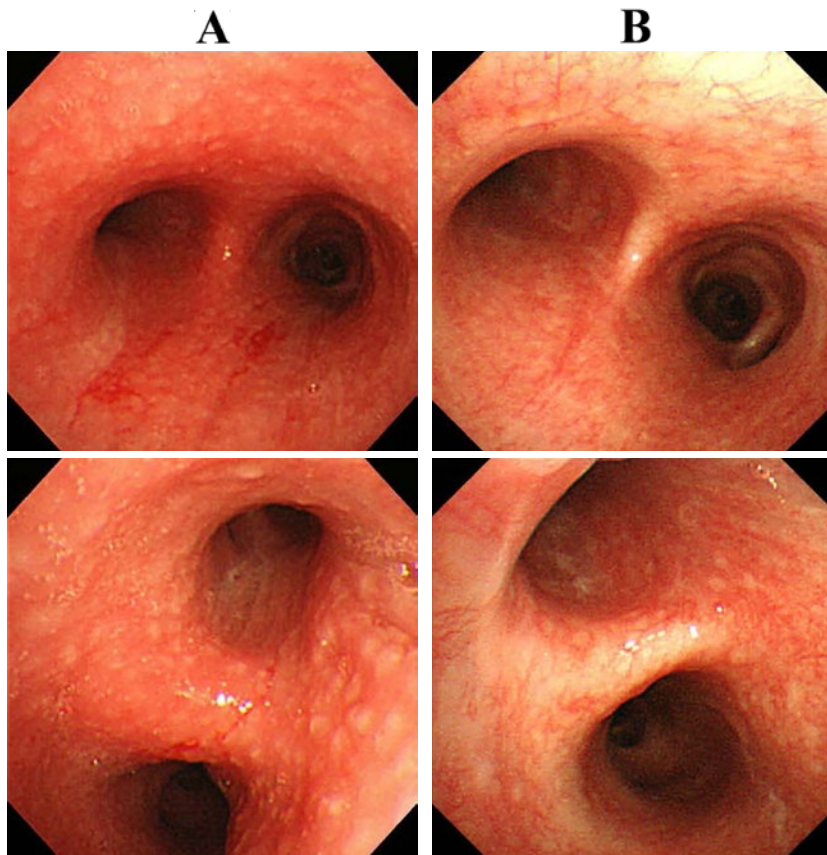


図3 気管支鏡所見. (A) 気管から亜区域気管支まで, 観察範囲すべての粘膜に白色粒状の隆起性病変を認めた. 全体的に浮腫状で, 輪状軟骨の消失および縦走ひだの消失を認めた. (B) ステロイド投与4ヶ月後. 気道病変の改善を認めた.

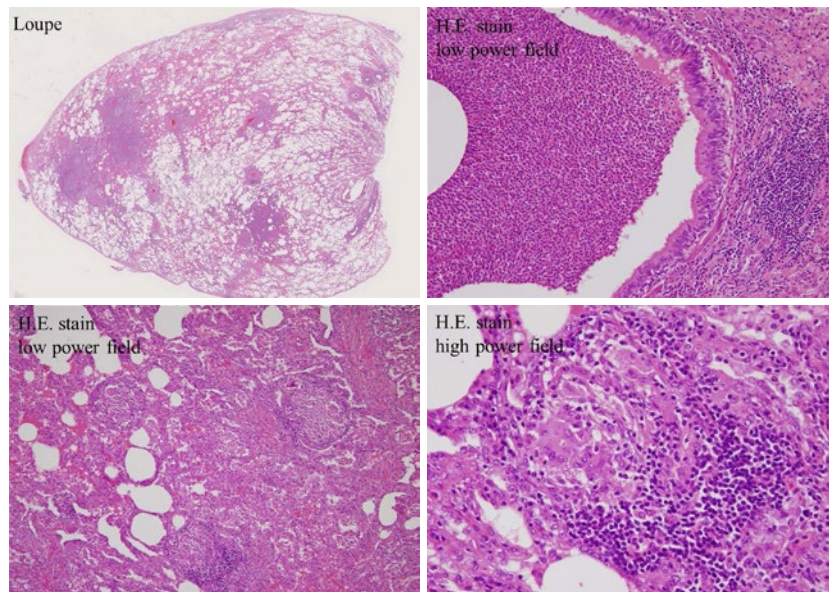


図4 病理組織所見. 膜性細気管支に一致して7~8mm大の膿瘍が多発し, 細気管支上皮のびらんと好中球浸潤を粘膜に認め, 細気管支腔内に好中球を多数認めた. また腔内にはフィブリン析出と器質化, マクロファージの進出を認めた. しばしば疎な肉芽腫が見られたが, 明らかな壊死や血管炎は認めなかった.

胸部単純CT所見(図2B)では, 気管支拡張, 嚢胞性変化は残存したが浸潤影は明らかに改善した. また, 気管支鏡で気道病変の消退を確認した(図3B). 消化器症状についてはメサラジンの中止後も増悪傾向なく, 経過観察中である.

考 察

今回我々は, 安定したUCの経過中に多彩な呼吸器病変を発症した1例を経験した.

IBDの呼吸器病変は重要な他臓器合併症であり, これまでにその病型, 発症時期などの報告が蓄積されてきたが, その臨床像は個々に異なり診断は容易ではない. 呼吸器病変の合併時期に関しては, 腸管病変の病勢とは並行しないとの報告が多く, 大腸切除後の発症も報告されている²⁾. このことから, 原病が安定した経過をたどっても, 呼吸器病変が出現した際にはUCとの関連を念頭に置く必要がある.

病型に関しては, CamusらはIBDの呼吸器病変合併33例[UC27例, クロウン病(Crohn's disease: CD)6例]について気道病変, 肺実質病変, 壊死性結節, 漿膜炎に分類して検討した³⁾. 多くは気道病変であり, そのなかで最も多いとされる気管支拡張症は25%にみられたとしているが, 肺実質病変はまれである. 病理学的には種々の炎症細胞浸潤・上皮びらんや膿瘍形成が, 共通した主たる特徴とされている^{4)~7)}. これまでに報告されたUCの呼吸器病変は, 上記4病型のいずれか単独の病

変であるが, 本症例は気道病変と肺実質病変の両者が合併している点で, まれな症例と考えられた.

本症例の肺実質病変に関しては, 病理学的に化膿性細気管支炎の所見が得られ, UCの腸病変でみられる陰窩膿瘍と類似しており, 腸管と同様の機序で細気管支周囲を主座として病変を形成した可能性が考えられた. なお, 異なる臓器組織に同様の病変を呈する機序として, 腸管と気管支の発生学的, 形態学的な共通点から, 刺激に対し類似した免疫反応を示すのではないかとの報告がある⁸⁾⁹⁾. 実際, ウサギ腸管粘膜を注腸し免疫したUCラットモデルでも, 腸管のみならず肺でリンパ球の集簇病変を認め, 肺と腸管の免疫反応の類似性が確認されている¹⁰⁾.

本症例の鑑別診断であるが, 病理学的に一部で肉芽腫性病変が認められ, 画像上多発空洞性浸潤影を呈していたことから当初GPAも鑑別に挙げられた. GPAの呼吸器病変の合併は85%の症例で認められ, 気道病変や空洞を伴う肺病変が知られている¹¹⁾. 一方でKasugaらは, GPAに類似したUCの肺病変があるほか, ANCA陽性のUC例も存在し, 鑑別に苦慮することが多いと報告している¹²⁾. また, IBD様の腸炎で発症するGPAが存在するとの報告もある¹³⁾. 本症例は, 病理学的に壊死性肉芽腫性血管炎は認められず, 腎病変をはじめとした他臓器合併症を認めず, ANCAは陰性であったことからGPAの可能性は低いと判断した.

本症例のようにUCの経過中に呼吸器病変を認めた場

合には、薬剤性肺炎も重要な鑑別疾患となる。UCで使用されるサラゾスルファピリジンやメサラジンは薬剤性肺炎の報告が多く¹⁴⁾、多くが間質性肺炎として発症する。肺障害の機序としてはアレルギー性と直接の細胞障害性が考えられている。本症例においても、薬剤性肺障害の可能性を考慮しただちにメサラジンを中止したが、改善に乏しく、DLSTも陰性であったため、薬剤性肺炎と積極的に診断する根拠は乏しいと判断した。

今回、気道病変と肺実質病変を合併したUCを経験したが、IBDの呼吸器病変はいまだ症例数が少ないことから、今後さらなる病態解析により、全容が解明されることが期待される。

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) Kraft SC, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976; 136: 454-9.
- 2) Black H, et al. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524-32.
- 3) Camus P, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72: 151-83.
- 4) Camus P, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 5-10.
- 5) Shad JA, et al. Tracheobronchitis as an initial presentation of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 161-3.
- 6) Kar S, et al. A case of tracheobronchitis in ulcerative colitis: a review of literature. *Clin Respir J* 2009; 3: 51-4.
- 7) Bayraktaroglu S, et al. A rare extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: tracheobronchitis associated with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 679-82.
- 8) Higenbottam T, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980; 35: 581-5.
- 9) Storch I, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 104-15.
- 10) Liu Y, et al. Lung and intestine: a specific link in an ulcerative colitis rat model. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 124530.
- 11) Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 12) Kasuga A, et al. Pulmonary complications resembling Wegener's granulomatosis in ulcerative colitis with elevated proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Intern Med* 2008; 47: 1211-4.
- 13) Cuevas Montes de Oca F, et al. Wegener's granulomatosis of the colon. Case report and review of the literature. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 215-8.
- 14) 箱田有亮, 他. mesalazine によると思われる薬剤性好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 404-8.

Abstract**A case of pulmonary complication of ulcerative colitis with parenchymal and respiratory tract lesions in spite of its stable clinical course**

Yoichi Dotake^{a,b}, Masashi Bando^a, Naoko Mato^a,
Yoko Hiraki^c, Masayuki Nakayama^a and Yukihiro Sugiyama^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

^bYakushima Nagata Town Clinic

^cJapanese Red Cross Musashino Hospital

A 22-year-old woman was diagnosed with ulcerative colitis (UC) in 2003 and has been managed successfully with mesalazine treatment. In 2012, she complained of cough with purulent sputum. Chest x-ray revealed bilateral pulmonary infiltrates with cavities. By fiberoptic bronchoscopy, multiple and whitish granular lesions were demonstrated in the bronchial lumen. Thoracoscopic lung biopsy specimens revealed granulomatous lesions along with suppurative bronchiolitis and intraluminal organization. Eventually she was diagnosed as having UC-associated pulmonary lesions. The report of simultaneous development of pulmonary parenchymal and airway lesions in a patient with UC has been very rare.