

●症 例

多発血管炎性肉芽腫症・気管気管支軟化症経過中に サンゴ状の気管支結石を認めた1例

今村 充* 清水 寿顕 佐々木 欧
原田 広顕 土肥 眞 山本 一彦

要旨：症例は75歳女性，経過15年の多発血管炎性肉芽腫症．4年前より気管および左主気管支に気管気管支軟化症あり，経口ステロイドおよび免疫抑制剤で管理していたが，慢性気道感染を合併していた．胸部単純CTで左上葉気管支内に石灰化を伴う病変および左肺舌区の無気肺あり，気管支鏡で左second carina内腔に突出するサンゴ状の石灰化結石を認め，鉗子にて摘出した．病理で表層周囲に石灰化を伴う硝子軟骨を認め，気管支結石と診断した．結石の経時的な増大を観察しえた貴重な症例と考えられた．

キーワード：サンゴ状気管支結石，多発血管炎性肉芽腫症，気管気管支軟化症

Coral broncholith, Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Tracheobronchomalacia (TBM)

症 例

患者：75歳，女性．

主訴：胸部異常陰影．

現病歴：20XX-15年，慢性副鼻腔炎で耳鼻科通院．20XX-10年，両側中下肺野に空洞を伴う多発結節指摘．20XX-5年，C-ANCA陽性化し，鼻粘膜生検で多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA）と確定診断．鞍鼻・鼻中隔消失，多発結節影・気管支病変を認めたが，腎病変は指摘されなかった．プレドニゾン（prednisolone）およびシクロホスファミド（cyclophosphamide）による治療が開始された．20XX-4年，プレドニゾン15mg/day内服中，C-ANCAは陰性化していたが，気管支鏡で呼吸時に気管および左主気管支の狭窄を認め，気管気管支軟化症（tracheobronchomalacia：TBM）と診断．その際の呼吸機能検査では，%VC 79.8%，FEV₁ 0.79L，FEV₁/FVC 45.87%，%FEV₁ 53.0%と高度の閉塞性換気障害および軽度の拘束性換気障害を認めた．慢性気道感染を合併しており，C反応性蛋白（CRP）は4mg/dL前後で推移していた．20XX-3年，TBM・

慢性気道感染に伴う酸素化悪化に対し非侵襲的陽圧呼吸（noninvasive positive pressure ventilation：NIPPV）を導入．プレドニゾンは漸減後，7mg/dayで維持されていた．

20XX年6月，定期受診時に施行した胸部単純X線写真にて左横隔膜の挙上あり．胸部CTでは左肺舌区の部分的な無気肺の増悪を認めた．TBMの増悪が疑われ，精査加療目的で入院となった．

既往歴：50歳；糖尿病，52歳；感音性難聴，57歳；高血圧，67歳；狭心症，70歳；GPAの診断，白内障，侵襲性肺アスペルギルス症疑い，サイトメガロウイルス腸炎，71歳；肺炎，帯状疱疹．

生活歴：飲酒なし，喫煙なし．

家族歴：特記事項なし．

入院時現症：体温36.7℃，脈拍76/分，血圧136/68mmHg，意識清明，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）94%，鞍鼻あり，呼吸音清，腹部平坦・軟．耳介軟骨は特に異常なし．

入院時検査所見（表1）：WBC 20,400/μL（Seg 89%）と好中球優位の白血球増多を認め，またCRP 4.29mg/dLと炎症反応の高値を認めた．喀痰培養では*Escherichia coli*，および*Pseudomonas aeruginosa*が検出された．

入院時画像検査：胸部単純X線写真（図1a）にて，軽度の心拡大，左横隔膜の挙上を認めた．胸部単純CT画像では，吸気時（図1b）に比べ，呼気時（図1c）に気管内腔が虚脱する，TBMに伴う所見を認めた．また左上葉支内に貯留物を認め（図1d），末梢の無気肺を伴っていた（図1e）．さらに，左上下分岐部に石灰化を伴い気管内腔に突出する結節状の病変を認めた（図1f）．気管支壁

連絡先：今村 充

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科

*現所属：聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

(E-mail: imamuram-ky@umin.ac.jp)

(Received 27 Nov 2017/Accepted 22 May 2018)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology	
WBC	20,400/μL	β-D-グルカン	6 pg/mL以下
Seg	89 %	BNP	58.5 pg/mL
Lym	6 %	CRP	4.29 mg/dL
Mono	5 %	IgG	911 mg/dL
Hb	10.4 g/dL	IgM	45 mg/dL
Plt	39.7 × 10 ⁴ /μL	IgA	110 mg/dL
Biochemistry		P-ANCA	(-)
TP	5.6 g/dL	C-ANCA	(-)
Alb	2.7 g/dL	尿所見	
LDH	201 U/L	Protein	(±)
AST	8 U/L	Glu	(-)
ALT	6 U/L	潜血	(±)
T-bil	0.4 mg/dL	Nit	(1+)
Na	143 mmol/L	WBC	(3+)
K	4.4 mmol/L	動脈血液ガス分析 (room air)	
BUN	21.3 mg/dL	pH	7.473
Cre	0.58 mg/dL	PaCO ₂	41.6 Torr
eGFR	75.6 mL/min/1.73 m ²	PaO ₂	70.3 Torr
Glu	149 mg/dL	HCO ₃ ⁻	29.8 mmol/L
HbA1c	8.2 %	喀痰培養	
感染症検査		<i>Escherichia coli</i>	(2+)
カンジダ抗原	(2+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(2+)
アスペルギルス抗原	(-)	真菌	(-)
		抗酸菌塗抹・培養	(-)

にも石灰化を認め、病変と連続しているようにみえた(図1f)。

入院後経過：気管支鏡所見では、TBMに伴い、呼吸時に気管および左主気管支の気管内腔の狭小化(図2a)を認めたが、声門下の癒着性狭窄は認めなかった。また左second carinaに経時的に増大し、内腔に突出する白色のサンゴ状の病変を認めた(図2b)。同病変を、鉗子にて数回に分けて切除した。切除病変の大きさは約1cmであった。

切除結節病理組織所見(図3a~c)：表層に不規則な石灰化を伴う(図3b)、硝子軟骨を認めた(図3c)。軟骨の一部は変性化していたが、軟骨炎の所見は認められなかった。また表層の一部には好中球などの炎症細胞を認める領域があった。腫瘍性病変は否定的であり、またアミロイドーシスを疑うような構造物や、真菌等の感染は指摘できなかった。

以上の所見より、気管支結石と診断した。

考 察

本症例では気管支内腔に突出する大きさ1cm程度のサンゴ状石灰化構造物を1つ認めた。病理検査を施行した

段階では、本症例の鑑別診断として①気管支結石、②骨軟骨形成性気管気管支症、③軟骨肉腫、軟骨腫、過誤腫等の腫瘍性病変、④アミロイドーシス、⑤真菌感染(fungus ball, アクチノマイコーシス等)などが考えられた。病理検査の結果③④⑤は否定的であった。硝子軟骨を主体とした病変から、②骨軟骨形成性気管気管支症¹⁾の可能性も考えられたが、病変が孤立性であること、病理で石灰化周囲に粘膜が乏しいことから石灰化した気管支軟骨の突出による気管支結石の可能性がより高いと思われた。

気管支結石は、気管支腔内の石灰化または骨化した物質と定義される²⁾。結核やヒストプラズマ、コクシジオイデス症など慢性的な壊死性肉芽腫をきたす疾患に合併し、石灰化したリンパ節が気管腔内に突出して生じるのが原因として最も多い^{2)~4)}。他の原因として塵肺や⁵⁾、誤嚥物質の石灰化や石灰化物質の誤嚥⁶⁾⁷⁾、石灰化や骨化した気管支軟骨の突出⁸⁾などが知られている。症状としては乾性咳嗽、咯血、末梢肺の閉塞による2次的な感染症等がある²⁾。気管支結石が内腔に遊離している場合には、100%の症例で気管支鏡にて摘出可能であったが、癒着を伴う結石の場合には、硬性気管支鏡で摘出できた症例が67%、本症例のように軟性気管支鏡で摘出できた症例は

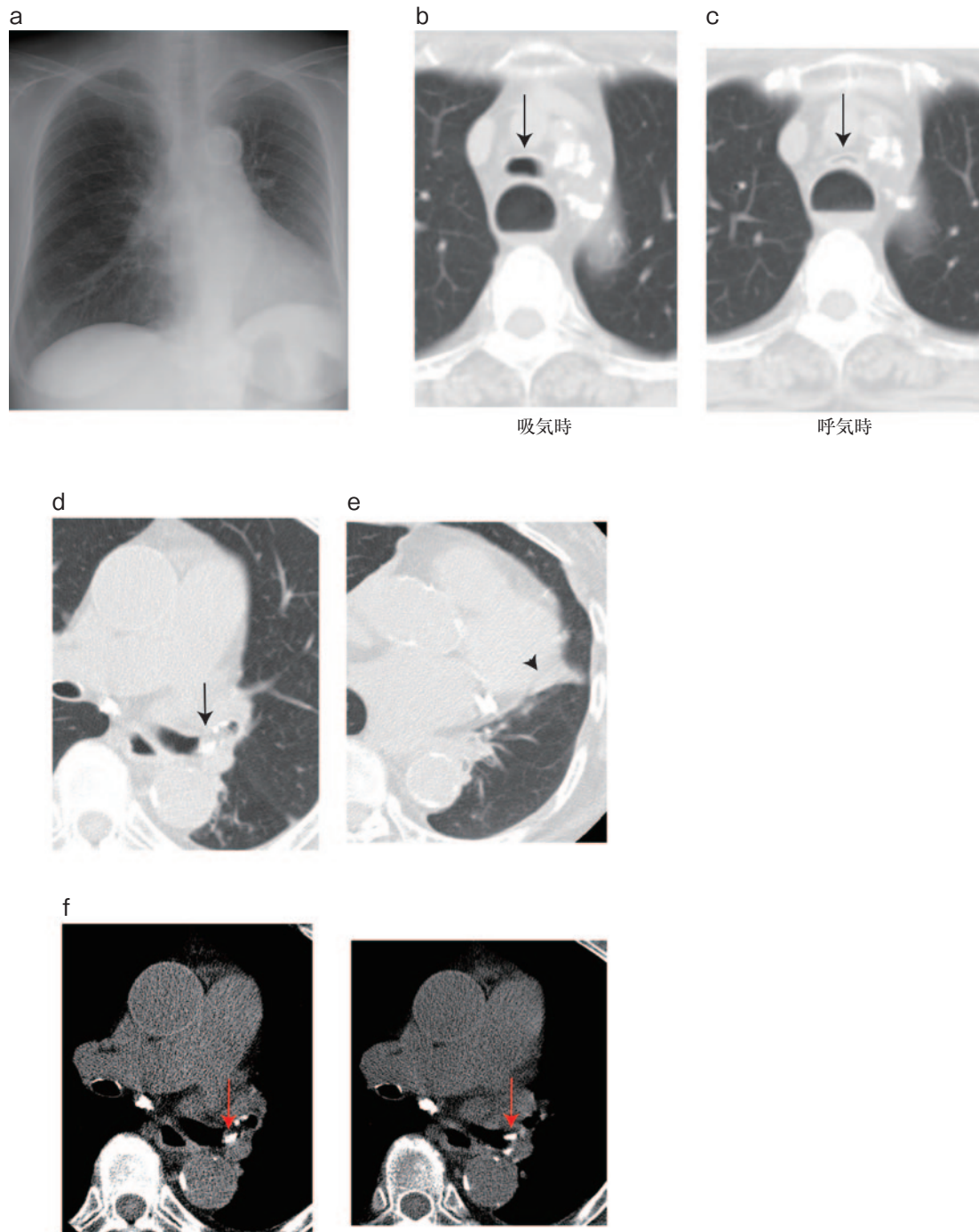


図1 入院時胸部画像所見. (a) 胸部X線写真. 軽度の心拡大, 左横隔膜の挙上, および左肋骨横隔膜角の鈍化を認める. (b~f) 胸部単純CT画像. (b, c) 気管気管支軟化症に伴い, 呼気時に気管内腔の虚脱 (矢印) を認める. 気管の背側には拡張した食道を認める. (d) 左上葉支内の貯留物 (矢印), (e) 左肺上葉の部分的な無気肺 (矢頭) を認める. (f) 縦隔条件では, 左上下分岐部に石灰化を伴う結節状の病変 (矢印) を認める.

30%とされる⁹⁾. 一方, 分泌物由来と考えられる結石が繰り返して形成され, そのたびに気管支鏡にて摘出可能であった症例もわが国から報告されている¹⁰⁾.

本症例では, GPA, TBM, 気管支結石という3つの稀な疾患を合併していた. 我々の調べた範囲では, GPAに

TBMを合併したという報告, GPAに気管支結石を合併したという報告, TBMに気管支結石を合併したという報告のいずれも見当たらなかった. TBMは, 成人発症の場合, 再発性多発軟骨炎のような炎症性疾患に合併することが多い¹¹⁾. 本症例により, GPAに2次性にTBMを発



図2 気管支鏡検査. (a) 呼気時に気管および左主気管支 (矢印) の内腔の狭小化を認める. (b) 左 second carina に, 経時的に増大し, 内腔に突出するサンゴ状の結節を認める.

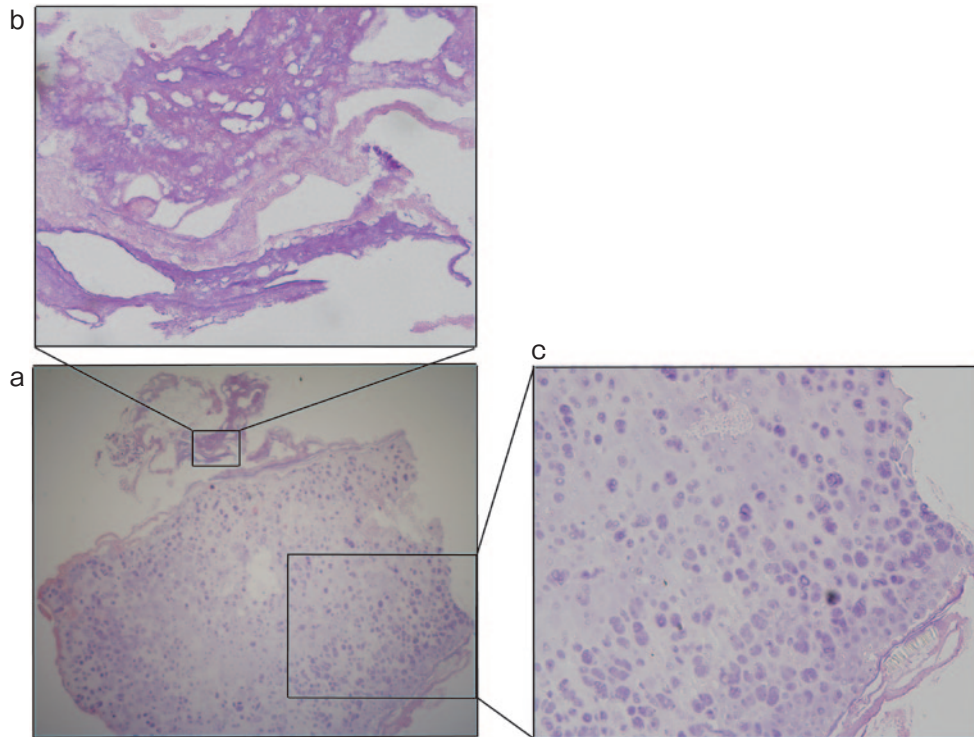


図3 切除結節病理組織所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (a) 弱拡大像. (b) 結節の表層部に, 不規則な石灰化を認める. (c) 結節の主要部に, 一部変性を伴う硝子軟骨を認める.

症する可能性が示唆された。GPAに鼻や気道・肺病変を合併することはよく知られており¹²⁾、なかでも気管支病変としては、気管支粘膜の潰瘍や癒痕性気道狭窄などが報告されている¹³⁾。本症例では、GPA発症時に前医で気管支病変（詳細不明）を指摘されていたが、その後当院ではTBM発症までの間、明らかな気管支病変を認めていなかった。一方GPAに伴い潜在的な気道粘膜の菲薄化、気道壁の障害や気道炎症等が存在し、それらがTBMの発症に関与した可能性は否定できない。今後、GPAとTBMの合併の頻度や病態生理の解明については、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

一方、本症例では気管支結石が特徴的なサンゴ状の形態を示した。サンゴ状の形態をした気管支結石はわが国から複数の症例報告がある^{14) 15)}が、海外からの英文文献では稀である。

本症例では、TBMの経過観察中であったため、気管支鏡により、サンゴ状気管支結石の約3年間をかけた経時的な増大を観察することができた（図2b）。20XX-3年9月の時点で左second carinaには、境界が比較的明瞭な白色で軽度隆起する粘膜面の異常を認めていた。20XX-1年1月には同部位の粘膜がより隆起し、表面には軽度の石灰化を伴うサンゴ状の白色小結節を認め、この時点ですでに気管支結石症が存在していたと考えられた。これらの経過より、本症例では、恐らく気管支軟骨が徐々に気管支内腔に突出し、さらにその周囲にサンゴ状の石灰化形成をきたしたものと考えられた。結核は気管支結石の重要な原因疾患であるが、本症例では喀痰の抗酸菌培養が陰性で、また結石は病理所見にて軟骨由来であり、石灰化リンパ節は認めないため、結核の関与は否定的と考えられた。気管支軟骨が気管支内腔に突出する機序、およびサンゴ状の石灰化形成をきたす機序の詳細については不明である。本症例で気管支結石の存在した部位には、TBMに伴い排出困難となった喀痰が貯留しやすく、慢性的な気道感染に伴う炎症が生じていたと考えられた。気管支結石と気道感染症の関連については、特に気管支真菌症の合併が知られている⁴⁾。また気管支結石の表層の一部には、直接的に感染症を示す所見はないものの、好中球性の炎症を認める部位も存在した。したがって、本症例での気管支結石の成因としては、GPAに伴う潜在的な慢性炎症、気道障害、気道粘膜菲薄化等の可能性に加えて、慢性気道感染症に伴う炎症やTBMに伴う気道粘液貯留が複合的に関与した可能性が考えられた。

本症例では、気管支鏡による気管支結石の摘出術後、明らかな合併症を認めることなく、左肺舌区末梢の部分的な無気肺も改善し退院となった。その後、複数回施行した胸部CT（最終20XX+3年7月）でも気管支結石の明らかな再発を認めず、気管支鏡による結石摘出が長期

的に有効であった症例と考えられた。

本論文の要旨は、第197回日本呼吸器学会関東地方会（2011年11月、東京）で報告した。

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) Zhu Y, et al. A clinical study of tracheobronchopathia osteochondroplastica: findings from a large Chinese cohort. *PLoS One* 2014; 9: e102068.
- 2) Seo JB, et al. Broncholithiasis: review of the causes with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: S199-213.
- 3) Weed LA, et al. Etiology of broncholithiasis. *Dis Chest* 1960; 37: 270-7.
- 4) Gurney JW, et al. Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 297-306.
- 5) Carasso B, et al. Egg-shell silicotic calcification causing bronchoesophageal fistula. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1384-7.
- 6) Baharloo F, et al. Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest* 1999; 115: 1357-62.
- 7) Limper AH, et al. Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med* 1990; 112: 604-9.
- 8) Fraser RS, et al. Fraser and Paré's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1999; 2287-9.
- 9) Olson EJ, et al. Therapeutic bronchoscopy in broncholithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 766-70.
- 10) 鍋谷大二郎, 他. 8年間で気管支鏡的結石除去を7回行った気管支結石症の1例. *気管支学* 2017; 39: 246-50.
- 11) Buitrago DH, et al. Current concepts in severe adult tracheobronchomalacia: evaluation and treatment. *J Thorac Dis* 2017; 9: E57-66.
- 12) Gómez-Puerta JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136: 1101-11.
- 13) 橋本憲一, 他. Wegener肉芽腫症の気管気管支病変—その臨床的検討—. *日胸疾患会誌* 1984; 22: 32-8.
- 14) Watanabe S, et al. A 63-year-old woman with recurrent fever and productive cough. *Chest* 2012; 141: 814-7.
- 15) Kadowaki T, et al. Coral broncholith associated with cystic bronchiectasis. *Thorax* 2011; 66: 1111.

Abstract

Coral broncholith associated with granulomatosis with polyangiitis and tracheobronchomalacia

Mitsuru Imamura*, Toshiaki Shimizu, Oh Sasaki,
Hiroaki Harada, Makoto Dohi and Kazuhiko Yamamoto

Department of Allergy and Rheumatology, the University of Tokyo Hospital

*Present address: Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine,
St. Marianna University School of Medicine

A 75-year-old woman suffering from granulomatosis with polyangiitis (GPA), under treatment with corticosteroids, was followed up in our hospital. She had a chronic bronchial infection and tracheobronchomalacia. Chest unenhanced computed tomography showed a calcified lesion in the left bronchus and peripheral atelectasis of the left upper lobe. Repeat bronchoscopies over 3 years had shown a “coral” lesion arising from the left second carina, which progressively increased in size. The lesion was finally removed under bronchoscopy. Histology showed nodular hyaline cartilage with peripheral calcification. The diagnosis of a coral broncholith was made. This is the first report of a patient in whom the following coexisted: a broncholith with GPA, a broncholith with tracheobronchomalacia, or GPA with tracheobronchomalacia, respectively.