

## ●症 例

## 長期経過のクローン病に肺病変を併発した1例

積山慧美里<sup>a,c</sup> 松島 秀和<sup>a</sup> 赤坂 圭一<sup>a</sup>  
 天野 雅子<sup>a</sup> 武村 民子<sup>b</sup> 桑野 和善<sup>c</sup>

要旨：症例は52歳女性。20XX年にクローン病を発病し、治療抵抗性のため病勢は不安定であった。20XX+4年右下葉肺癌、20XX+13年左上葉肺癌に対し手術が施行された。胸部画像所見上、背景肺および気道に異常を認めなかったが、どちらの手術標本にも細気管支・肺胸腔内に多数の類上皮細胞肉芽腫を認めた。クローン病に伴う気管支および肺の類上皮細胞肉芽腫の報告は存在するが、稀である。本症例はクローン病における潜在的な類上皮細胞肉芽腫と考えられ、貴重な症例であると思われ報告する。

キーワード：クローン病, 肉芽腫, 腸管外合併症, 肺病変

Crohn's disease, Granuloma, Extraintestinal manifestation, Pulmonary lesions

## 緒 言

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) に腸管外合併症が起こることは以前より知られているが<sup>1)</sup>, 肺病変の合併頻度は少ない。なかでもクローン病 (Crohn's disease: CD) の肺病変は潰瘍性大腸炎と比較して稀とされている<sup>2)</sup>。今回我々は、胸部画像所見上異常を認めず、手術標本から病理学的に肉芽腫を証明し得た、CDに併発した肺病変の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：52歳，女性。

主訴：水様便，咳嗽。

既往歴：B型肝炎。

喫煙歴：20本/日×30年（13～43歳）。

現病歴：20XX年にCDを発病し、メサラジン (mesalazine) を開始された。20XX+4年に右下葉結節に対し右肺下葉切除術が施行され、高分化肺腺癌IA期の診断となった。20XX+5年に咳嗽が出現し、サルメテロール/フルチカゾン (salmeterol/fluticasone) 吸入を開始したところ症状は改善し、以後同薬を継続していた。一方で

CDは治療抵抗性であり、20XX+8年よりプレドニゾロン (prednisolone) 40mg/日と顆粒球吸着除去療法 (計10回) を施行するも改善に乏しく、5ヶ月で終了した。その後アザチオプリン (azathioprine) 50mg/日を開始するも改善せず6ヶ月で中止した。20XX+9年よりインフリキシマブ (infliximab) 400mg/2週を導入したが寛解に至らず、International Organization For the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) スコア4点程度で推移していた。20XX+13年、胸部画像で左上葉に結節影を見いだされ、手術目的に入院となった。

入院時現症：身長145cm，体重46kg，体温36.6℃，血圧126/59mmHg，脈拍65回/分。SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。胸部聴診上ラ音・心雑音は聴取されなかった。腹部は平坦，軟であり，1日5～6回の水様便を認めた。

検査所見：アルブミン3.6g/dLと軽度低下を認めた。各種膠原病関連の自己抗体は陰性であった。呼吸機能検査 (表1) では、VCの軽度低下を認めたが術後の影響と思われる。V<sub>50</sub>/V<sub>25</sub>より末梢気道抵抗が示唆されたが、20XX+4年から変動なく推移していた。

胸部CT (図1)：左舌区にspiculaを伴う2cm大の結節影を認め、周囲にすりガラス影を呈しており高分化腺癌が疑われた。背景肺には異常を認めなかった。

入院後経過：左上葉肺癌の疑いで、胸腔鏡下左肺上葉切除およびリンパ節郭清術を施行した。

病理組織所見：手術標本で左肺S<sup>4</sup>に灰白色腫瘍 (1.3×1.1cm) を認め、組織学的には腫瘍中心部に線維化巣を伴い、腺管・乳頭状構造を呈する高分化腺癌を認めた。胸部CTも原発性肺癌に矛盾しない所見であり、経過からも異時性多発癌と判断した。背景肺組織は、呼吸細気

連絡先：積山 慧美里

〒338-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1-5

<sup>a</sup>さいたま赤十字病院呼吸器内科

<sup>b</sup>日本赤十字社医療センター病理部

<sup>c</sup>東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: emily\_baba0606@yahoo.co.jp)

(Received 18 Sep 2018/Accepted 25 Dec 2018)

表1 呼吸機能検査

	20XX+4年	20XX+13年
VC (L)	2.50	2.27
FVC (L)	2.58	2.24
FEV <sub>1</sub> (L)	2.02	1.80
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78.32	80.36
ATI (%)	-3.20	1.32
V <sub>50</sub> (L/s)	2.49	2.07
V <sub>25</sub> (L/s)	0.56	0.56
V <sub>50</sub> /V <sub>25</sub>	4.45	3.70

管支周囲および広義間質，肺胸腔内にリンパ球浸潤とともに類上皮細胞肉芽腫を認めた(図2a, b)．また，好酸球性浸潤など気管支喘息を示唆する所見は認めなかった．肉芽腫は，20XX+4年の背景肺組織にも呼吸細気管支を中心に認められたが(図2c, d)，20XX+13年ではより高度に呼吸細気管支を中心として肉芽腫が認められた．

術後経過は安定しており，第8病日に退院した．以後外来で再発なく現在まで至っている．

## 考 察

今回我々は，長期経過のCDに併発した肺病変を，2回の肺癌手術標本の背景肺より診断し得た症例を経験した．細気管支・肺胸腔内における類上皮細胞肉芽腫の原因として，抗酸菌を含めた感染症，サルコイドーシス，過敏性肺炎，薬剤性肺炎が鑑別として挙げられた．本症例は過去数回の喀痰培養が陰性であり，感染症は否定的と考えられた．肉芽腫の形態は非乾酪性の密な類上皮細胞肉芽腫で，肺胸腔内を埋め尽くし融合傾向を示していたが，分布は細気管支中心性が主体で広義間質には目立たず，胸膜面にはほぼ存在していなかった．郭清されたリンパ節には一部微小な肉芽腫を認めたが目立たず，形態はサルコイドーシスに矛盾しないものであったが，分布は非典型的であった．ACEは正常で，胸部画像上肺門・縦隔リンパ節腫脹や肺野病変を認めず，ぶどう膜炎や伝導障害等の他臓器病変を示唆する所見も認めず，サルコイドーシスは否定的であった．過敏性肺炎は画像所見に異常を認めず，病理組織所見で肉芽腫の分布は類似するが，密で融合傾向のある肉芽腫の形態からは否定的で，明らかな抗原曝露もなく除外した．しかしhot tub lungのような密な肉芽腫を形成し得る過敏性肺炎は完全に否定できない．TNF阻害薬による肉芽腫性肺病変の報告は過去に存在するが<sup>3)</sup>，本症例では20XX+4年時点では使用しておらず，否定的であった．以上より肉芽腫はCDに合併した肺病変と考えている．

IBDにおける腸管外病変の発生機序として，IBD患者では腸管外単核細胞におけるIgA分泌能の低下が腸管粘

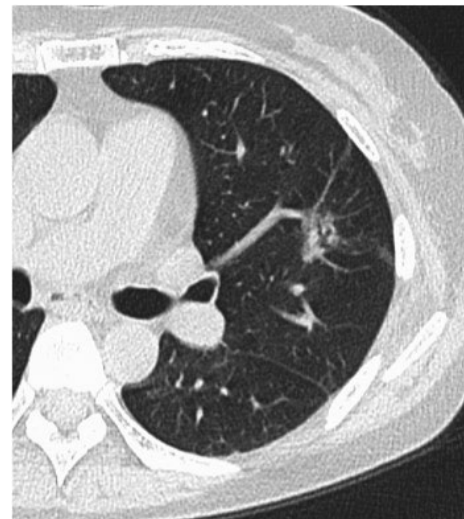


図1 胸部CT. 左舌区にspiculaを伴う結節影を認め，周囲にすりガラス影を呈していた．背景肺には，異常を認めなかった．

膜局所におけるバリアーの破綻を生じさせ，食物由来の抗原や細菌が大量に流入することにより，腸管局所および全身の免疫反応を惹起していると考えられている<sup>4)</sup>．なかでも肺は発生学的に腸管に近いことから共通抗原を有することで，同様の免疫応答を生じるとされている<sup>5)</sup>．またCDの病因論に，非結核性抗酸菌*Mycobacterium avium*の亜型の関与も推定されている<sup>6)</sup>．その他CDの原因遺伝子とされるNOD2遺伝子変異が若年性サルコイドーシス(Blau症候群)や多発血管炎性肉芽腫症(旧Wegener肉芽腫症)にも確認され，遺伝子変異と呼吸器疾患の関連性も近年検討されている<sup>7)</sup>．

CDの肺病変は0.4%と報告されていたが，近年は成人のCDの半数に潜在病変が存在するとも考えられている．気道・肺実質から胸膜病変と広範な報告があるが，気管支拡張症が高頻度とされ，その他器質化肺炎や多発肺結節，結腸気管支瘻，気胸，胸膜肥厚，胸水貯留なども報告されている<sup>8)</sup>．肺実質病変で胸部画像上異常を認めない報告は本症例が初である．

また，本症例は経過中慢性咳嗽が出現し，呼吸機能検査で末梢気道抵抗の存在を認めた．Mansiらは，胸部X線写真上明らかな異常を認めないCD患者の70%に気道過敏性の亢進が認められると報告している<sup>9)</sup>．本症例は気道過敏性試験未施行であるが，吸入ステロイド使用にて呼吸器症状が改善していることから，気道過敏性の存在が示唆された．よって胸部画像所見上異常を認めなくても，呼吸機能検査で異常があるCD患者では潜在的に肺病変が存在している可能性があると思われる．

本症例の注目すべき点としては，胸部画像上異常を認

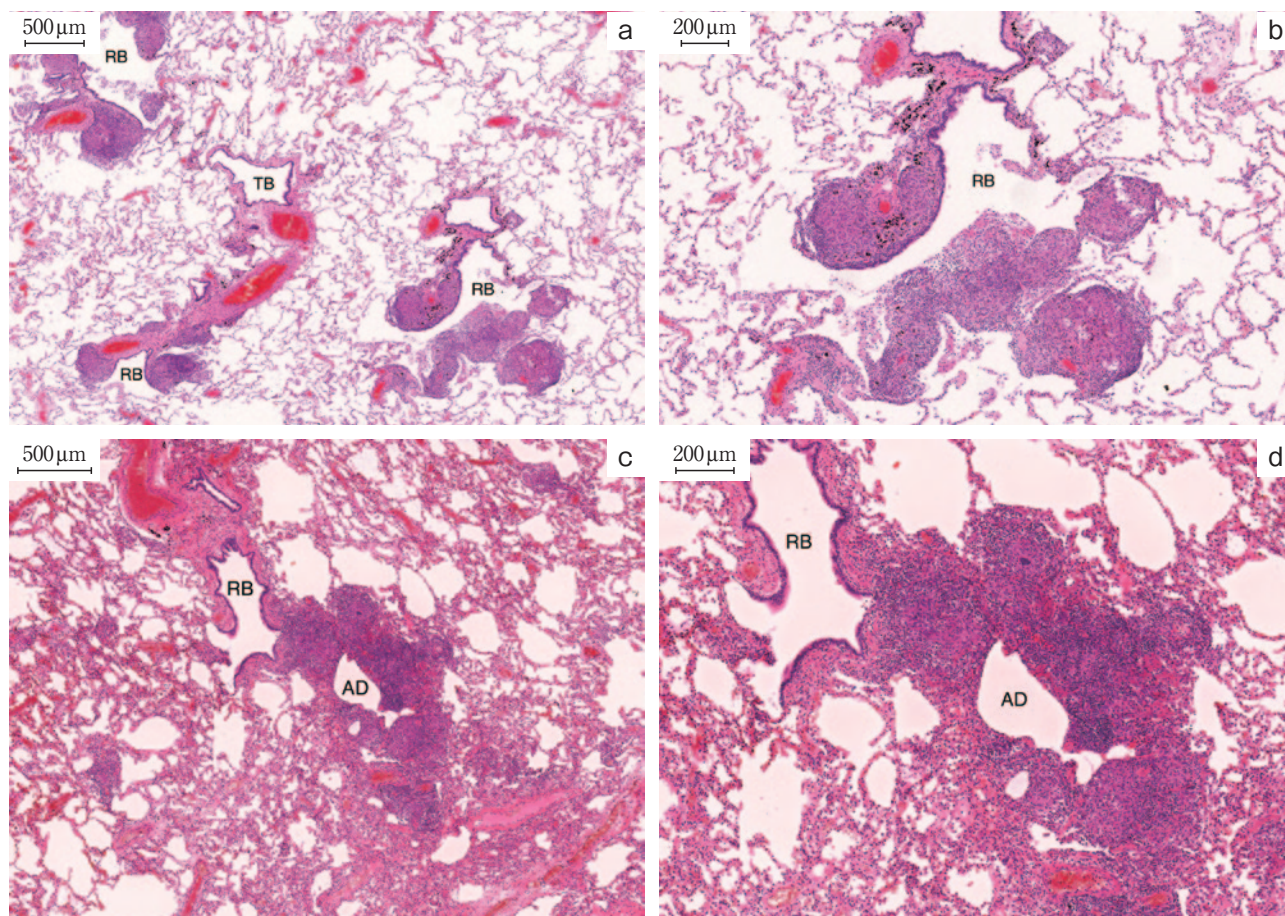


図2 肺癌手術時背景肺の病理組織所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (a, b) 20XX+13年時. bはaの拡大図. 呼吸細気管支周囲および広義間質, 肺胞腔内にリンパ球浸潤とともに類上皮細胞肉芽腫を認めた. 20XX+4年時と比較すると肉芽腫はより高度に, 呼吸細気管支を中心として認められた. (c, d) 20XX+4年時. dはcの拡大図. 呼吸細気管支を中心にリンパ球浸潤とともに類上皮細胞肉芽腫を認めた.

RB : respiratory bronchiole, TB : terminal bronchiole, AD : alveolar duct.

めず, CDの腸管外合併症として考慮していなかった肺病変を, 肺癌に対する手術により病理学的に捉えることができた点である. また2回の手術標本を比較すると病変は広範に拡大し, より密度の高い肉芽腫へ進展していた. これは評価部位による違いも考えられるが, CDが長期経過において治療抵抗性であったことから, 肺病変とCDの病勢が相関している可能性も示唆された.

本症例の咳嗽の原因は明確でないが, CDに合併した気管支炎はステロイド吸入剤で症状改善したとの報告が多く<sup>10)</sup>, 本症例も経過からCDの肺病変との関連性が高いと考えた.

以上, CDの腸管外合併症として稀である肉芽腫性肺病変の1例を経験した. CD患者においては胸部画像所見上異常を認めなくても, 潜在的に肺病変が存在している可能性を考慮すべきである.

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) Edwards FC, et al. The course and prognosis of ulcerative colitis. III. Complications. Gut 1964; 5: 1-22.
- 2) 久保田 豊, 他. クローン病による気管支・細気管支炎と考えられた1例. 日呼吸会誌 2004; 42: 655-9.
- 3) Toussiot E, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. J Rheumatol 2009; 36: 2421-7.
- 4) Levine JB, et al. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 633-46.
- 5) Storch I, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003; 9:

- 104-15.
- 6) Fidler HM, et al. Specific detection of *Mycobacterium paratuberculosis* DNA associated with granulomatous tissue in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 506-10.
- 7) Majewski S, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1179-88.
- 8) Lu DG, et al. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 133-41.
- 9) Mansi A, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1051-4.
- 10) 酒見亮介, 他. クローン病の経過中に腸管外合併症である気管気管支炎を併発した1例. *日消誌* 2017; 114 : 2125-33.

### Abstract

#### A case of pulmonary lesions complicated by longstanding Crohn's disease

Emiri Tsumiyama<sup>a,c</sup>, Hidekazu Matsushima<sup>a</sup>, Keiichi Akasaka<sup>a</sup>,  
Masako Amano<sup>a</sup>, Tamiko Takemura<sup>b</sup> and Kazuyoshi Kuwano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Saitama Red Cross Hospital, Japanese Red Cross Society

<sup>b</sup>Japanese Red Cross Medical Center

<sup>c</sup>Jikei University Hospital

A 52-year-old woman was diagnosed as having Crohn's disease in 20XX and underwent repeated remissions and exacerbations. A right lower lobectomy was performed in 20XX+4 and a left upper lobectomy in 20XX+13 for lung adenocarcinoma. Although her computed tomography image did not show abnormal findings, the surgical specimen revealed epithelioid cell granuloma in the bronchioles and alveoli. We diagnosed an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. Reports of pulmonary lesions in a patient with Crohn's disease are rare. We report a rare case of subclinical epithelioid cell granuloma with Crohn's disease.