非感染性壊死性肺結節の出現を繰り返した難治性潰瘍性大腸炎の1例

茂木 充¹⁾ 木村 彰仁¹⁾ 倉島 優理亜¹⁾ 鈴木 雅文¹⁾ 大島 一真¹⁾
竹村 仁男¹⁾ 佐藤 麻里¹⁾ 上野 学¹⁾ 増淵 裕朗¹⁾ 工藤 智洋²⁾

要旨

症例は33歳、女性。潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の経過中に、多発空洞性肺結節の出現を繰り返した。CT（computed tomography）ガイド下肺生検にて、病理学的に非感染性壊死性肺結節と診断された。非感染性壊死性肺結節は、UCに合併する極めて稀な肺病変である。画像上は、敗血症性肺塞栓症や肺膿瘍、多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が重要であり、確定診断には肺生検が必要である。治療では、副腎皮質ステロイドが有効であり、肺病変の予後は良好である。

〔日内会誌 109：87～93，2020〕

ポイント

- ・非感染性壊死性肺結節は、UC等の炎症性腸疾患に合併する極めて稀な肺病変である。
- ・発熱と共に出現する多発空洞性肺結節が特徴的である。
- ・臨床は、敗血症性肺塞栓症や肺膿瘍、多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が重要である。
- ・治療では、副腎皮質ステロイドが有効である。

Key words 非感染性（無菌性）壊死性肺結節，多発空洞性肺結節，潰瘍性大腸炎（UC），炎症性腸疾患

はじめに

潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）に合併する肺病変としては、慢性気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia（BOOP）、好酸球性肺炎、間質性肺疾患ならびに非感染性壊死性肺結節等が報告されている^{1,2)}。非感染性壊死性肺結節は、UCに合併する極めて稀な肺病変であるが、画像上、空洞がみられることが多く、敗血症性肺塞栓症や肺膿瘍、多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が臨床問題となる。今回、我々は、UCの経過

中に非感染性壊死性肺結節の出現を繰り返した貴重な症例を経験したため、報告する。

症例

患者：33歳、女性。

主訴：下痢、血便、発熱。

現病歴：X年9月下旬より、下痢、左下腹部痛、発熱ならびに全身倦怠感がみられ、10月上旬には血便もみられるようになり、当院消化器内科に入院した。

既往歴：卵巣嚢腫、妊娠糖尿病。

〔第648回関東地方会（2019/02/02）推薦〕〔受稿2019/08/20，採用2019/10/11〕

¹⁾独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター呼吸器内科，²⁾同 消化器内科

Case Report：A case of relapsing sterile necrobiotic pulmonary nodules associated with ulcerative colitis.

Mitsuru Motegi¹⁾, Akihito Kimura¹⁾, Yuria Kurashima¹⁾, Masafumi Suzuki¹⁾, Kazuma Oshima¹⁾, Masao Takemura¹⁾, Mari Sato¹⁾, Manabu Ueno¹⁾, Hiroaki Masubuchi¹⁾ and Tomohiro Kudo²⁾；¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center, Japan and ²⁾ Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center, Japan.

図1 胸部X線写真と胸部CT

A：入院時胸部X線写真．B：4週後．C～H：入院18病日の胸部CT

家族歴：特記すべき事項なし．

内服薬：なし．

生活歴：喫煙なし，飲酒なし．

身体所見：身長161 cm，体重68 kg．体温38.3℃．脈拍93/分，整．血圧134/84 mmHg．呼吸数15/分．SpO₂99%．心音は整で心雑音を聴取せず．肺野にラ音を聴取せず．腹部は平坦，軟で左下腹部に軽度の圧痛あり．筋性防御なし．皮疹なし．表在リンパ節触知せず．神経学的異常所見なし．

血液検査所見：赤血球366万/ μ l，Hb 10.3 g/dl，白血球11,700/ μ l（好中球82%，リンパ球12%），血小板49万/ μ l，赤沈115 mm/1時間，TP 6.7 g/dl，Alb 2.4 g/dl，BUN 3 mg/dl，Cr 0.4 mg/dl，AST 7 IU/l，ALT 6 IU/l，LD 124 IU/

l，ALP 167 IU/l， γ -GTP 18 IU/l，AMY 41 IU/l，CK 24 IU/l，Na 134 mEq/l，K 3.9 mEq/l，Cl 99 mEq/l，CRP 13.5 mg/dl，プロカルシトニン0.05 ng/ml， β -D-glucan 5.4 pg/ml，アスペルギルス抗原（-），T-SPOT.TB（-），PR3-ANCA<1.0 U/l，MPO-ANCA 6.4 U/l．尿検査：蛋白（-），糖（-），潜血（-）．

臨床経過

入院後，大腸内視鏡検査を行い，内視鏡的重症度Matts分類grade 4の重症UCと診断した．X年10月中旬より，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）60 mg/日，メサラジン3.5 g/日の投与を開始し，顆粒球除去療法を週2回，計10回

図2 胸部X線写真と胸部CT
A : X+1年1月. B : 同年5月.

図3 胸部X線写真と胸部CT
A : X+2年11月初旬. B : Aから16日後.

図4 右下葉腫瘍からのCTガイド下生検の病理組織像

施行し、UCの全身症状及び腹部症状は軽快した。

一方、入院18病日の胸部CT(computed tomography)において、両肺に空洞を伴う多発結節影が指摘された。入院時の胸部X線写真では、右肺門の上方に結節影を認め(図1A)、4週後には結節影が増加・増大していた(図1B)。入院18病日の胸部CT(図1C~H)では、7~22 mm大の結節が両肺に多発し(18カ所)、空洞形成がみられた(7カ所)。空洞を伴わない結節でも内部は低吸収値であった。ステロイド治療中に肺結節が増加・増大したことより、敗血症性肺塞栓症が疑われたが、抗菌薬は無効であった。診断のため、CTガイド下生検が施行された。

【一読メモ】 CT所見からは、敗血症性肺塞栓症及び多発血管炎性肉芽腫症が疑われた。

CTガイド下生検(右S¹⁰結節)の病理組織像では、炎症性の肉芽組織形成、細胞浸潤ならびに線維増生がみられ、器質化を伴っていた。細菌・真菌・抗酸菌感染の所見は認められず、肉芽腫性病変も認められなかった。

UCの病勢は安定したため、無症候性の肺病変は経過観察とし、PSLは3カ月間で漸減終了され

た。肺病変も消退傾向にあったが、X+1年1月、左下葉胸膜下に新たな腫瘍影が出現し、胸膜炎を合併した(図2A)。発熱と全身倦怠感がみられたが、UCの増悪はなく、その後、PSLを再投与することなく、肺病変は徐々に消退した(図2B)。

【一読メモ】 これらは、一連の肺病変が部分的に再燃し、自然消退したものと考えられた。

その後、1年5カ月の間、UC症状の再燃は4回あったが、肺病変の再発はみられなかった。

X+2年10月末、PSL 15 mg/日、メサラジン、アザチオプリンならびにアダリムマブ投与中に、高熱、咳嗽、黄色痰ならびに右背部痛が出現した。11月初旬、呼吸器内科受診時の胸部X線写真では、右上葉に50×37 mm大の腫瘍、右下葉に54×43 mm大の空洞性腫瘍を認めた(図3A)。抗菌薬の投与にもかかわらず、16日後には、それぞれ67×56 mm、80×62 mmに急速に増大した(図3B)。

【一読メモ】 CT所見からは、肺膿瘍及び多発血管炎性肉芽腫症が疑われた。

確定診断のため、右下葉腫瘍よりCTガイド下

図5 胸部X線写真
A：X+3年2月中旬。B：同年3月初旬。

生検が施行された。

CTガイド下生検病理組織所見（図4）：肺内には広範な壊死があり（図4A），その周囲の肺組織は，肺泡腔が線維組織や肉芽組織で置換され，器質化肺炎の像を呈していた（図4B）。細菌・真菌・抗酸菌感染を示唆する所見はなく，血管炎及び肉芽腫性病変も認められなかった。病理学的にsterile necrobiotic nodulesに矛盾しない所見であった。

【メモ】無菌性の壊死性結節で多発血管炎性肉芽腫症は否定された。

UCに合併した非感染性壊死性肺結節と診断し，メチルプレドニゾロン40 mgを開始したところ，自覚症状は速やかに改善した。肺病変も縮小傾向にあったが（図5A），1カ月後，全身倦怠感，右背部痛ならびに黄色痰・血痰が再出現し，PSL 20 mg投与中にもかかわらず，肺病変が再増大した（図5B）。さらに，連日38℃以上の発熱もみられ，非感染性壊死性肺結節の再燃と臨床診断した。PSLを40 mgに増量し，症状は速やかに改善，肺病変は徐々に消退した。その後，PSL 10 mg，アザチオプリン75 mgならびにタクロリムス6 mgでUC及び肺病変の寛解が維

持された。

考察

1993年，Camusらは，炎症性腸疾患における肺合併症の臨床病理学的検討を行った¹⁾。そのなかで，UCの稀な肺合併症として，壊死性結節が2例記載されている¹⁾。この2例では，抗菌薬無効の発熱が持続し，空洞を伴う多発肺結節がみられ，病理学的には，血管炎に起因しない無菌性の壊死性結節（sterile necrobiotic nodules）と診断された。また，2例中1例では壊疽性膿皮症を合併し，この病変は，肺の壊死性結節と非常に類似した病変であると指摘している¹⁾。

非感染性（無菌性）壊死性肺結節は，炎症性腸疾患に合併する極めて稀な肺病変である^{1,2)}。UCに合併した壊死性肺結節と考えられる症例は，自験例を含め，これまでに8例報告されている^{1,3~7)}（表）。また，Crohn病に合併したものは4例報告されている^{8~10)}。

UCに合併した非感染性壊死性肺結節8例の集計結果を表に示した。発症年齢は，平均30.8歳（15～52歳）で，男性2例，女性6例であった。

表 潰瘍性大腸炎に合併した非感染性壊死性肺結節

著者 (文献) 年	年齢 性別	発症 間隔	UC 活動性	発熱(°C) CRP	壊疽性 膿皮症	c-ANCA p-ANCA	CT所見 結節最大径 個数/空洞	肺生検 病理所見	治療	再発 再燃	予後
Camus P (1) 1993	32 女	11年	なし	あり 不明	あり	(-) (+)	約5 cm 複数/あり	開胸 壊死 (+)	steroids	なし	軽快
Camus P (1) 1993	44 女	25年	なし	あり 不明	なし	不明	不明	開胸 壊死 (+)	steroids cyclophosphamide	なし	軽快
Basseri B (3) 2010	17 男	1年	あり	あり 不明	なし	不明	数cm 多数/なし	胸腔鏡 壊死 (+)	prednisone 40 mg	なし	軽快
Li X (4) 2014	34 女	同時	あり	なし 不明	あり	(-) (+)	53 mm 複数/あり	なし	prednisone mesalazine	なし	軽快
Nomoto H (5) 2014	15 女	同時	あり	38.8 10.5	なし	7.9 (-)	65 mm 複数/あり	TBLB 壊死 (-)	mesalazine 顆粒球除去療法	なし	軽快
Stebbing J (6) 1999	52 女	5年	なし	なし 不明	なし	不明 (+)	数cm 複数/なし	開胸 壊死 (+)	prednisone 40 mg	なし	軽快
Yano S (7) 2002	19 男	9月	なし	37.1 3.1	なし	(-) 20	約4 cm 複数/あり	TBLB 壊死 (+), BOOP	prednisone 20 mg	なし	軽快
自験例 初回	33 女	同時	あり	38.3 13.5	なし	(-) 6.4	22 mm 多数/あり	CTガイド下 炎症性肉芽	PSL 60 mg, 自然軽快	あり	軽快
自験例 再発		2年	なし	39.0 10.2	なし	(-) (-)	80 mm 2個/あり	CTガイド下 壊死 (+)	再発 mPSL 40 mg 再燃 PSL 40 mg		軽快

CRP : C-reactive protein, TBLB : transbronchial lung biopsy, mPSL : methylprednisolone

UCと肺結節の同時期発症は8例中3例であった。発症時にUCの活動性がみられたのは4例であった。本症例では、初回は同時発症でUCの活動性があったが、再発・再燃時にはUCの活動性はなかった。肺病変発症時の症状では、8例中6例に発熱を認めた。壊疽性膿皮症の合併は2例に認められた。c-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 陽性は5例中1例、p-ANCA陽性は6例中5例にみられたが、病理学的に血管炎は認められなかった。画像所見では、肺結節は全例で多発性であった。最大径は4 cm以上が7例中5例に、空洞形成は7例中5例に認められ、そのうち4例は空洞性結節が多発していた。病理所見では、sterile necrobiotic nodulesに合致する所見が6例に認められた。治療では、副腎皮質ステロイドは、使用された7例全例で有効であった。本症例では、ステロイド使用中に再発及び再燃がみられたが、共にステロイド増量により軽快した。8例全例が軽快しており、非感染性

壊死性肺結節の予後は良好であると考えられた。

最終診断

→ 潰瘍性大腸炎 (UC) の経過中に繰り返し出現した非感染性壊死性肺結節

UCに壊死性肺結節を合併することは稀であり、さらに、3年間の経過中に再発・再燃を繰り返した症例はこれまでに報告がなく、極めて貴重な症例と考えられた。

おわりに

UCの経過中に非感染性壊死性肺結節の出現を繰り返した、極めて稀な症例を経験した。UCの経過中に空洞を伴う多発肺結節が出現した場合には、敗血症性肺塞栓症、肺膿瘍ならびに多発血管炎性肉芽腫症と本症を鑑別診断し、適切な治療を選択すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Camus P, et al : The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 72 : 151-183, 1993.
- 2) Camus P, Colby TV : The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 15 : 5-10, 2000.
- 3) Basseri B, et al : Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease : case presentations and review. *J Crohns Colitis* 4 : 390-397, 2010.
- 4) Li X, Chandra S : A case of ulcerative colitis presenting as pyoderma gangrenosum and lung nodule. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 4 : 2014. doi : 10.3402/jchimp.v4.23402.
- 5) Nomoto H, et al : Ulcerative colitis-associated pulmonary nodules with cavity formation successfully treated with mesalazine and granulocyte-monocyte apheresis. *Clin J Gastroenterol* 7 : 476-480, 2014.
- 6) Stebbing J, et al : Pulmonary manifestations of ulcerative colitis mimicking Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 26 : 1617-1621, 1999.
- 7) Yano S, et al : A limited form of Wegener's granulomatosis with bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis-like variant in an ulcerative colitis patient. *Intern Med* 41 : 1013-1015, 2002.
- 8) Freeman HJ, et al : Granulomatous bronchiolitis with necrobiotic pulmonary nodules in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 18 : 687-690, 2004.
- 9) Sanjeevi A, Roy HK : Necrobiotic nodules : a rare pulmonary manifestation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 98 : 941-943, 2003.
- 10) Warwick G, et al : Pulmonary necrobiotic nodules : a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Eur Respir Rev* 18 : 47-50, 2009.