

症例報告

同種骨髄移植後に特発性間質性肺炎および縦隔気腫を
合併した慢性骨髄性白血病の一例

福田尚文¹⁾, 太田逸朗¹⁾, 下袴田陽子¹⁾,
村木和彦¹⁾, 篠原健次¹⁾, 亀井敏昭²⁾

山口県立中央病院血液内科¹⁾ 防府市大字大崎77 (〒747-8511)
同病理科²⁾

Key words : 慢性骨髄性白血病, 同種骨髄移植, 特発性間質性肺炎, 縦隔気腫

はじめに

間質性肺炎は同種骨髄移植後に発症する重篤な合併症であり移植関連死の40%にも達する¹⁻⁵⁾。その発症は近年の予防, 診断および治療法の発達により減少しつつある¹⁻⁵⁾。

間質性肺炎の原因としては約50%は感染性のものでありcytomegalovirus (CMV) によるものが多いが, その他にはカリニ原虫, 真菌, 稀にはherpes simplex virus, human herpesvirus-6, レジオネラ, クラミジアなどによる。

特発性間質性肺炎 (idiopathic pneumonia syndrome : IPS) は移植後に発症する非感染性の残りの20~50%を占めるびまん性の肺障害として定義される。その原因としては移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) の肺合併症に因ること, また移植前処置に用いたcyclophosphamide (CY) などの化学療法剤および全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) などに因ることが多いが不明な場合もあり, 狭義の意味での特発性と考えられる¹⁻⁵⁾。

今回我々は同種骨髄移植後に進行性の原因不明の狭義の間質性肺炎を合併した慢性骨髄性白血病の一症例を経験した。またその経過中に稀な合併症である縦隔気腫を合併した。

症 例

【症 例】 : 23歳, 男性。

【主 訴】 : 特記すべきものなし。

【既往歴, 家族歴】 : 特記すべきものなし。

【職 歴】 : ウラン運搬船船員

【嗜好歴】 : 喫煙

【現病歴】 : 生来健康であったが会社の定期健康診断にて偶然白血球増多を指摘され当院に紹介され慢性骨髄性白血病と診断された。ハイドロキシウレア, インターフェロン- α の投与による治療を約3ヶ月半行い血液学的に寛解に導入した。HLA一致同胞の姉がいたため, インフォームドコンセントを得て, その直後に移植を施行した。

〔移植前処置, GVHDおよび感染症の予防〕 :

移植前処置はCY (60mg/kg, 2日間) の投与とTBI (12Gy, 3分割, 70cGy/min) を行った。GVHD予防のためにはcyclosporine A (Cy-A)+short term methotrexate (MTX) の投与を行った。カリニ肺炎予防のためにはsulphamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の投与を, CMV感染症の予防のためにCMV高力価の免疫グロブリンを投与した。

【移植後の経過】 :

移植直後の経過は順調でday15に移植骨髄細胞の生着を確認した。一過性に出血性膀胱炎を認めたが約2週間で軽快した。急性GVHDはgrade Iで, 症状は足底に皮疹が軽度出現したが短期間で消退した。day60より咳嗽が出現したが胸部X線およびCTでは

平成13年7月3日受理

RBC	404 × 10 ⁴ / μl	Na	139 mEq/l	PT	12.5 sec
Hb	14.1 g/dl	K	4.3 mEq/l	APTT	26.8 sec
Ht	40.0 %	Cl	103 mEq/l	Fibrinogen	511.3 mg/dl
Plt	14.5 × 10 ⁴ / μl	GOT	24 IU/l		
WBC	11,000 / μl	GPT	52 IU/l	pH	7.43
neutrophil	83 %	ALP	141 IU/l	pCO ₂	42.0 mmHg
eosinophil	6.0 %	LDH	291 IU/l	pO ₂	65.6 mmHg
basophil	0 %	T-Bil	0.9 IU/l	HCO ₃	27.5 mmHg
monocyte	7.0 %	TP	6.1 g/dl	Endotoxin	(-)
lymphocyte	4.0 %	Alb	3.7 g/dl	β-D glucan	(-)
aty-lymph	0 %	BUN	10 mg/dl	CMV Ag (C7-HRP)	(-)
CD 4/8	0.33	Cr	0.6 mg/dl	(C10,C11)	(-)
		CRP	4.7 mg/dl	C pneumoniae Ab G	0.45(<0.9)
				A	1.7(<0.9)
				Regionella Ab	(-)
				KL-6	2730 U/ml(<500)
				SP-D	290 μg/ml(<110)

表1 間質性肺炎発症時の臨床検査

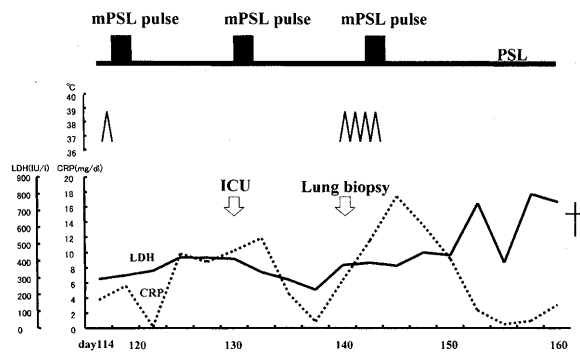


図1 間質性肺炎発症後の臨床経過

異常を認めず、day91に退院した。しかしday112より発熱、乾性咳嗽を認め、胸部単純X線にて間質性肺炎像を認めday114に再入院となった。

【再入院時身体所見】

体温36.8度、脈拍57回/分、整、血圧90/50mmHg。眼瞼結膜に貧血を認めず、眼球結膜に黄染を認めなかった。皮疹を認めなかった。肺に乾性ラ音を聴取しなかった。腹部は平坦、軟で肝、脾を触知しなかった。下肢に浮腫を認めなかった。

【再入院時の臨床経過：(図1)】

末梢血液像は正常で生化学検査ではCRPとLDHの軽度の上昇を認めた。血液ガス分析ではPaO₂の低下を認めた(表1)。

胸部X線写真では両肺門部より末梢側に向かってスリガラス状の陰影を認めた。胸部CTでは両肺に不規則に分布する間質陰影をびまん性に認めた(図2)。入院後呼吸状態が増悪したためステロイドパルス療法(methylprednisolone, mPSL 1g/日×3日間)を行った。繰り返し行った血液の細菌、真菌学

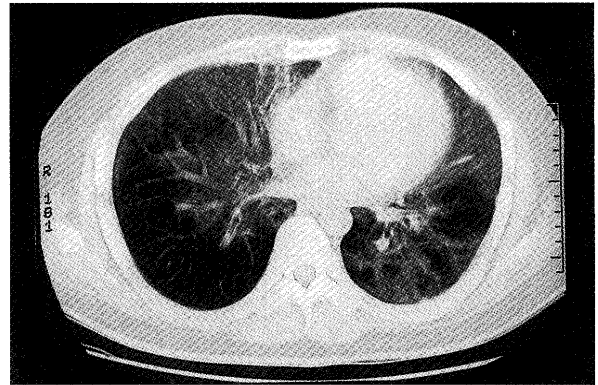


図2 移植後114日目の胸部CT像。両肺に不規則に分布する間質陰影がびまん性に認められた。

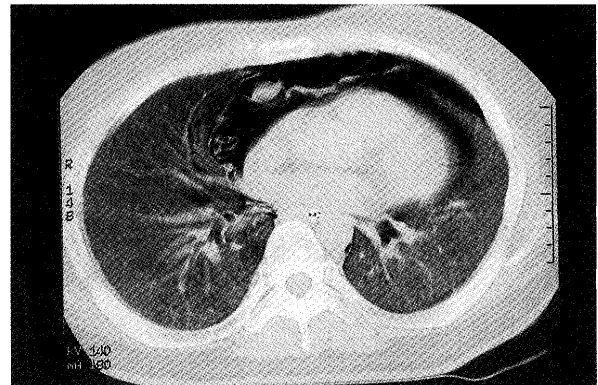


図3 移植後140日目の胸部CT像。間質性肺炎の増悪および縦隔気腫を認めた。

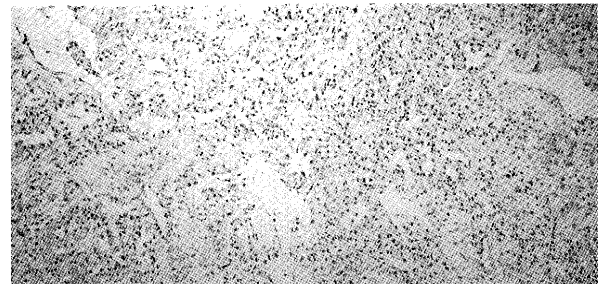


図4 生検肺の組織学的所見。肺胞上皮の破壊および隔壁の線維化を認めた。

的検査は陰性であり、血中エンドトキシン、β-Dグルカン、レジオネラ抗体、クラミジア抗体は陰性であった。一方間質性肺炎のマーカーであるKL-6(Krebs von den Lungen-6)およびSP-D(Surfactant Protein D)の上昇を認めた。血液および気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage: BAL)でのCMV DNA(PCR法)は陰性であった(表1)。又BAL中には核内封入体(owl's eye)を有する細胞、カリニ原虫を認めず、細菌、真菌学的にも陰性であった。その後呼吸状態はさらに増悪し

たためday132にはICUに入室となり人工呼吸管理下となった。再度ステロイドパルス療法が行われるも呼吸状態は改善せずday140の胸部CTでは間質性肺炎陰影の拡大と縦隔気腫を認めた(図3)。間質性肺炎に対してステロイドパルス療法は無効であったのでインフォームドコンセントを得てday142に胸腔鏡下肺生検を、縦隔気腫に対しては縦隔ドレナージを行った。肺生検の組織像は肺胞壁の破壊および肺胞隔壁の高度の線維化を認めdiffuse alveolar damageの器質化像を呈していた(図4)。生検組織でのCMV DNAの検査は陰性であった。その後ステロイドパルス療法をさらに1回行ったが呼吸状態はさらに悪化しその他に有効な治療もなくday160日目に死亡した。

考 案

本症例においては繰り返し行ったCMV感染症に対する検査〔BAL, 血液, 生検組織中のCMV DNAの検出, 核内封入体(owl's eye)を有する細胞の検出〕は全て陰性でありCMV感染症は否定的であった。BALおよび生検組織中にはカリニ原虫を認めず, また血液およびBAL中の細菌および真菌学的検査は陰性であり, 感染性の原因は否定的であった。

本症例においては臨床経過中の急性GVHDは軽微であり, また慢性GVHDの臨床症状を認めなかった。GVHDに伴う間質性肺炎は, 急性GVHDにおいては移植後の免疫抑制時に合併する感染症が原因になることが多い。慢性GVHDにおける肺障害は閉塞性, 拘束性の肺病変および閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans)などの病変として出現する¹⁻⁵⁾。その組織像は肺胞隔壁のリンパ球の浸潤(lymphoid interstitial pneumonia)⁶⁾および線維化を呈する。GVHDに伴う間質性肺炎は臨床的にはステロイドの投与に反応していくらかの改善を示す⁷⁻¹⁰⁾。本症例においてはステロイドパルス療法には全く反応せず進行性であり, また肺生検においてはリンパ球の浸潤を認めなかった。以上より本症例においてはGVHDに伴う間質性肺炎は考え難かった。

移植前処置に用いたCY, TBIによる肺の障害の可能性も考えられる。移植前処置のTBIによる肺の

障害を防止あるいは軽減する目的にて肺のshield, 分割, 過分割の照射などが行われる¹¹⁾。本症例ではCYの投与および3分割によるTBIを行ったが間質性肺炎は移植後100日目以降に発症しており, 移植後早期におこる移植前処置による間質性肺炎とは異なるものと思われた。

本症例の間質性肺炎の発症の原因は不明であり狭義の意味での特発性と考えられた。その頻度は間質性肺炎の中でも5%程度と少なく, 予後は不良であり特異的な有効な治療法の報告はない¹⁻⁵⁾。発症早期の診断および適切な治療法の開発が望まれる。

移植後の縦隔気腫は間質性肺炎, 閉塞性細気管支炎, 大葉性肺炎に合併し, あるいは人工呼吸器下で肺胞の破裂の結果生じる稀な合併症であり, 現在まで数例の報告があるのみである¹²⁻¹⁴⁾。本症例ではその発症の原因が間質性肺炎によるものか人工呼吸によるものかは不明であるが, それはドレナージにより消失し一過性であり死因とは無関係であった。

ま と め

慢性骨髄性白血病の症例にHLA一致同胞をドナーとしてCY+TBI前処置により同種骨髄移植を施行した。移植後, GVHDやウイルス感染などによらない原因不明の特発性間質性肺炎を発症し, 後に縦隔気腫を合併した。間質性肺炎はステロイド大量投与などの治療に対して反応せず患者は死亡した。

病態の解明および治療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Weiner RS, Bortin MM, Gale RP, Gluckman E, Kay HEM, Kolb H-J, Hartz AJ, Rimm AA. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann Intern Med* 1986; 104: 168-175.
- 2) Ettiger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part 2. *Am Rev Res Dis* 1991; 144: 213-223.
- 3) Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Res Dis* 1993; 147: 1601-1607.

- 4) Quabeck K. The lung as a critical organ in marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14 : 19-28.
- 5) 宮脇修一. 移植後の間質性肺炎. 血液, 腫瘍科 1997 ; 35 : 245-252.
- 6) Perreault C, Cousineau S, D'Angelo G, Bogyger M, Nepveu F, Boileau J, Bonny Y, Lacombe M, Lavallee R. Lymphoid interstitial pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation. A possible manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Cancer* 1983 ; 55 : 1-9.
- 7) 清水義文, 岡本真一郎, 湯尻俊昭, 西脇嘉一, 清水透, 新道英一, 白戸りさ, 大島康雄, 柳沢孝次, 宮脇重三郎, 青木克益, 井上登紀子, 高橋聡, 入江誠治, 田近賢二, 植村直樹, 東條有伸, 小林幸夫, 谷憲三朗, 小澤敬也, 市瀬裕一, 外山圭助, 浅野茂隆. 慢性GVHDによる気管支病変. 臨床血液 1994 ; 35 : 23-28.
- 8) Raschko JW, Cottler-Fox M, Abbondanzo S L, Torrisi J R, Spitzer TR, Deeg HJ. Pulmonary fibrosis after bone marrow transplantation responsive to treatment with prednisolone and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 4 : 201-205.
- 9) 権藤久司, 原田実根, 原直彦, 原田直樹, 麻生範雄, 林真, 赤司浩一, 仁保嘉之, 峰松俊夫, 南嶋洋一. 同種骨髄移植後の特発性間質性肺炎. 慢性GVHDの肺病変の可能性. 臨床血液1993 ; 34 : 183-189.
- 10) 北村淳, 廣川誠, 堀内高広, 川端良成, 三浦亮, 佐久山雅文, 仁村隆, 新津秀孝: 同種造血幹細胞移植後における肺合併症の検討. 臨床血液 2000 ; 41 : 310-315.
- 11) Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders J E, Stewart P, Buckner CD, McGuffin R, Smith JW, Storb R. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 ; 8 : 817-821.
- 12) Toren A, Or R, Breuer R, Nagler A. Bronchiolitis obliterans presenting as subcutaneous emphysema and pneumomediastinum : a case report. *Med Oncol* 1996 ; 13 : 195-197.
- 13) Kudoh T, Suzuki N, Oda T, Watanabe J, Haseyama K, Katoh S, Mizue N, Chiba S. Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pulmonary fibrosis in a patient with idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Pediat Hematol Oncol* 2000 ; 17 : 113-117.
- 14) 高橋直樹, 丸田壱郎, 橋本千寿子, 加藤和伸, 田辺寿一, 児玉文雄, 小峰光博. 同種骨髄移植後に特発性縦隔気腫, 皮下気腫を合併した急性リンパ性白血病. 臨床血液 2000 ; 41 : 1158-1163.

A Case of Idiopathic Interstitial Pneumonia and Pneumomediastinum in an Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipient of Chronic Myelogenous Leukemia

Naofumi FUKUDA¹⁾, Itsuro OTA¹⁾, Yoko SHIMOHAKAMADA¹⁾,
Kenji SHINOHARA¹⁾, Toshiaki KAMEI²⁾

1) Division of Hematology, Department of Medicine,

2) Division of Pathology, Yamaguchi Prefecture Central Hospital, Houfu, Yamaguchi 747- 8511, Japan

SUMMARY

A patient with chronic myelogenous leukemia received allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical sibling with a preparative regimen consisting of CY and TBI. The hematological recovery after BMT was prompt and acute GVHD was of minimum grade. The patient complicated interstitial pneumonia (IP) on day 112 after BMT. Repeated examination for the infectious causes were negative and chronic GVHD was not observed. Idiopathic interstitial pneumonia was unresponsive to repeated courses of bolus methylprednisolone pulse therapy. The patient was managed later under the artificial respiration and complicated with pneumomediastinum.

Thoracoscopic lung biopsy revealed diffuse, alveolar epithelial damage and fibrosis of the alveolar septum. The cause of interstitial pneumonia was unknown. Pneumomediastinum improved by drainage, but interstitial pneumonia progressed and the patient died on day 160 after BMT.