

## ●症 例

急速に気管支拡張が進行し、増悪した同種末梢血幹細胞移植後の  
閉塞性細気管支炎の1例

後藤 健一\* 中村 敬哉 江村 正仁  
酒井 茂樹 杉尾 裕美\*\* 張 孝徳

要旨：症例は64歳女性。急性リンパ性白血病への同種末梢血幹細胞移植を施行後、呼吸困難を生じ移植後116日目に入院した。血中アスペルギルス抗原・抗体陽性、右上葉にすりガラス影を認め、肺アスペルギルス症と診断。抗真菌薬投与にて血中抗体陰性化、すりガラス影も消失したが呼吸困難は持続した。胸部CT上両側下葉優位に気管支拡張が進行し、呼吸機能検査で混合性障害を呈したため、慢性移植片対宿主反応 (graft versus host disease : GVHD) 後の閉塞性細気管支炎と診断、tacrolimus (FK506) を増量し、ステロイドを投与したがII型呼吸不全にて入院後約2カ月で永眠された。CTでの気管支拡張を各肺葉毎に、0=正常、1=隣接した肺動脈径の2倍未満、2=同2~3倍、3=同3倍以上と点数化し合計した (最大15) とし、約2カ月で0から13点まで急速な増悪を示した。

キーワード：末梢血幹細胞移植、閉塞性細気管支炎、移植片対宿主反応

Peripheral blood-derived stem cell transplantation, Bronchiolitis obliterans,  
Graft versus host disease

## はじめに

造血細胞移植後の慢性移植片対宿主反応 (graft versus host disease : GVHD) に伴う肺疾患としては、閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans : BO) が代表的である<sup>1)</sup>。BO発症後の予後については様々な報告<sup>2)</sup>があるが、診断から1カ月で死亡に至った予後不良の報告<sup>3)</sup>もまれながら見られる。今回我々は、急性リンパ性白血病に対する同種末梢血幹細胞移植後のBOの1例を経験した。急激に気管支拡張が進行し、急速な増悪を示したまれな例と考えられるため報告する。

## 症 例

症例：64歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴、家族歴、社会歴：特記事項なし、喫煙歴なし。

現病歴：2007年5月に急性リンパ性白血病 (L2, Ph (-)) と診断され、第二寛解期の、2008年9月に同種末梢血幹細胞移植を施行された。高齢で全身状態が悪いた

め、負担の少ない reduced intensity stem cell transplantation (RIST) により行った。前処置はブスルファン (Busulfan : BU)、フルダラビン (Fludarabine : FLD)、メルファラン (Melphalan : L-PAM) を用いた。GVHD予防はタクロリムス (Tacrolimus : FK506) を用いた。移植後33日目に、体幹に皮疹が生じ、組織像は vacuolar interface dermatitis であり、急性GVHDによる皮疹と考えられた (stage 2, grade I)。軟膏、抗アレルギー薬内服で消失した。

同年12月より呼吸困難が生じ増悪するため移植後116日目の2009年1月4日に入院となった。

## 入院後経過

入院時の胸部X線 (Fig. 1A) では過膨脹傾向を示し、胸部CT (Fig. 1B) では右上葉にモザイク状のすりガラス影を認めた。両側下肺で、吸気時の低張音を軽度聴取した。第4病日の右B<sup>1</sup>のTBLBでは、正常気管支上皮のみの所見であった。入院時検査 (Table 1) で血中アスペルギルス抗原・抗体が陽性であり、肺アスペルギルス症と診断した。ミカファンギン (Micafungin : MCFG) を開始し第16病日の胸部CTでは右上葉のすりガラス影は消失し、ボリコナゾール (Voriconazole : VRCZ) 内服で維持療法を行い、血中アスペルギルス抗体は陰性化した。

〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1-2

京都市立病院呼吸器内科

\*現 住友病院呼吸器内科

\*\*現 日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科

(受付日平成22年3月23日)

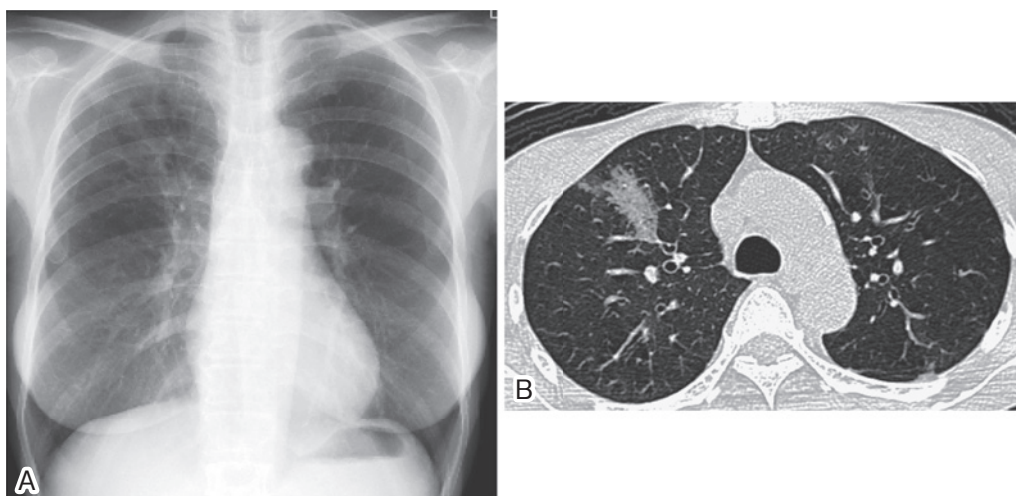


Fig. 1 A. A chest X-ray film on admission day showing hyperinflation in both lungs. B. HRCT showing ground-glass opacity and mosaic perfusion in the right upper lobe.

Table 1 Laboratory data on admission and pulmonary function test

CBC		Blood chemistry	
WBC	1,900/ $\mu$ L	AST	14 IU/L
Neut	9.0%	ALT	5 IU/L
Lymph	59.0%	T-bil	0.5 mg/dL
Eosin	17.0%	LDH	240 IU/L
RBC:	$284 \times 10^4$ / $\mu$ L	TP	6.6 g/dL
Hb	10.6 g/dL	Alb	3.9 g/dL
Ht	30.9%	BUN	18.9 mg/dL
Plt	181,000/ $\mu$ L	Cre	1.20 mg/dL
ABG (room air)		Pulmonary function test	
pH: 7.386, PaO <sub>2</sub> : 67.9 mmHg,		Vital capacity	0.99 L (41.6%)
PaCO <sub>2</sub> : 31.0 mmHg, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : 18.2 mmol/L		FEV <sub>1.0</sub>	0.43 L (21.6%)
<i>Aspergillus</i> antigen	positive	FEV <sub>1.0</sub> % (G)	58.9%
<i>Aspergillus</i> antibody	positive	$\dot{V}_{50}$	0.21 L/min (5.7%)
CMV IgG	negative	$\dot{V}_{25}$	0.08 L/min (5.2%)
CMV IgMnegative	negative		
$\beta$ -D-glucannegative	negative		

その後も呼吸困難が持続し、入院時は歩行可能であったが、この頃より臥床していることが多くなった。第32病日の呼吸機能検査で混合性障害を示した (Table 1)。全身の筋力低下が強く、肺活量低下は、呼吸筋力低下によると思われた。第45病日のCTでは、過膨脹や、入院時 (Fig. 2A) からの気管支拡張の進行を認め、両側下葉を中心に気管支壁の肥厚、右上葉で一部モザイク状のすりガラス影が見られた (Fig. 2B)。第52病日の右B<sup>8</sup>のTBLBでは、胞隔炎と気管支炎のみの所見であった。発熱や、CRP上昇は見られなかったが、気管支洗浄液からは、*Serratia liquefaciens* が検出され、第56病日より、レボフロキサシン (Levofloxacin : LVFX) 200mg/日を内服した。

当初画像所見から、び慢性汎細気管支炎の可能性も考え、第46病日よりエリスロマイシン (Erythromycin : EM) を開始したが、気管支拡張の進行が急激であり、免疫学的な機序の可能性が高いと考えられた。組織学的な診断には至らなかったが、細菌感染による気管支拡張とも考えにくく、また混合性障害とCTでの気道壁の肥厚より、慢性GVHDによるBOの基準を満たし<sup>4)</sup>、BOと診断した。第46病日よりFK506を増量し、第51病日よりプレドニゾロン (Prednisolone : PSL) 50mg投与を開始したが、胸部CTでは著明な気管支拡張が急激に進行し、両側上葉や右下葉でもモザイク状のすりガラス影が見られるようになり (Fig. 2C)、II型呼吸不全が進行し (Fig. 3)、第75病日に永眠された。

## Post transplantation day

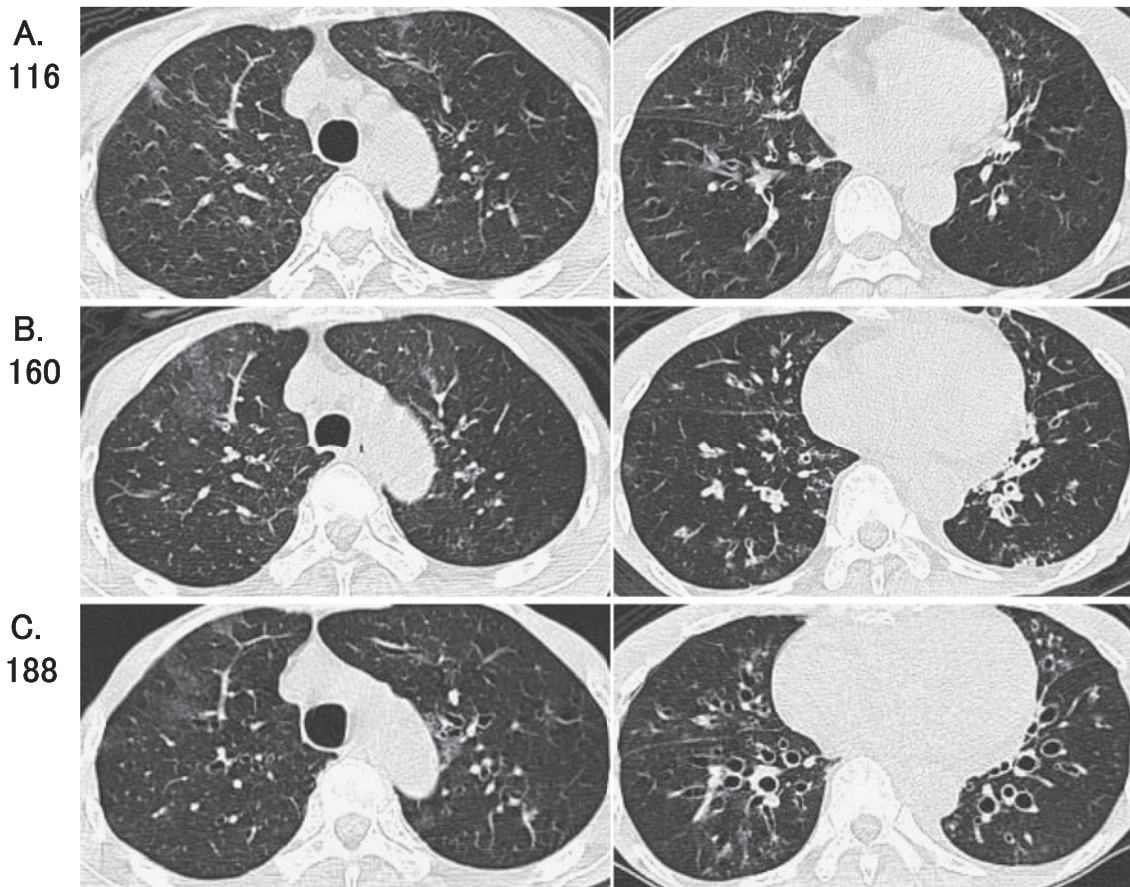


Fig. 2 A. HRCT showing hyperinflation. B. Bronchiectasis can be seen in the middle lobe, lingular lobe and lower lobes. C. Advanced bronchiectasis can be seen in all lobes.

## 考 察

造血細胞移植後のGVHDに伴う肺疾患としては、BOが代表的である。同種幹細胞移植では、1.7~19.4%で生じるとされ、予後は様々であるが不良とするものが多く、造血細胞移植を行った例ではその発症に特に注意して観察する必要がある。症状は非特異的であり、造血細胞移植を行う症例には肺合併症の早期診断の為に、移植前後からの呼吸機能の評価が強く推奨される<sup>1)2)</sup>。本例では全身状態の疲弊、筋力低下が強く呼吸機能検査は第32病日の1度しか施行できず、CTで頻回の評価を行った。

Gunnらによれば<sup>1)</sup>、造血幹細胞移植後BOの42.4%に気管支拡張を伴い、HRCTで点数化した気管支拡張は軽度であった。点数化は気管支拡張を、0=正常、1=隣接した肺動脈径の2倍未満、2=同2~3倍、3=同3倍以上として、各肺葉毎に点数化し、合計するもので<sup>5)</sup>(最大15)、14人の造血幹細胞移植後BOで見られた気管支拡張は、0~9点の範囲で、中央値は0点であった。上記方法で本例の気管支拡張を点数化した所 (Fig. 4)、両

下葉を中心に気管支拡張が進行し、13点と上記報告ではみられないレベルまで、ほぼ2カ月の経過で急速に増悪していた。尚、左上葉は、上区と舌区での評価になっている。また、同報告では、気管支壁の肥厚を、0=正常、1=隣接した肺動脈の0.5倍、2=同0.5~1倍、3=同1倍以上として、同様に測定<sup>5)</sup>し(最大15)、0~14点の範囲で、中央値が2点であり、下葉優位であった<sup>1)</sup>。本例ではday116(入院時)、day131は0点、day153、160、188は何れも、左上葉(舌区部位)2点、中葉2点、両側下葉2点、計8点と、上記報告の範囲内で、下葉優位であった。

治療に関しては、一般に慢性GVHDの治療と同様に、PSL 1~1.5mg/kgの内服などが行われ<sup>3)</sup>、本例ではこのdoseで治療した。造血幹細胞移植後のBO8例でアジロマイシン(Azithromycin: AZM)内服により、FEV<sub>10</sub>の改善を認めた報告<sup>3)</sup>や、17例の造血幹細胞移植後のBOで吸入ステロイドにより症状の改善、FEV<sub>10</sub>の安定を認めた報告<sup>6)</sup>がある。本例では、EM内服、全身ステロイドを投与しており、何れも使用しなかった。

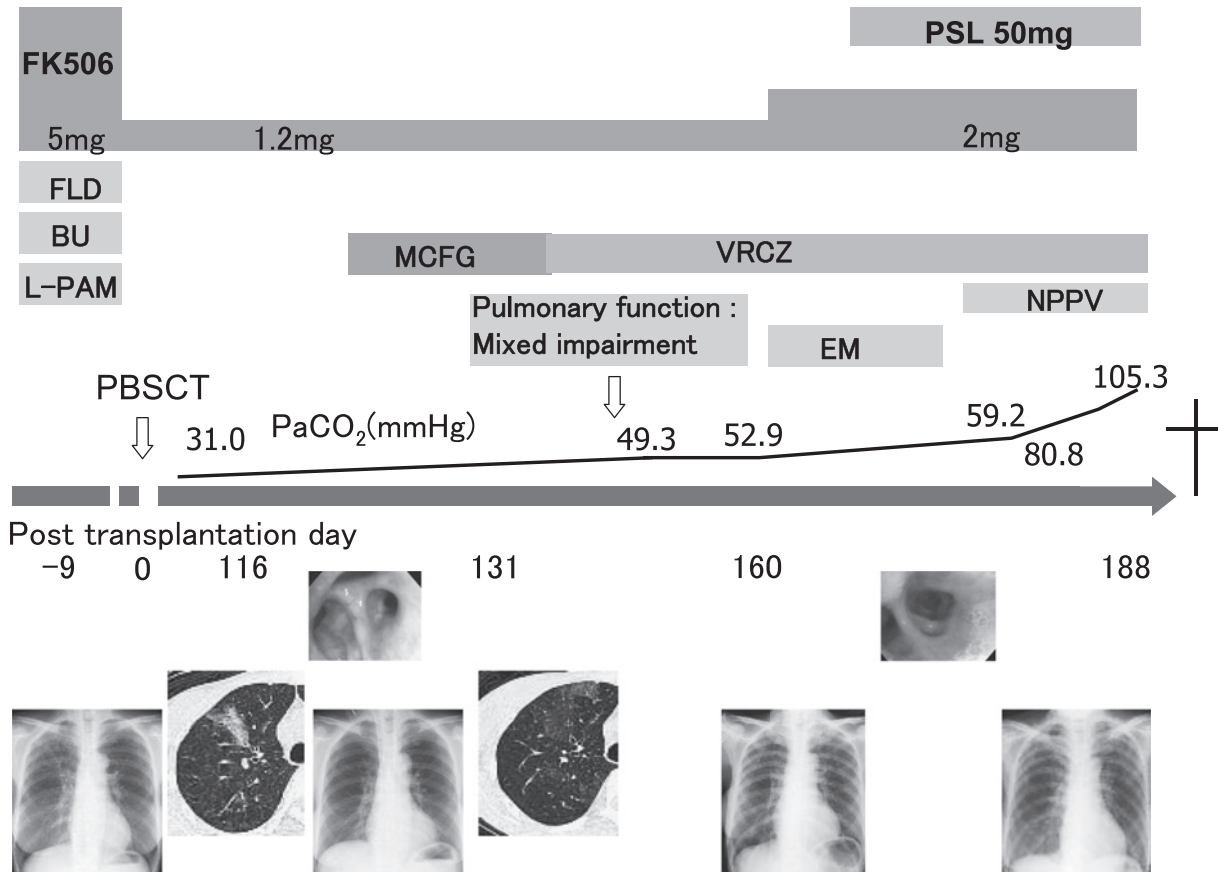


Fig. 3 PBSCT: peripheral blood-derived stem cell transplantation, PSL: prednisolone, FK506: tacrolimus, FLD: fludarabine, L-PAM: melphalan, BU: busulfan, MCFG: micafungin, VRCZ: voriconazole, EM: erythromycin, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation

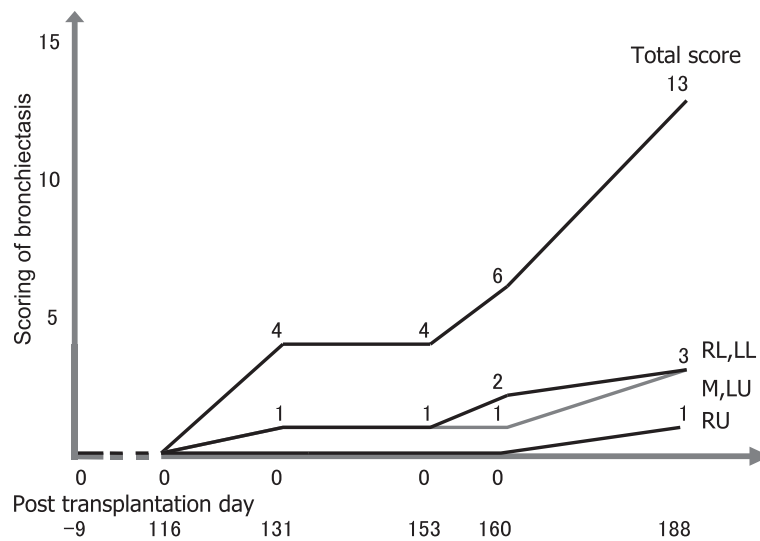


Fig. 4 Scoring for severity of bronchial dilatation. 0=normal, 1=less than 2× the diameter of an adjacent pulmonary artery, 2=2-3× the diameter of an adjacent pulmonary artery, and 3=more than 3× the diameter of an adjacent pulmonary artery. Total scores and individual score of each lobe: RU: right upper lobe, LU: left upper lobe, M: middle lobe, RL: right lower lobe, LL: left lower lobe.

造血幹細胞移植後 BO の予後について、本例のように診断から1カ月での死亡例<sup>3)</sup>はまれである。本例が急速に増悪した原因として、造血幹細胞移植後 BO の risk factor の6項目<sup>7)</sup>中、末梢血幹細胞移植、ブスルファン使用、診断から移植まで14カ月以上、中等症のGVHDの存在が該当したことや、高齢<sup>2)</sup>である事が影響した可能性があった。他に、免疫抑制剤の中止に伴う autologous GVHD で予後不良であった報告もみられるか<sup>8)</sup>、本例では投与時期から考えにくいと思われた。また感染がGVHDを惹起する<sup>9)</sup>と示唆する報告がみられ、入院当初の真菌感染や、*Serratia liquefaciens*等の気道感染が引き金になった可能性がある。

末梢血幹細胞移植の中でも RIST は、骨髄破壊性の移植と比較し BO の発症が少ないが、本例のように移植後200日以内に発症したものは予後が悪い<sup>10)</sup>とされる。risk を多く有する例では、早期発症や、厳しい予後が懸念され、頻回の呼吸機能検査やCTでの評価が望ましいと考えられる。ただし、本例では組織学的検索を含めた病態を解明できたわけではなく、気管支拡張の進行や予後について、特に呼吸器領域からの症例の集積や検討が望ましいと考えられた。

本論文の要旨は第77回日本呼吸器学会近畿地方会(2009年12月12日:大阪)にて発表した。

謝辞:本症例に対し、京都市立病院血液内科伊藤満先生、宮原裕子先生に多大なご協力を頂きました。誌上にて深謝致します。

### 引用文献

- 1) Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, et al. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 244—250.
- 2) Patriarca F, Poletti V, Costabel U, et al. Clinical pres-

entation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009; 4: 161—167.

- 3) Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007—1019.
- 4) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン. 名古屋大学消費生活共同組合, 名古屋, 2008.
- 5) Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 261—267.
- 6) Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 63—67.
- 7) Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005; 128: 153—161.
- 8) Drobyski WR, Hari P, Keever-Taylor C, et al. Severe autologous GVHD after hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 169—177.
- 9) Jung JI, Jung WS, Hahn ST, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation: HRCT Findings. *Korean J Radiol* 2004; 5: 107—113.
- 10) Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1195—1200.

## Abstract

**A case of bronchiolitis obliterans with rapidly progressive bronchiectasis after allogeneic peripheral blood-derived stem cell transplantation**

Kenichi Gotoh<sup>\*</sup>, Takaya Nakamura, Masahito Emura, Shigeki Sakai,  
Yumi Sugio<sup>\*\*</sup> and Takanori Cho

Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital

<sup>\*</sup>Department of Respiratory Medicine, Sumitomo Hospital

<sup>\*\*</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

A 64-year-old woman underwent allogeneic peripheral blood-derived stem cell transplantation for acute lymphocytic leukemia. She complained of dyspnea and was admitted to hospital 116 days after transplantation. Because of positive serum testing for the *Aspergillus* antigen and antibody, and ground-glass opacity in the right upper lobe on high-resolution computed tomography (HRCT), we made a diagnosis of pulmonary aspergillosis and administered an antifungal agent. Although tests for the *Aspergillus* antibody became negative and the ground-glass opacities disappeared, her dyspnea persisted. Progressive bronchiectasis was seen on HRCT, predominantly in the lower lobes. A pulmonary function test showed mixed impairment. We made a diagnosis of bronchiolitis obliterans after chronic graft versus host disease (GVHD). Prednisolone and an increased dose of tacrolimus (FK506) were administered, but type II respiratory failure progressed and she died 2 months after admission. On HRCT, each lobe was graded for bronchiectasis using a scale: 0 = normal, 1 = less than 2× the diameter of an adjacent pulmonary artery, 2 = 2–3× the diameter of an adjacent pulmonary artery, and 3 = more than 3× the diameter of an adjacent pulmonary artery. A total score was calculated by summing the scores of all the lobes (maximum 15). In this case, the total score increased rapidly from 0 to 13 in 2 months.