

## ●症 例

## 同種造血幹細胞移植後に発症した上葉優位型肺線維症の2例

中曾根悦子 坂東 政司 中屋 孝清 山沢 英明 杉山幸比古

要旨：今回、同種造血幹細胞移植の既往歴を有する2例の上葉優位型肺線維症を経験した。2例は家族歴のない、やせ型で扁平胸郭の女性であった。上葉優位型肺線維症はいずれも移植後7年以上の経過で診断され、その後も病変は悪化進行した。上葉を主体とする原因不明の肺線維症は、現時点では特発性間質性肺炎の分類に含まれないまれな肺線維症であり、その予後は不良なことが多い。一方、造血幹細胞移植後晩期の非感染性呼吸器合併症として、これまでに閉塞性細気管支炎が報告されているが、上葉優位型肺線維症の報告はほとんどない。造血幹細胞移植と本症発症の関連性については不明であるが、今後も類似症例の報告の蓄積が重要であると思われる。

キーワード：造血幹細胞移植、造血幹細胞移植後呼吸器合併症、上葉優位型肺線維症

Hematopoietic stem cell transplantation, Pulmonary complications after bone marrow transplantation, Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

## 諸 言

上葉を主体とする原因不明の肺線維症は、現時点では特発性間質性肺炎の分類に含まれないまれな肺線維症であり、その予後は不良なことが多い<sup>1)~3)</sup>。また特発性以外に抗酸菌感染症やじん肺症、関節リウマチ、強直性脊椎炎などでも上葉優位な線維化病変を認める<sup>3)4)</sup>。一方、造血幹細胞移植後晩期の非感染性呼吸器合併症として、これまでに閉塞性細気管支炎が報告されており慢性GVHD (graft versus host disease) との関連性が示唆されている<sup>5)~9)</sup>が、造血幹細胞移植後の呼吸器合併症として上葉優位型肺線維症の報告はまれである<sup>10)</sup>。

今回、我々は同種造血幹細胞移植の既往歴を有する2例の上葉優位型肺線維症を経験した。造血幹細胞移植と上葉優位型肺線維症との関連は現時点では不明であり、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

## 【症例1】

患者：36歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：10歳 急性骨髄性白血病，15歳 同種造血幹細胞移植し，完全寛解。29歳から現在まで 卵巣機能不全に対しレボノルゲストレル (levonorgestrel) 使用中。

家族歴：父 胃癌。

生活歴：喫煙歴 なし。

飲酒は，機会飲酒。粉塵曝露歴なし。鳥類との濃厚接触歴なし。

職業歴：ピアノ講師。

現病歴：1993～2009年までに左右計5回気胸の既往がある。2008年8月労作時呼吸困難，乾性咳嗽を契機に近医を受診し画像所見にて間質性肺炎を疑われ自治医科大学呼吸器内科紹介初診となった。繰り返す気胸の既往，画像所見から上葉優位型肺線維症と診断し，以降外来経過観察中であった。その後，徐々に労作時呼吸困難が増悪したため，2011年3月在宅酸素療法の導入目的に入院となった。

入院時現症：身長159cm，体重43.8kg，BMI 17.2 kg/m<sup>2</sup>，血圧102/77 mmHg，脈拍数96/min，呼吸数23回/min，体温36.3℃，SpO<sub>2</sub> 94% (室内気)。扁平胸郭あり。胸部聴診上ラ音は聴取せず。ばち指あり。その他膠原病を疑わせる関節腫脹や皮疹は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：KL-6の上昇を認め，抗核抗体が陽性であった。特異的自己抗体は検索範囲内では陰性であった。

入院時胸部画像所見 (Fig. 1)：胸部単純X線写真では，apical capと両側肺尖部から下肺野にかけて網状影を認

連絡先：中曾根 悦子

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学呼吸器内科

(E-mail: etsukonakasone77@yahoo.co.jp)

(Received 2 Dec 2011/Accepted 24 Apr 2012)

Table 1 Laboratory data on admission Case 1

[Blood count]		[Blood chemistry]		[Serology]	
WBC	$5.4 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	<u>0.04 mg/dl</u>	ACE	8.5 mU/ml
Neu	62.60%	TP	7.3 g/dl	KL-6	<u>555 U/ml</u>
Lym	28.30%	Alb	<u>3.8 g/dl</u>	SP-D	<u>111 ng/ml</u>
Mon	5.10%	BUN	<u>12 mg/dl</u>	ANA	<u>(+)</u>
Eos	3.10%	Crea	0.61 mg/dl	scl-70 Ab	(-)
RBC	$409 \times 10^4/\mu\text{l}$	T-Bil	0.49 mg/dl	SS-A Ab	(-)
Hb	13.1 g/dl	AST	23 mU/ml	SS-B Ab	(-)
Plt	$27.0 \times 10^4/\mu\text{l}$	ALT	17 mU/ml	Jo-1 Ab	(-)
		LDH	172 mU/ml	RAPA	< $\times 40$
[Blood gas analysis (room air)]		CPK	53 mU/ml	MPO-ANCA	(-)
pH	7.416	Na	141 mmol/L	PR3-ANCA	(-)
PaCO <sub>2</sub>	<u>46.8 Torr</u>	K	3.9 mmol/L		
PaO <sub>2</sub>	90.6 Torr	Cl	104 mmol/L		
				[Sputum examination]	
		[Serology]		Smear and culture	
		<i>Aspergillus</i> antigen (-)		Negative for acid-fast bacilli	
		QuantiFERON-TB (QFT) (-)		No other significant bacteria	

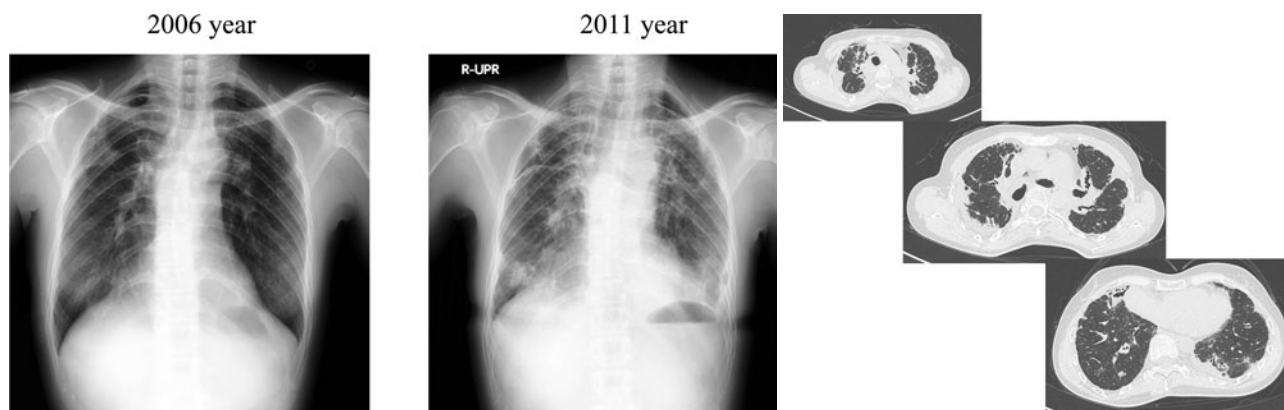


Fig. 1 Chest X-ray film in 2011 showing progressively bilateral infiltrative shadows in apex and lower lobes and volume loss in upper lobes. HRCT showing irregular consolidation in the bilateral subpleural zone, especially in apex. No honeycombing was observed.

める。経時的に上肺野の容積減少を認める。HRCTでは、両側肺尖部胸膜直下優位に線状網状影を認める。蜂巣肺は認めない。

入院後経過：労作時のみ在宅酸素療法を導入後退院となり、現在外来で加療を継続している。

#### 【症例2】

患者：53歳，女性。

主訴：発熱および咳嗽

既往歴：38歳 骨髓異形成症候群と診断され，メテロノンで治療。43歳 同種造血幹細胞移植。

移植前にシタラピン (cytarabine)，シクロフォスファミド (cyclophosphamide) 投与，涙液減少，口腔粘膜障害の慢性GVHDに対し移植後から8年間シクロスポリン (cyclosporine) 10 mg/日を使用した。

家族歴：姉 胃癌。

生活歴：喫煙歴：20～52歳，1日15本。飲酒なし。羽毛布団使用あり。鳥類との濃厚接触歴なし。粉塵吸入歴なし。

アレルギー歴：セフェピム (cefepime)，セフォゾプララン (cefozopran) で皮疹。

職業歴：主婦。

現病歴：骨髓異形成症候群にて2000年造血幹細胞移植を施行後，自治医科大学血液内科にて経過観察中であつた。2007年1月胸部X線上異常影を認め自治医科大学呼吸器内科を紹介受診し，精査にて上葉優位型肺線維症と診断した。以降，肺尖部の嚢胞内感染を繰り返し，年に数回の入院歴がある。

今回2010年9月に，発熱・咳嗽が出現し，肺尖部の

Table 2 Laboratory data on admission Case 2

[Blood count]		[Blood chemistry]		[Serology]			
WBC	$7.7 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	$6.94 \text{ mg/dl}$	ACE	12.3 mU/ml		
Neu	56.80%	TP	7.1 g/dl	KL-6	306 U/ml		
Lym	31.60%	Alb	$2.7 \text{ g/dl}$	SP-D	$136 \text{ ng/ml}$		
Mon	$10.60\%$	BUN	$14 \text{ mg/dl}$	ANA	(+), $\times 5,120$		
Eos	$0.50\%$	Crea	0.57 mg/dl	scl-70 Ab	(-)		
RBC	$284 \times 10^4/\mu\text{l}$	T-Bil	0.46 mg/dl	SS-A Ab	(-)		
Hb	$9.9 \text{ g/dl}$	AST	16 mU/ml	Jo-1 Ab	(-)		
Plt	$21.1 \times 10^4/\mu\text{l}$	ALT	8 mU/ml	RAPA	$\times 80$		
ESR	$109 \text{ mm/h}$	LDH	189 mU/ml				
		CPK	41 mU/ml	[Sputum examination]			
[Blood gas analysis (room air)]		Na	143 mmol/L	Smear and culture			
pH	7.441	K	4.2 mmol/L	Negative for acid-fast bacilli			
PaCO <sub>2</sub>	$43.1 \text{ Torr}$	Cl	107 mmol/L	No other significant bacteria			
PaO <sub>2</sub>	$81.6 \text{ Torr}$						
		[Serology]		[Spirometry]			
		<i>Aspergillus</i> antigen (-)		VC	1.54 L	%FEV <sub>1</sub>	$60.3\%$
				%VC	$57.0\%$	FEV <sub>10\%</sub>	100.0%
				$\dot{V}50$	4.19 L/s	FEV <sub>1</sub>	1.46 L
				$\dot{V}25$	2.72 L/s		
				V50/V25	1.83		

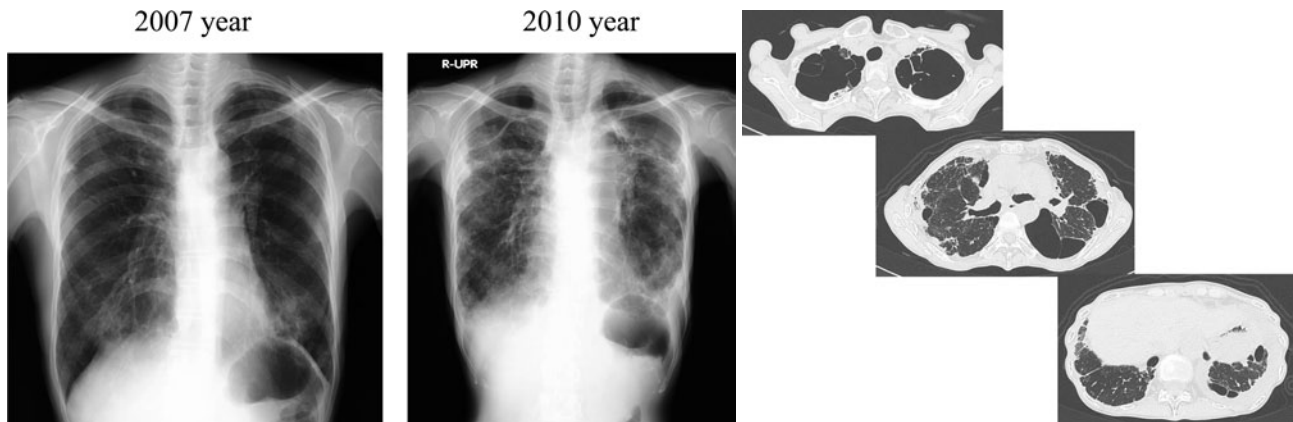


Fig. 2 Chest X-ray film at admission showing progressive volume loss in upper lobes and peripheral infiltrative shadows. HRCT showing irregular consolidation in the bilateral subpleural zone with many bullae in the bilateral apex and upper lobes. No honeycombing was observed.

嚢胞内感染が考えられ精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 164 cm，体重 37 kg，BMI 13.7 kg/m<sup>2</sup>，血圧 92/58 mmHg，脈拍数 106/min，呼吸数 19 回/min，体温 37.2°C，SpO<sub>2</sub> 95%（室内気）。胸部聴診上ラ音聴取せず。扁平胸郭あり。ばち指なし。皮疹なし。

入院時検査所見（Table 2）：血沈，CRP の上昇を認め，抗核抗体，RAPA が陽性であった。肺機能検査では，拘束性換気障害を認めた。

入院時胸部画像所見（Fig. 2）：胸部単純 X 線写真では，上肺野の容積減少と apical cap を認める。HRCT では，肺尖部から上葉にかけてブラの多発を伴う網状影を認め

る。蜂窩肺は認めない。

入院後経過：肺尖部嚢胞内感染に対しメロペネム（meropenem）点滴を開始し炎症反応改善，2 週間後に退院となった。

## 考 察

今回，我々は造血幹細胞移植 7 年以上経過後に発症した上葉優位型肺線維症の 2 例を経験した。原因不明の上葉を主体とする肺線維症は，現時点では特発性肺線維症の分類に含まれないまれな肺線維症であり，その予後は不良なことが多い<sup>1)~3)</sup>。また，特発性以外に二次性に上

葉優位型肺線維症を認める疾患として、強直性脊椎炎・潰瘍性大腸炎・乾癬・結核・膠原病・薬剤性肺障害 [ビンクリスチン (vincristine) など]・塵肺・慢性過敏性肺臓炎などが知られている<sup>3,4)</sup>。特発性上葉限局型肺線維症は、1992年に網谷らが両側上葉に限局し胸膜近傍優位に原因不明の進行性肺線維化をきたす一群に対し提唱した概念で<sup>1,2)</sup>、1981年にRepoらが報告した pulmonary apical fibrocystic disease (PAFD)<sup>11)</sup>や2004年にFrankelらが報告した idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis<sup>12)</sup>と同様の疾患の可能性があると考えられている。以降、我が国を中心に数々の報告がなされているが、疾患独立性や発症のメカニズムなどについては不明である<sup>4)</sup>。臨床病理学的所見としては、①細身体型、扁平胸郭、②両側上葉が進行性に縮小、両側肺門挙上、③病変は胸膜近傍に顕著で、しばしば apical cap 像を呈する、④蜂巣肺は呈さない、⑤両側反復性気胸を高頻度に合併、⑥胸郭外病変は生じない、⑦抗酸菌は検出されず、抗結核薬も無効、⑧進行例では *Aspergillus* 属感染を合併することがある、⑨緩徐だが確実に進行、10~20年の経過で死亡する症例が多い、⑩病理組織像で胸膜近傍に優位な非特異的線維化所見を認めるなどの特徴が挙げられる<sup>3)</sup>。またHRCTでは、上葉優位に胸膜肥厚、線維化および牽引性気管支拡張を認め<sup>13)</sup>、病理組織学的には、肺尖癒痕と同一の胸膜直下帯状無気肺硬化、虚脱と弾性線維増生を伴う気腔内器質化を認める<sup>14)</sup>。また、弾性線維の断裂に伴い嚢胞が好発し、線維化部位の縮小により嚢胞が牽引され拡大すると報告されている<sup>14)</sup>。また、本疾患について塩田ら<sup>15)</sup>は、病変が下方へ進展した場合を上葉優位型肺線維症という病名で報告している。自験例の2例においてもやせ型で扁平胸郭であり、間質性肺炎の家族歴や膠原病などを示唆する所見は認めなかった。薬剤性については、症例1はレボノルゲストレル、症例2はシクロスポリンがあったが、いずれも投与期間と呼吸器病変出現との経過が合わず、その関連性は否定的と考えられた。

慢性過敏性肺炎との鑑別については、症例2では羽毛布団の使用歴があった。抗 *Trichosporon* 属抗体などの検索はしていないため、その可能性は完全には否定できず、鑑別疾患として重要と考えられた。すでに肺の線維化の進行を認めていたため病理組織学的検索は施行できなかったが、臨床的特徴から上葉優位型肺線維症と診断した。

また、今回の2例は造血幹細胞移植の既往を有していた。造血幹細胞移植後の呼吸器合併症は、30~60%の頻度で認められ、移植関連死の10~40%を占めるといわれている<sup>5,6)</sup>。近年、抗菌薬や支持療法の進歩により感染性呼吸器合併症は減少したが、一方で非感染性肺合併症

は増加している。その成因や治療法について依然として不明な点が多くしばしばQOLや生命予後にかかわり、重要な位置を占めるようになってきている<sup>6)</sup>。非感染性呼吸器合併症としては、移植後早期に発症するびまん性肺出血・急性呼吸窮迫症候群・特発性肺炎症候群・肺静脈閉塞性疾患などが報告されている。また、亜急性期としては特発性器質性肺炎が知られている<sup>5,6)</sup>。免疫力が回復する移植後100日以降の晩期には、閉塞性細気管支炎が報告されており、慢性GVHDとの関連性が示唆されている<sup>6-9)</sup>。また最近、von der Thusenら<sup>10)</sup>が4例の造血幹細胞移植後の上葉優位型肺線維症を報告している。その4例は、年齢13~55歳の男女2名で、造血幹細胞移植の2~16年後に気胸などで症状が出現しており、我々の2例と同様に造血幹細胞移植から数年後に上葉優位型肺線維症を発症している。また、病理組織学的検討では、全例で閉塞性細気管支炎を併存しており、慢性GVHDとの関連の可能性を指摘している。自験例では、病理組織学的検索はできなかったため閉塞性細気管支炎の併存については不明である。検索範囲で同様の報告はほかになく、自験例も貴重であると考えられた。

また、成因は不明であるが、今回の2例とも体格的に共通の体型であり、こういった体型を伴うある素因に慢性GVHDのような免疫学的刺激が加わって発症した可能性も考えられた。

今回我々は、同種造血幹細胞移植後に発症した上葉優位型肺線維症の2例を経験した。造血幹細胞移植と上葉優位型肺線維症との関連性は不明であるが、今後症例の蓄積が必要と考え報告した。

## 引用文献

- 1) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. 呼吸 1992; 11: 693-9.
- 2) 網谷良一, 新実彰男. 特発性上葉限局型肺線維症 1) 臨床像. 日胸臨 2003; 62 (増刊): S190-5.
- 3) 佐藤史郎, 河合繁夫, 白井俊純, 他. 特発性上葉限局型肺線維症と考えられた1例. 臨放 2010; 55: 211-4.
- 4) 守本明枝, 望月吉郎, 中原保治他. 特発性上葉限局型肺線維症 (IPUF) の1例. 日呼吸会誌 2010; 48: 944-9.
- 5) 川畑雅照. 造血幹細胞移植における呼吸器合併症. 内科 2009; 104: 289-96.
- 6) 大和田千桂子, 中世古知昭. 移植後非感染性肺合併症. 血腫瘍 2009; 58: 330-6.
- 7) Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 28:

- 425.
- 8) Yoshihara S, Yanik G, Coole KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749.
  - 9) Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998; 100: 680.
  - 10) von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011; 24: 1633-9.
  - 11) Repo UK, Kentana E, Koistinen J, et al. Pulmonary apical fibrocystic disease. A serologic study. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 46-55.
  - 12) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004 ; 126 : 2007-13.
  - 13) Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12: 111.
  - 14) 河端美則, 松岡緑郎. 特発性上葉限局型肺線維症 2) 病理. *日胸臨* 2003; 62 (増刊): S196-202.
  - 15) 塩田知美, 清水幸一, 鈴木道明, 他. 上葉優位な肺線維症の臨床病理学的検討. *日呼吸会誌* 1999; 37: 87-96.

#### Abstract

### Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease after bone marrow transplantation

Etsuko Nakasone, Masashi Bando, Takakiyo Nakaya, Hideaki Yamasawa and Yukihiko Sugiyama  
Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

Two patients who had undergone bone marrow transplantation showed emaciation and a flat thorax. The first patient presented clinically with recurrent pneumothorax and the second with recurrent pulmonary infections. Both patients progressively showed subpleural fibrosis on high-resolution computed tomography (HRCT). We could perform no biopsy or histopathological examination. There is only one previous report on four similar cases. Although the relationship between postbone marrow transplantation and pleuroparenchymal fibroelastosis is still unclear, collecting similar cases is important.