

## ●症 例

## 進行性に肺胞構造の破壊をきたした特発性肺ヘモジデローシスの1成人例

池田 慧<sup>a</sup> 萩原 恵里<sup>b</sup> 中澤 篤人<sup>b</sup>  
 織田 恒幸<sup>b</sup> 馬場 智尚<sup>b</sup> 小倉 高志<sup>b</sup>

要旨：症例は30代，男性．2009年4月頃に発熱・咳嗽が出現，CTで両側肺の上葉に空洞を伴う浸潤影と，背景肺にびまん性の粒状影・すりガラス影を認めた．非結核性抗酸菌症の診断で治療を開始されたが，2010年1月頃より労作時呼吸困難が緩徐に進行，同年3月のCTで粒状影・すりガラス影が増悪していた．気管支肺胞洗浄液で肺胞出血が疑われ，外科的肺生検を施行し，肺ヘモジデローシスと診断．原因疾患や誘因は不明で，特発性と考えられた．30歳以上の成人の特発性肺ヘモジデローシスはまれである．進行性に肺胞構造破壊をきたし，早期の治療介入が必要と考えられた．

キーワード：特発性肺ヘモジデローシス，肺胞出血，肺胞破壊

Idiopathic pulmonary hemosiderosis, Alveolar hemorrhage,  
 Structural damage of pulmonary alveolus

## 緒 言

特発性肺ヘモジデローシスは，繰り返す原因不明の肺胞出血のために，肺内にヘモジデリンの沈着をきたす疾患である．小児例が全体の8割で，成人例も多くは20歳代までに発症する．今回我々は，進行性の肺胞構造の破壊を認め，外科的肺生検で診断した，成人の特発性肺ヘモジデローシスの1例を経験したので，文献学的考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：34歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：幼少期（詳細な年齢は不明）食後に血痰をたびたび繰り返した．22歳 尿管結石．

家族歴：父 心不全．間質性肺炎・膠原病の家族歴なし．

嗜好歴：喫煙 20本×12年（20～32歳），アルコール 機会飲酒．

生活歴：特記すべきことなし．

現病歴：2009年4月頃に発熱・咳嗽で前医を受診した．CTで両側肺の上葉に空洞を伴う浸潤影と，背景肺にびまん性の粒状影・すりガラス影を認めた．このとき喀痰より *Mycobacterium kansasii* が検出され，非結核性抗酸菌症と診断し，イソニアジド (isoniazid)・リファンピシン (rifampicin)・エサンブトール (ethambutol) の3剤で治療を開始された．2009年5月には排菌陰性化し，2010年4月まで治療を継続した．しかし，治療中の2010年1月頃より労作時呼吸困難が緩徐に進行し，同年3月のCTで背景肺の粒状影・すりガラス影が増悪していたことから，精査目的で同年4月に神奈川県立循環器呼吸器病センターを紹介された．

初診時現症：身長162cm，体重53kg，血圧122/68mmHg，脈拍80回/min，SpO<sub>2</sub>96%（室内気，座位），体温35.4℃，両側背部に捻髪音を聴取，手指の腫脹なし，ばち指なし，皮疹なし，皮膚の硬化・浮腫なし，関節の腫脹なし．

初診時検査所見（Table 1）：血液検査ではKL-6の上昇を認めた．炎症反応亢進や貧血を認めなかった．自己抗体はいずれも陰性であった．PaO<sub>2</sub>の軽度低下と，混合性換気障害，拡散能低下を認めた．

胸部単純X線写真（Fig. 1），胸部HRCT（Fig. 2）：左上葉の長径3cmの空洞と，右上葉の石灰化を伴う浸潤影を認めた．両側肺のびまん性粒状影と，両側下葉優位の汎小葉性すりガラス影を認め，下葉のすりガラス影内部に気腫性変化がみられた．

気管支内視鏡検査：右中葉B<sup>5</sup>で気管支肺胞洗浄を实

連絡先：池田 慧

〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1

<sup>a</sup>倉敷中央病院呼吸器内科

<sup>b</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: sil3546@kchnet.or.jp)

(Received 4 Jul 2012/Accepted 14 Feb 2013)

Table 1 Laboratory findings

Blood count		Anti SS-A	(-)
WBC	4,890/ $\mu$ l	Anti Jo-1	(-)
Neu	57.4%	Anti Scl-70	(-)
Lym	33.9%	Anti RNP	(-)
Eos	2.9%	Anti-GBM	(-)
RBC	$4.89 \times 10^6$ / $\mu$ l	IgA	280 mg/dl
Hb	16.9 g/dl	IgG	1,364 mg/dl
Ht	48.5%	IgM	91 mg/dl
Plt	$34.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	IgE	118 IU/ml
ESR	7 mm/h		
		Urinalysis	
Biochemistry		Protein	(-)
AST	22 IU/L	Occult blood	(-)
ALT	20 IU/L		
LDH	221 IU/L	Arterial blood gas analysis	
BUN	13.9 mg/dl	pH	7.391
Cr	0.64 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	40.2 mmHg
CRP	0.82 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	71.5 mmHg
BNP	103.1 pg/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.8 mEq/L
KL-6	1,058 U/ml	A-aDO <sub>2</sub>	28.2 mmHg
SP-D	325 ng/dl		
		Lung function test	
Immunochemistry		VC	2.13 L (78.9%)
ANA	(-)	FEV1.0%	62.7%
RAPA	(-)	%DLCO	42.6%
Anti ds-DNA	(-)	%DLCO/VA	65.9%



Fig. 1 Chest X-ray on the first visit revealed bilateral consolidation with a cavity, accompanied with diffuse micronodules, reticular shadow, and ground-glass opacity (GGO) predominant in lower lobes.

た血痰が出現，同時期より労作時呼吸困難も出現した。治療導入の同意を得たため，2012年2月中旬より，プレドニゾロン（prednisolone）0.5 mg/kgを開始した。

## 考 察

肺ヘモジデロシスは，繰り返す肺胞出血のために，肺内にヘモジデリンの沈着を認める疾患である。繰り返す肺胞出血をきたす疾患としては，顕微鏡的多発血管炎，ウェゲナー肉芽腫症などの抗好中球細胞質抗体関連血管炎や，全身性エリテマトーデスなどの膠原病，さらにはグッドパスチャー症候群，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病など，肺の毛細血管炎を伴うものと，僧帽弁狭窄症による心不全やびまん性肺胞傷害など毛細血管炎を伴わないものがある。薬剤や化学物質も原因となりうる。本症例はいずれにも合致せず，毛細血管炎を伴わない原因不明の特発性肺ヘモジデロシスと診断した。

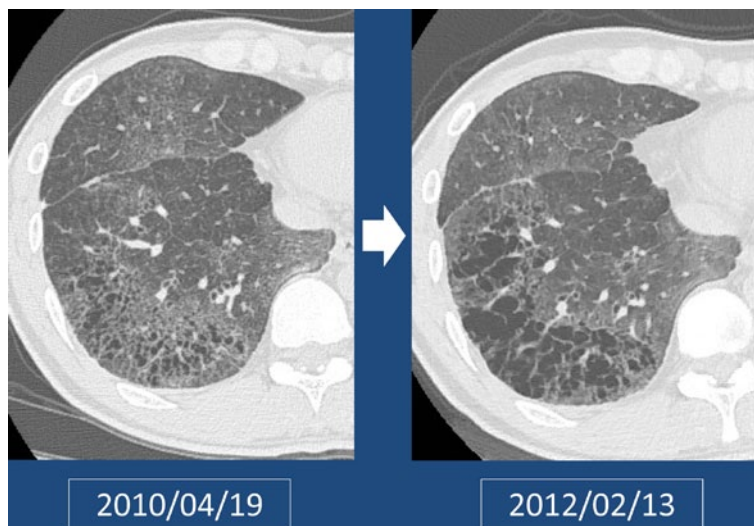
特発性肺ヘモジデロシスは，小児例が全体の8割<sup>1)</sup>で，我が国の年間発症数は，小児人口100万人あたり1.23人と推測される<sup>2)</sup>。成人例も多くは20歳代までに発症し，欧州の統計では2:1で男性が多い。

これまで，血清中に抗牛乳抗体を認めるHeiner症候群<sup>3)</sup>や，グルテンに対する自己免疫反応で小腸上皮が破壊されるセリアック病（グルテン腸症），自己免疫，殺虫剤<sup>4)</sup>，真菌（*Stachybotrys atra*<sup>5)</sup>）などとの関連が報告されている。本症例では，幼少期において食後に血痰を繰り返したエピソードがあり，食物の関連を疑ったが，牛乳や小麦の特異的IgE抗体や，カゼイン， $\alpha$ ラクトアルブミン， $\beta$ ラクトアルブミンの特異的IgGおよびIgA

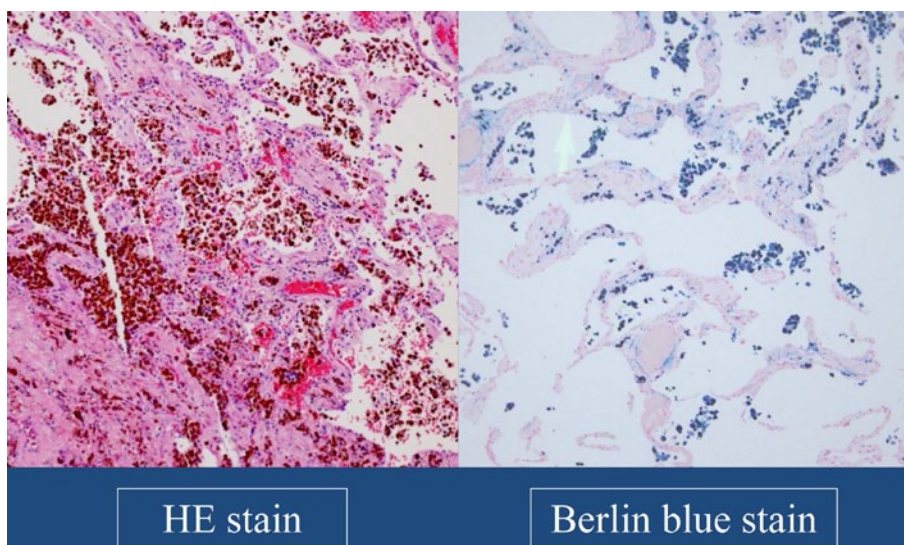
施した。回収液は暗赤色で，多数の赤血球とヘモジデリン貪食マクロファージを認め，肺胞出血が疑われた。

外科的肺生検（Fig. 3）：肺胞出血の証明と，CTで認めた粒状影やすりガラス影，肺胞構造破壊の原因を明らかにするため，2010年9月に胸腔鏡下右肺部分切除術（右S<sup>5</sup>，S<sup>9</sup>）を施行した。汎小葉性の気腫性変化が背景にあり，肺胞腔内のヘモジデリン貪食マクロファージの集積とともに，肺胞構造の破壊，肺胞壁の線維性肥厚，呼吸細気管支から肺胞にかけて肥厚した間質に平滑筋の増生を認め，間質にヘモジデリン沈着を認めた。弾性線維染色で肺胞壁の弾性線維の断裂を認め，さらにベルリンブルー染色では断裂した弾性線維が観察された部位にヘモジデリンの沈着がみられた。以上より，肺ヘモジデロシスと診断した。肺胞出血の原因となるような，血管炎や血管の腫瘍性増殖，肉芽腫性変化などは認めなかった。

経過：肺ヘモジデロシスの原因となる疾患や明らかな誘因を認めず，特発性肺ヘモジデロシスと診断した。早期の治療介入を勧めたが，自覚症状が乏しく，ステロイド・免疫抑制剤の導入には非結核性抗酸菌症再発などのリスクがあることから，無治療経過観察を希望した。その後，肺機能検査は変化がなかったが，CTでは下葉のすりガラス影内部の気腫性変化が徐々に進行していた（Fig. 2）。2011年12月初旬からはこれまで認めなかつ



**Fig. 2** Yearly change of the high resolution CT (HRCT) findings. HRCT on the first visit revealed diffuse micronodules and GGO predominant in lower lobes. Emphysematous change in GGO gradually worsened.



**Fig. 3** A microscopic examination of the resected specimen demonstrates alveoli containing many hemosiderin-laden macrophages. A thickening of alveolar walls and deposition of hemosiderin to the interstitial tissue were also noted. Berlin blue stain revealed deposition of hemosiderin on the ragged elastic fiber. These findings were consistent with pulmonary hemosiderosis. No findings were observed, suggesting vasculitis, neoplastic proliferation of blood vessels, or granulomatous change.

は陰性であった。

また、非結核性抗酸菌症の病変は治療により改善しており、気管支鏡検査でも両側上葉からの出血を認めず、同部位からの持続的な出血は否定的である。治療終了後も持続的に出血しており、抗結核薬による薬剤性肺胞出血も考えにくい。

本症例では、肺底部を中心とした肺胞構造の破壊が

徐々に進行している。Harte らは、高分解能 CT (HRCT) で蜂巣肺を認めた特発性ヘモジデロシス 2 例の検討<sup>6)</sup>において、間質に沈着したヘモジデリン鉄が線維化を惹起<sup>7)</sup>し、進行すると嚢胞形成に至ると考察している。しかし、本症例で見られるのは壁が不明瞭で融合する気腫性変化が主体であり、前述の報告で示されたような壁の保たれた嚢胞性変化とは異なっている。

今回の生検標本では、断裂した弾性線維にヘモジデリンの沈着がみられており、気腫性変化を引き起こす機序との関連を疑ったが、調べた範囲では解明することはできず、今後さらなる検討が必要である。また、喫煙の関与も否定できないが、喫煙指数は多くなかった。

本症例では、CTで下葉の気腫性変化が徐々に進行し、血痰や労作時呼吸困難の出現があったため、同意が得られ、治療を導入した。特発性肺ヘモジデロシスの治療法は確立されておらず、予後に関する前向き研究もないが、長期的な治療薬としてはステロイド薬と免疫抑制剤が使用される。国内ではプレドニゾロンが31例中30例で有効であった<sup>2)</sup>との報告があり、本症例においてもプレドニゾロンを30mgより開始した。肺移植はこれまでに少なくとも2例の報告があるが、いずれも移植肺に再発を認めている。

1994年に行われた日本国内38例の検討<sup>2)</sup>では、5年生存率は67%であり、生存25例のうち16例がステロイドや免疫抑制剤により治療されていた。またSaeedらは、小児17例に対し、ステロイドやアザチオプリン (azathioprine) などの免疫抑制剤の使用により、5年生存率86%を得たと報告しており<sup>8)</sup>、繰り返す肺胞出血の結果、進行性に肺胞構造の破壊をきたす場合には、成人例においても、早期の治療介入を検討するべきである。

謝辞：本症例について病理診断のご教示をいただきました。日本赤十字社医療センター病理部 武村民子先生に深謝いたします。

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

## 引用文献

- 1) Soergel KH, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32: 49-51.
- 2) 高橋耕一, 加藤裕久, 大賀正一, 他. 特発性肺ヘモジデロシスの全国調査1994. *医事新報* 1995; 3710: 30-4.
- 3) Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child* 1962; 103: 634-54.
- 4) Cassimos CD, Chryssanthopoulos C, Panagiotidou C. Epidemiologic observation in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1983; 102: 698-702.
- 5) Deaborn DG, Smith PG, Dahms BB, et al. Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics* 2002; 110: 627-37.
- 6) Harte S, McNicholas WT, Donnelly SC, et al. Honeycomb cysts in idiopathic pulmonary haemosiderosis: high-resolution CT appearances in two adults. *The Br J Radiol* 2008; 81: e295-8.
- 7) Yao TC, Hung IJ, Wong KS, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: an Oriental experience. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 27-30.
- 8) Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721-5.

## Abstract

**An adult case of idiopathic pulmonary hemosiderosis with progressive structural destruction of pulmonary alveolus**

Satoshi Ikeda<sup>a</sup>, Eri Hagiwara<sup>b</sup>, Atsuhito Nakazawa<sup>b</sup>, Tsuneyuki Oda<sup>b</sup>,  
Tomohisa Baba<sup>b</sup> and Takashi Ogura<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

A 30-year-old man presented to a nearby hospital with fever and productive cough in April 2009. Chest CT revealed bilateral consolidation with cavity, accompanied with diffuse micronodules, reticular shadow, and ground-glass opacity predominant in lower lobes. Because *Mycobacterium kansasii* was isolated from sputum culture, antituberculous chemotherapy was initiated. His dyspnea on exertion and ground-glass opacity in high resolution CT (HRCT) gradually worsened from January 2010, and he visited our hospital for further examination in April, 2010. Bronchoalveolar lavage fluid appeared hemorrhagic, and many hemosiderin-laden macrophages were found in it. Surgical lung biopsy demonstrated alveoli containing many hemosiderin-laden macrophages. Thickening of alveolar walls and deposition of hemosiderin to the interstitial tissue were also noted. These findings were consistent with pulmonary hemosiderosis. With no other causes for recurrent pulmonary hemorrhage, he was ultimately diagnosed with idiopathic pulmonary hemosiderosis. Since the disease is quite rare in persons over 30 years of age, this case is considered to be worth reporting. When progressive structural damage of pulmonary alveolus was observed, an early induction of systemic glucocorticoids would be favorable to control the progression of pulmonary fibrosis.