

●症 例

悪性リンパ腫の化学療法後に呼吸不全が進行し、
閉塞性細気管支炎と診断された1例西原 智恵^a 片平 雄之^b 野上 裕子^b 橋本 直純^c 岩永 知秋^b

要旨：閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans : BO) は、移植後の合併症として頻度が高いが、非移植例は非常にまれである。今回、悪性リンパ腫治療後に BO を発症した例を経験したので報告する。症例は63歳、女性。非ホジキンリンパ腫に対し化学療法 (R-CHOP 療法) を受け部分寛解に至った後、呼吸困難と閉塞性換気障害の進行を認めた。高分解能 CT (high-resolution CT : HRCT) でモザイク像を呈し、胸腔鏡 (video-assisted thoracic surgery : VATS) 下肺生検で線維化による細気管支の閉塞像を認め、進行した BO と診断。現在、陽圧換気下に経過観察中である。

キーワード：閉塞性細気管支炎、悪性リンパ腫、閉塞性換気障害、非移植関連

Bronchiolitis obliterans (BO), Malignant lymphoma, Obstructive ventilatory impairment, Non-transplant-related

緒 言

閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans : BO) は、移植後の合併症の一つであり予後規定因子として注目されているが、非移植例での発症は非常にまれであり、症例報告が散見されるのみである。

今回、非ホジキンリンパ腫 (follicular mixed cell type) の化学療法後より進行性の呼吸困難を呈し、呼吸機能で著明な閉塞性換気障害をきたした症例において、胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracic surgery : VATS) を施行し、BO と診断された非移植関連 BO の例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳、女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：非ホジキンリンパ腫。同疾患による腎後性腎不全により尿管ステント留置。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：非喫煙者。飲酒歴なし。健康食品摂取なし。粉塵曝露歴なし。

現病歴：X-5年に非ホジキンリンパ腫 (follicular mixed cell type, Stage IIIA) に対し、R-CHOP 療法 [リツキシマブ (rituximab), シクロホスファミド (cyclophosphamide), ドキソルビシン (doxorubicin), ビンクリスチン (vincristine), プレドニゾロン (prednisolone)] 6コースを受け、部分寛解となった。治療中は数度肺炎などの気道感染がみられた。以後、悪性リンパ腫は後腹膜腫瘍の残存はあるものの部分寛解で経過していたが、退院後より100m程度の歩行や階段昇降で呼吸困難を自覚するようになった。X-3年に呼吸機能検査施行。その結果、1秒量 (forced expiratory volume in one second : FEV₁) が1.07L (%FEV₁は50.0%), 1秒率 (forced expiratory volume % in one second : FEV₁/FVC%) 58.46%の閉塞性換気障害を認めた。

X-1年以降、呼吸困難が増強し、閉塞性換気障害が進行した (図1)。近医で気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患として、ブデソニド/ホルモテロール (budesonide/formoterol) 吸入、チオトロピウム (tiotropium) 吸入、エリスロマイシン (erythromycin) 少量内服療法を施行したが、症状は改善されなかった。

X年には肺活量 (lung volume : VC) も減少し、精査目的で国立病院機構福岡病院入院となった。

入院時現症：身長158.0cm、体重51.2kg (BMI 20.5 kg/m²)、体温36.1℃、脈拍数98/min・整、呼吸数16回/min、血圧130/78 mmHg、SpO₂ 94% (室内気吸入)、

連絡先：野上 裕子

〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1

^a 独立行政法人国立病院機構福岡病院心療内科

^b 同 呼吸器内科

^c 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科
(E-mail: nogami-h@ka2.so-net.ne.jp)

(Received 29 Aug 2013/Accepted 2 Dec 2013)

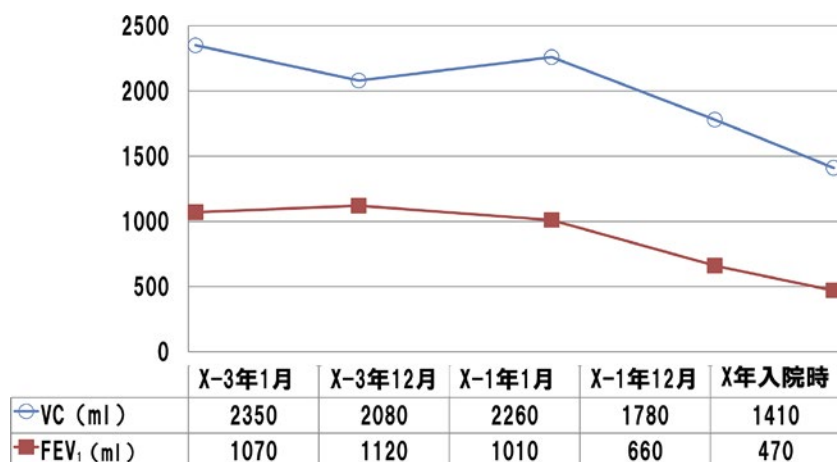


図1 肺活量, 1秒量の推移. 肺活量, 1秒量とも減少し, 閉塞性換気障害の進行を認めた.

表1 入院時検査所見

血算		生化学	
WBC	7,110/ μ l	TP	7 g/dl
Neuro	49.7%	Alb	4.4 g/dl
Lymph	40.6%	T-Bil	0.8 mg/dl
Mono	4.8%	AST	18 IU/L
Eosino	4.2%	ALT	11 IU/L
Baso	0.7%	LDH	175 IU/L
RBC	501×10^4 / μ l	BUN	11.4 mg/dl
Hb	15.4 g/dl	Cr	0.89 mg/dl
Ht	46.4%	Na	144 mmol/L
Plt	20.5×10^4 / μ l	K	3.8 mmol/L
		Cl	107 mmol/L
血液ガス (room air)		肺機能検査	
pH	7.434	VC	1.41 L
PaO ₂	68.8 Torr	%VC	51.5%
PaCO ₂	49.2 Torr	FEV ₁	0.47 L
HCO ₃ ⁻	27.1 mmol/L	%FEV ₁	33.3%
BE	2.2 mmol/L	DLCO	15.45 ml/min/Torr
免疫学ほか		DLCO/VA	3.79 ml/min/Torr/L
CRP	<0.30 mg/dl	%DLCO	94.3%
NT-ProBNP	71.5 pg/ml	%DLCO/VA	82.2%
IgE	<2.0 IU/ml	RV	2.26 L
		RV/TLC	60.6%

血液ガス所見において PaCO₂ 上昇, 肺機能検査において混合性換気障害を認めた.

修正 Medical Research Council 息切れスケール (mMRC) Grade 4. 呼吸音は正常肺胞呼吸音で, 安静呼吸では左上中下肺野で吸気初期に coarse crackle のみ, 深呼吸では左上中下肺野で吸気初期に coarse crackle, 呼気では一部肺野 (左上中肺野) で wheeze を聴取.

入院時検査所見 (表1): 血液所見は異常所見を認めず, 動脈血ガス分析で PaO₂ 68.8 Torr, PaCO₂ 49.2 Torr と低O₂血症とCO₂の軽度貯留を認めた. 呼吸機能検査では, VC 1.41 L (%VC 51.5%), FEV₁ 0.47 L (%FEV₁ 33.3%)

と高度の混合性換気障害を認め, 気管支拡張薬吸入による1秒量の変動は認めなかった. 拡散能は, 一回換気法における洗い出し量を300 mlに減量して測定したところ, 15.45 ml/min/Torr と正常であった. RV 2.26 L, RV/TLC 60.6%と, 残気量は増加していた. 胸部単純写真は所見に乏しく気腫性変化も認めなかった. 呼気吸気両相 HRCT では, 呼気で増強されるモザイクパターン所見を認め, air trapping の存在が示唆された (図2). また, 比較的中枢の気管支の拡張および気管支壁の軽度肥厚所

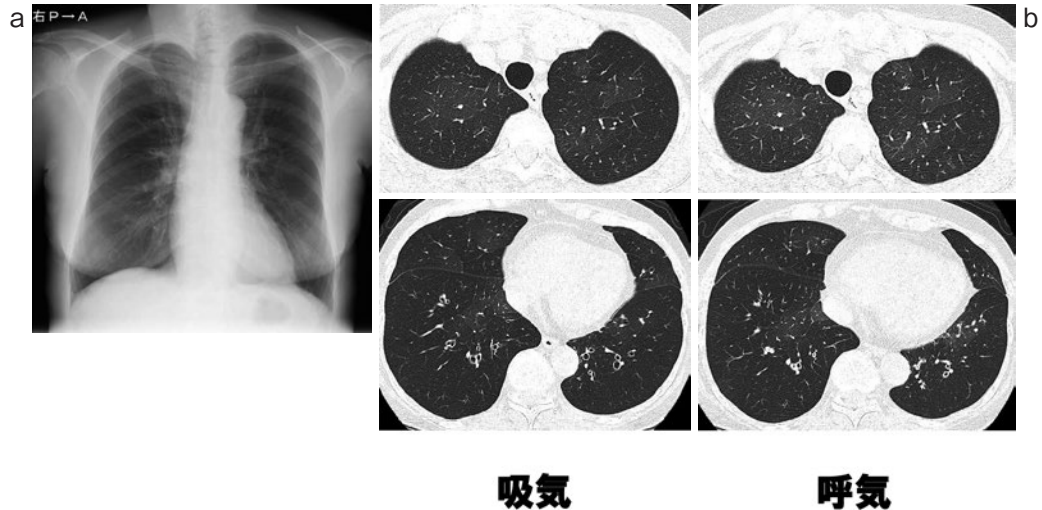


図2 (a) 胸部単純写真. 明らかな気腫性変化は認めない. (b) 胸部 HRCT. 呼気で増強されるモザイクパターン所見, 中枢の気管支拡張所見を認める.

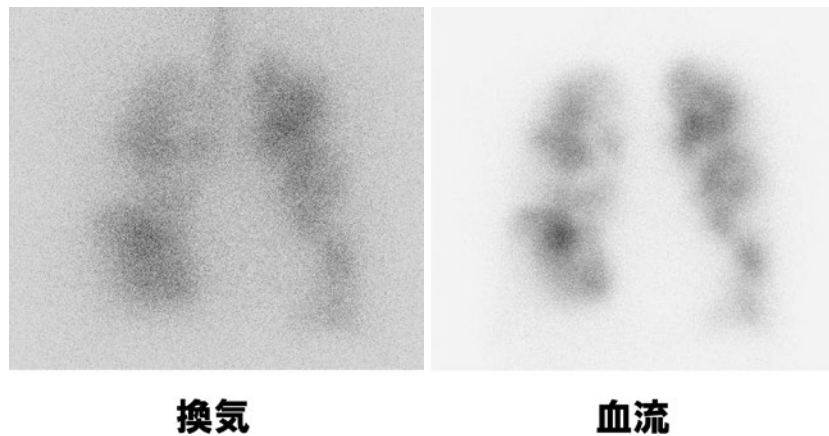


図3 肺換気血流シンチグラフィー. 両肺にびまん性に斑状の集積低下を認めた. 明らかな換気・血流ミスマッチは認めなかった.

見を認めた. 肺換気血流シンチグラフィーでは両肺外側主体に斑状の RI 集積低下を認め, 換気血流不均等は認めなかった (図3).

臨床経過: リモデリングが進んだ気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を考え, budesonide/formoterol 吸入の用量を 320 μ g/9 μ g から 640 μ g/18 μ g に増量したが, 症状や呼吸機能検査所見は改善しなかった. 歩行試験では, 室内気吸入では1分間 45m 歩行で SpO₂ 不変 (SpO₂ 94%) も呼吸困難が強く中止, 1.0L/m 酸素吸入下では 200m まで歩行可能であったが, SpO₂ 低下と頻脈を認めた (SpO₂ 91%, 脈拍数 117/min). 以上の臨床経過や検査所見, 特に HRCT のモザイクパターン所見より閉塞性細気管支炎を考え, 入院1ヶ月後に VATS 下に右肺上葉, 中葉, 下葉のそれぞれから1ヶ所ずつ, 計3ヶ所の肺生検を施行した. 切除標本は hematoxylin-eosin

(HE) 染色に加え, Masson trichrome (MT) 染色, Elastica van Gieson (EVG) 染色を評価した. HE 染色では肺動脈に隣接する細気管支内腔の線維性組織による完全閉塞, EVG 染色では細気管支の気管支粘膜下にコラーゲン沈着, MT 染色では細気管支の絞扼性線維化をそれぞれ認め, 典型的な BO と診断された (図4). 現在は薬物療法と酸素療法を継続しているが, II 型呼吸不全の進行を認め, 非侵襲的陽圧換気呼吸 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) を導入して管理している.

考 察

BO は, 小気管支から細気管支レベルの粘膜下においてリンパ球などの単球性炎症により肉芽や線維化が生じ, 内腔が重度の狭窄や閉塞をきたした結果, 気流制限を生

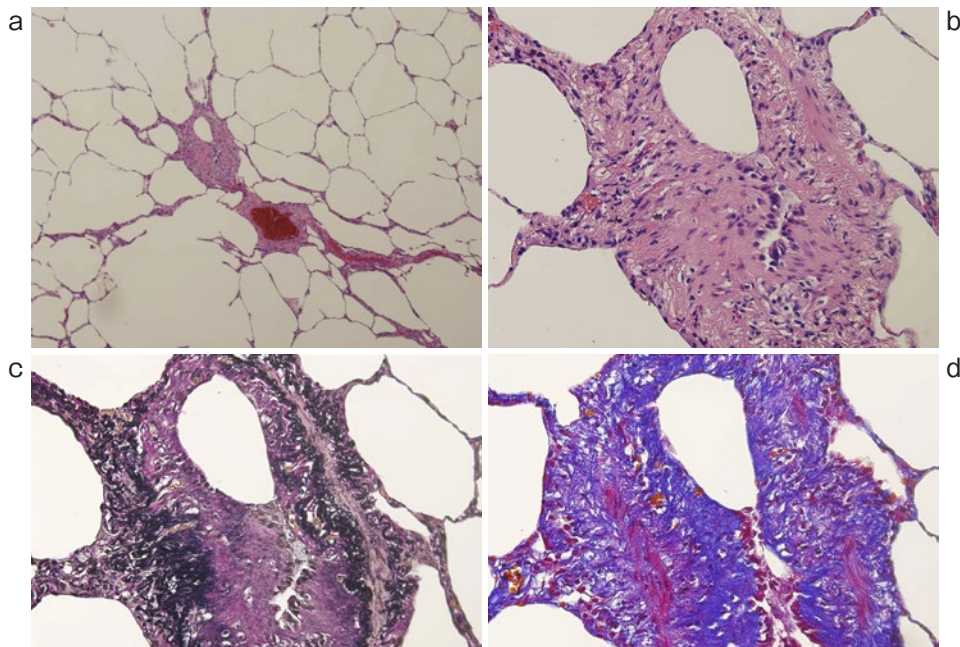


図4 病理所見. Hematoxylin-eosin (HE) 染色では肺泡領域や微小血管はほぼ正常所見を示したが、肺動脈に隣接する細気管支は線維化によって完全閉塞に至っていた (a, b). Elastica van Gieson (EVG) 染色では細気管支の気管支粘膜下にコラーゲン沈着の増加を認め (c), Masson trichrome (MT) 染色では細気管支に絞扼性線維化を認めた (d). [EVG] 黒: 弾性線維, 赤: 膠原線維 (collagen). [MT] 赤: 筋線維, 青: 膠原線維 (collagen).

じる疾患である。発症後は進行性の呼吸困難を呈し、最終的に呼吸不全に至る。従来の報告は、肺移植、心肺移植、骨髄移植やその他の移植合併症として発症した移植関連 (transplant-related) BO がほとんどであり、ごくまれに非移植例が報告されている [非移植関連 (non-transplant-related) BO]¹²⁾。非移植関連 BO は、感染、薬剤、毒物の吸入、自己免疫疾患に関連して生じるとされているが、原因が特定できない例もある。BO の診断は、病歴や経過、身体所見や検査所見をふまえて行われるが、HRCT における呼吸で増強されるモザイク像、すなわち、病変部の過膨張、血流減少を反映した density 低下や気管支拡張所見は、診断に有用とされる³⁾。肺換気血流シンチグラフィー所見としては、斑状の欠損像などが重症度に応じて認められることが報告されている⁴⁾。BO は病変が斑状であったり散在したりしており、診断のためには多くの、そして大きな組織が必要とされる⁵⁾。そのため気管支鏡による経気道生検では診断は難しく、確定診断には外科的肺生検が必須である。移植関連 BO については、1993 年に国際心肺移植学会 (The International Society for Heart & Lung Transplantation: ISHLT) が臨床診断名として閉塞性細気管支炎症候群 (bronchiolitis obliterans syndrome: BOS) を提唱し、組織学的な BO 所見の確認の有無にかかわらず FEV₁ の値を基準に

して診断やステージ分類を行うことを勧めた⁶⁾。肺移植後の BO は、慢性拒絶反応の組織像であり、5 年生存者の 50% 以上が BOS を呈するとされており⁷⁾、予後規定因子となっている。

近年の BOS の研究によると、BOS の病因は複雑で、同種免疫反応、液性免疫や自己免疫反応、内因性免疫細胞の関与、感染や誤嚥といった非免疫学的機序の関与が考えられる⁸⁾。治療としては、各種免疫抑制剤の全身投与、免疫抑制剤の吸入、マクロライド系抗菌薬の内服、発症増悪因子と考えられる気道感染の予防、胃食道逆流に対する外科的対応、たとえば噴門形成術などが行われているが、確立されたものはない⁹⁾。いったん線維化が完成してからは不可逆的で予後不良であり、60 歳以下の場合には肺移植の適応になるため、早期発見、早期治療が望まれる²⁾。

非移植関連 BO の症例報告は限られているが、1990 年代～2000 年代前半で台湾や我が国でみられたアマメシバ (*Sauropus androgynus*) の大量摂取¹⁰⁾、2000 年代前半の北米のポップコーン工場の従業員のバターフレーバー (diacetyl) 吸引¹¹⁾では複数例の発症報告がみられた。非移植関連 BO は、臨床経過や検査所見では慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息との鑑別が困難なことも多く、確定診断には前述したように外科的生検が必要となる。本稿

の報告例は非移植例であり、悪性リンパ腫の化学療法後に発症した症例である。本症例で考えられるBO発症機序について、以下の3点があげられる。

(1) 治療と関係なく悪性リンパ腫に合併したBO：PNPに合併するBO（後述）では悪性リンパ腫の診断に先行して発症している例も散見されたが、それ以外に治療前の報告は認めない。

(2) 悪性リンパ腫の治療歴と関連するBO：悪性リンパ腫の化学療法によるBO発症例として、リツキシマブ、シクロホスファミド、顆粒球刺激因子（granulocyte colony stimulating factor）による化学療法後数週間で呼吸困難をきたし、低酸素血症と重度の閉塞性換気障害からBOが強可疑された例が報告されている¹²⁾。組織所見の確認はされていないが、化学療法によるBO発症を示唆する希少な報告である。リツキシマブの肺合併症としては、従来間質性肺炎、急性呼吸促進症候群、bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia（BOOP）、過敏性肺臓炎などがあげられていた¹³⁾が、我々の報告はリツキシマブの新たな肺合併症としてのBOを示唆する組織的な裏づけとなる可能性がある。

(3) 悪性リンパ腫の治療後に自己免疫様疾患とともに発症したBO：悪性リンパ腫の患者が腫瘍随伴性天疱瘡（paraneoplastic pemphigus：PNP）を呈した後にBOを発症した例が散見される¹⁴⁾。PNPは腫瘍の合併症として自己免疫機序により重篤な皮膚粘膜病変を呈する疾患であり、原疾患としては悪性リンパ腫やCastleman's diseaseといったリンパ増殖性腫瘍が多い¹⁵⁾。PNP患者の約30%にBOが発症することが知られており、背景の腫瘍性疾患の発見に先行して呼吸器症状が出現することもある。我々の症例では皮膚粘膜病変は認めなかったが、不顕性にBO発症に関与する自己免疫機序が起こった可能性も考えられる。

本症例は悪性リンパ腫の化学療法後に、PNP所見を呈さなかった患者でBOをきたしうる可能性を示唆するものであり、今後も同様の症例の蓄積が望まれる。本症例の組織所見では、線維化による閉塞が完成していたが、より前段階で発見できた際は治療選択肢も広がっていた可能性もあり、今後同様の症例の早期発見が課題と思われる。悪性リンパ腫患者の治療経過に呼吸困難症状を呈した場合は、BO発症も念頭に置き、呼吸機能検査のモニタリングや、HRCT検査での評価が重要であると考えられた。またBOを疑った場合は、可能であればVATSなどによる外科的肺生検で早期に診断することが望まれる。

非移植関連のBOとして、悪性リンパ腫の治療後に呼吸困難の進行と、FEV₁、VCの減少を呈し、肺生検でBOと診断した症例を報告した。

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) Laohaburanakit P, et al. Bronchiolitis obliterans. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 25: 259-74.
- 2) Chan A, et al. Bronchiolitis obliterans: an update. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 133-41.
- 3) de Jong PA, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. Thorax 2006; 61: 799-804.
- 4) Shinya T, et al. Assessment of mean transit time in the engrafted lung with 133Xe lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. Ann Nucl Med 2008; 22: 31-9.
- 5) Estenne, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 297-310.
- 6) Cooper JD, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 713-6.
- 7) Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 957-69.
- 8) Todd JL, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. Chest 2011; 140: 502-8.
- 9) Hayes, et al. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. J Cardiothorac Surg 2011; 6: 92.
- 10) Lai RS, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Sauropus androgynus in Taiwan. Lancet 1996; 348: 83-5.
- 11) Kreiss K, et al. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. N Engl J Med 2002; 347: 330-8.
- 12) Shen T, et al. Obliterative bronchiolitis after rituximab administration: a new manifestation of rituximab-associated pulmonary toxicity. Intern Med J 2012; 42: 597-9.
- 13) Barber NA, et al. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. Target Oncol 2011; 6: 235-43.
- 14) Nousari HC, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. N Engl J Med

1999; 340: 1406-10.
15) Anhalt GJ, et al. Paraneoplastic pemphigus. An au-

toimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1729-35.

Abstract

A case of bronchiolitis obliterans diagnosed after chemotherapy for malignant lymphoma

Tomoe Nishihara^a, Katsuyuki Katahira^b, Hiroko Nogami^b,
Naozumi Hashimoto^c and Tomoaki Iwanaga^b

^aDepartment of Psychosomatic Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya University

Bronchiolitis obliterans (BO) is a common sequela of bone marrow, lung, and heart-lung transplantation, but rarely occurs as a complication of certain pulmonary infections, adverse drug reactions, toxic inhalation, or autoimmune disorders (nontransplant-related BO). We describe a 63-year-old female patient who developed progressive obstructive ventilatory impairment and respiratory failure within 5 years after chemotherapy [R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, predonisolone)] for non-Hodgkin's lymphoma. She appeared as a nontransplant patient, but her clinical history and mosaic-perfusion pattern monitored by HRCT suggested the possibility of BO. We conducted open biopsy (video-assisted thoracic surgery) and detected constrictive BO features in the lung tissue: obstruction of the bronchioles because of an ingrowth of the fibroid tissue. She is currently being treated with home-oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation.