

●症 例

HTLV-1 関連気管支肺疾患の長期観察例

橋本健太郎^a 松本 久子^a 黒澤 学^b
 菱澤 方勝^c 高折 晃史^c 平井 豊博^a

要旨：症例は55歳男性。45歳時に慢性気管支炎を指摘され、下気道感染を反復、難治性びまん性汎細気管支炎（DPB）として紹介受診。気管支鏡検査結果と、抗HTLV-1抗体陽性、末梢血ATL細胞出現から慢性型ATLとDPB型HTLV-1関連気管支肺疾患の合併と診断した。慢性型ATLに予後不良因子なく経過観察していたが、63歳時にATLが急性転化し、敗血症併発により永眠された。9年の経過中、顕著な下気道感染はなかったが気管支拡張と閉塞性換気障害が進行し、亡くなる1年前から非侵襲的人工呼吸器を要した。

キーワード：Human T-cell lymphotropic virus type-1（HTLV-1）関連気管支肺疾患（HABA）、
 気管支拡張、閉塞性換気障害
 HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA), Bronchiectasis,
 Obstructive ventilatory defect

緒 言

Human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) は成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) の原因ウイルスとして広く知られている。HTLV-1キャリアにおいて、びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) や特発性間質性肺炎に類似した肺病変を呈することが報告^{1)~5)} され、HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA)⁶⁾ として提唱された。この疾患概念が提唱されて久しいが、その長期観察報告は三木田ら⁷⁾、大滝ら⁸⁾ の報告にとどまり、十分な知見が集約されていない。我々は9年間の経過で、徐々に気管支拡張が進行した慢性型ATL合併のDPB型HABAの1例を経験した。若干の考察を加えここに報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：湿性咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：慢性副鼻腔炎。

生活歴：飲酒歴；ビール大瓶1本/日。喫煙歴；3~4本/日，14年間。職歴；繊維関係に従事。

家族歴：母 詳細不明だが呼吸器疾患あり。本人，両親ともに大阪府出身。

現病歴：20XX-10年頃に検診にて慢性気管支炎を指摘された。20XX-4年より気管支炎・肺炎を繰り返し、20XX-2年より咳嗽・喀痰の増加を認めた。副鼻腔炎に対し手術療法，少量マクロライド療法を行うが改善は乏しく，20XX年8月にマクロライド抵抗性DPBとして当院呼吸器内科に紹介受診した。

初診時身体所見：身長170cm，体重74kg，体温37.3℃，脈拍102回/分，血圧120/80mmHg，呼吸数18回/分。頸部リンパ節腫脹なし。胸部に軽度の丘疹を認める。両側中下肺野にcoarse cracklesを聴取した。心音整，肝脾腫なし。神経学的異常所見なし。口腔乾燥や関節腫脹なし。

初診時画像所見：胸部単純X線撮影，胸部単純CT (Fig. 1) では両側びまん性に小葉中心性粒状影と軽度の気管支拡張像を認めた。

初診時検査所見 (Table 1)：総白血球数は14,800/μLと軽度上昇し，そのうち31%に異型細胞を認めた。抗HTLV-1抗体が640倍と高値で，末梢血DNAサザンブロット法でHTLV-1プロウイルスのモノクローナルな組み込みが認められた。骨髓穿刺では正形成骨髄で，小~中型でクロマチン豊富で切れ込みのある核を有する異型リンパ球を全有核細胞中1.4%に認めた。

臨床経過：末梢血の異型細胞の存在と骨髓所見，抗

連絡先：松本 久子
 〒606-8397 京都府京都市左京区聖護院川原町54

^a 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

^b 同 病理診断科

^c 同 血液・腫瘍内科

(E-mail: hmatsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 29 Nov 2019/Accepted 1 Apr 2020)



Fig. 1 Imaging findings at his first visit. Chest X ray and unenhanced CT show diffuse centrilobular nodules and mild bronchiectasis, findings similarly seen in diffuse panbronchiolitis.

Table 1 Laboratory data on his first visit

Complete blood count		Biochemistry		CRP	0.6 mg/dL
WBC	14,800/ μ L	AST	26 U/L	sIL-2R	1,450 U/mL
Neutrophil	59 %	ALT	24 U/L	Anti HTLV-1 antibody	\times 640
Lymphocyte	8 %	LDH	223 U/L	Cold agglutinin titer	\times 64
Monocyte	2 %	ALP	279 U/L	RF	<10 IU/mL
Malignant	31 %	γ -GTP	241 U/L	Sputum culture	
RBC	4.96×10^6 / μ L	Alb	4.9 g/dL	<i>Haemophilus influenzae</i>	3+
Hb	16.0 g/dL	BUN	12 mg/dL	Arterial blood gas (room air)	
Ht	45.8 %	CRE	0.8 mg/dL	pH	7.43
Plt	25.0×10^4 / μ L	Na	142 mmol/L	PaCO ₂	38.3 Torr
		K	4.5 mmol/L	PaO ₂	84.3 Torr
		Cl	103 mmol/L		
		Ca	9.6 mg/dL		

HTLV-1抗体陽性、サザンプロット法の結果から、慢性型ATLと診断。予後不良因子なく、無治療で経過観察の方針となった。肺病変に対する気管支鏡検査では、気道全体に発赤を認めたが、膿性痰はほとんど認めなかった。右B^{4b}で気管支肺胞洗浄を施行（回収率13mL/75mL）、細胞分画は好中球90.4%、リンパ球5.2%、マクロファージ4.4%であった。CD3、CD4、CD25陽性細胞は約1%とごく少量認めたが、炎症が強く細胞変性があり、反応性ととらえても解釈できる程度であった。右B^{3a}、B^{8a}からの経気管支肺生検組織では、滲出性変化、肺胞壁・肺胞腔内に組織球・リンパ球の浸潤を認めた。リンパ球はCD3陽性細胞が散在性に存在したが、異型性に乏しい小型リンパ球で、気管支周囲を含めてATL細胞の浸潤は明らかではなかった。PAS、Grocott、Ziehl-Neelsen染色はいずれも陰性であった。以上から、本症例の肺病変は、ATL細胞の肺浸潤や、日和見感染による可能性は低く、DPBまたはDPB型のHABA病変と考えられた。未使用であったロキシシロマイシン（roxithromycin：RXM）や去痰

薬を投与し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim：ST合剤）などによる日和見感染の予防治療を行った。経過中、1年に1回程度発熱、膿性痰などの下気道感染症状を認めた際には、レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）、セフカペンピボキシル（cefcapene pivoxil：CFPN-PI）などを投与した。症状コントロールは比較的良好であったが、閉塞性換気障害が進行、呼吸不全を呈したため20XX+4年に在宅酸素療法を導入した（Fig. 2）。20XX+6年頃から、下気道感染の予防として近医にてセフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）2gの点滴が2～3日に1回の頻度で実施されていた。20XX+8年にはⅡ型呼吸不全が出現（Fig. 2）してきたため、非侵襲的人工呼吸器を導入した。この頃まで末梢血異型細胞は30～50%を推移し、LDH値などは横ばいを保っており、慢性型ATLの経過をたどっていたが、20XX+8年8月にATLが急性転化し、エトポシド（etoposide：VP-16）による化学療法が開始された。しかし翌年1月にATLはコントロール不良となり、*Escherichia*

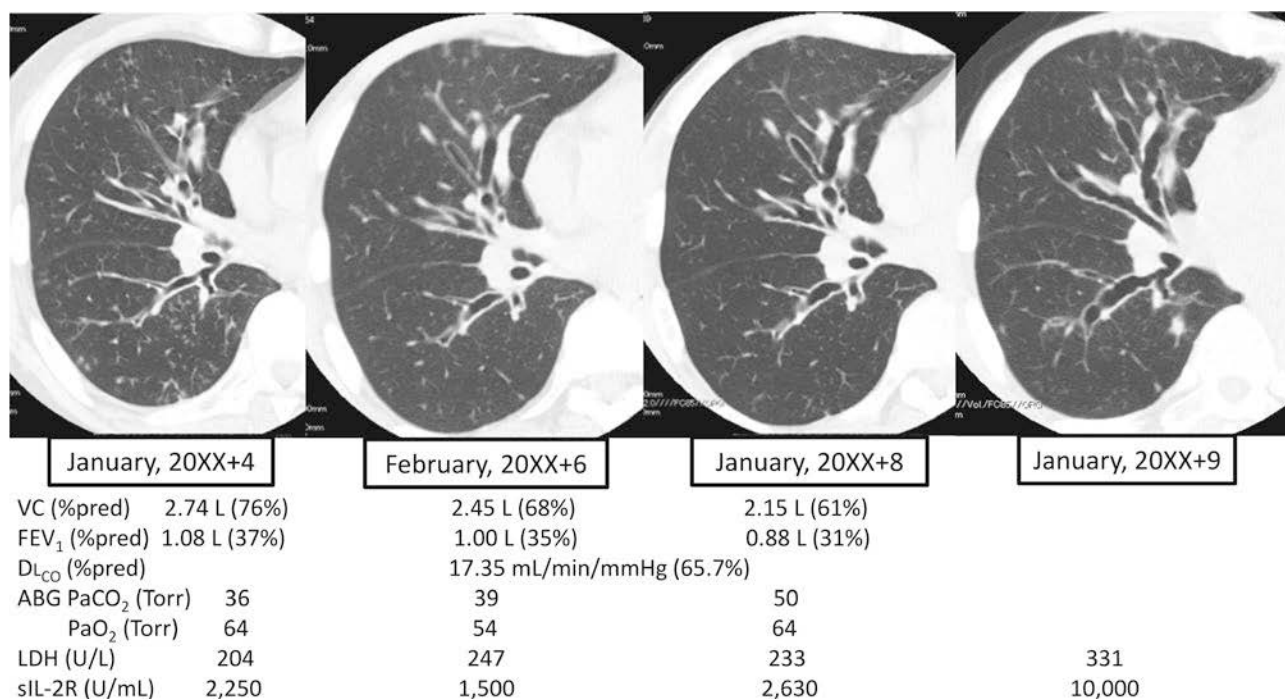


Fig. 2 Clinical course. Chest CT findings obtained at 20XX+4, 20XX+6, 20XX+8 and 20XX+9 show development of bronchiectasis and decrease in lung density, suggesting the presence of air trapping. Bilateral diffuse centrilobular nodules tend to decrease from 20XX+6. During the follow-up, no apparent infiltrates appeared. Changes in pulmonary function, arterial blood gas analysis, and serum LDH and IL-2R levels are also shown.

*coli*による敗血症を合併し、同月永眠された。経過中の胸部CT所見では、気管支拡張・air trappingは初診時から一貫して進行していったが、小葉中心性粒状影は、20XX+6年頃からはむしろ消失傾向であった (Fig. 2)。Ogumaらの方法⁹⁾で定量的にCT所見を評価すると、20XX+6年から20XX+8年にかけて気道内腔の拡大 (右B²: 24.01 mm²から29.64 mm²)、平均肺野濃度の低下 (-870.6 HUから-905.3 HU) が確認された。急性転化後も、画像パターンに大きな変化はみられなかった。また経過中、上顎洞炎や滲出性中耳炎も併発したが、年に1~2回施行していた喀痰培養検査では、初診時の検体から*Haemophilus influenzae*、20XX+1年2月の検体から2週培養で*Mycobacterium avium* complex、20XX+8年1~4月に*Streptococcus pneumoniae*が各々一度ずつ検出された以外は、他の有意な菌は検出されなかった。

剖検肺所見：遺族の同意を得て、剖検を施行した。剖検肺には、びまん性に好中球浸潤を伴う顕著な炎症所見と、細気管支領域へのリンパ球の浸潤、泡沫細胞の集簇がみられた (Fig. 3)。明らかなATL細胞浸潤は剖検肺でも確認されなかった。

考 察

ATLの病状推移とほぼ並行して閉塞性換気障害が進行

した点、剖検肺所見でDPB様病変が示唆された点から、DPB型HABAと考えられる症例について、約9年間の画像所見を含めた経過を報告した。一般的にHABAはHTLV-1キャリア、あるいはくすぶり型ATLの患者で発症するとされ、肺実質にATL細胞の浸潤はみられないものの、近年では気道・肺実質におけるHTLV-1感染細胞の存在が示唆¹⁰⁾され、慢性炎症の惹起¹¹⁾に寄与するとされる。本症例は当院初診時にすでに慢性型ATLを発症していた点が、HABAとしては非典型的だが、経過中肺内にATL細胞の浸潤は確認されず、肺病変はDPB型HABAと解釈して矛盾しない。

DPB型HABAの長期予後に関する報告は少ない⁷⁾⁸⁾が、シェーグレン症候群を合併した8年間の観察例⁷⁾では、マクロライド使用下で気管支壁肥厚や小葉中心性粒状影は軽減した一方で、経過中画像上mosaic patternが顕在化した。本症例でも9年間の経過で小葉中心性粒状影はむしろ軽減した一方で、肺野濃度は低下し閉塞性換気障害が進行した。なお本症例では抗SS-A/SS-B抗体は未測定で、シェーグレン症候群の合併について正確な評価はできていないが、合併を示唆する身体所見はなかった。また、20XX+8年にII型呼吸不全が出現し、ATLが急性転化した点からは閉塞性換気障害の進行とATLの病状はほぼ並行して推移したと考えられる。一方で気管支拡張

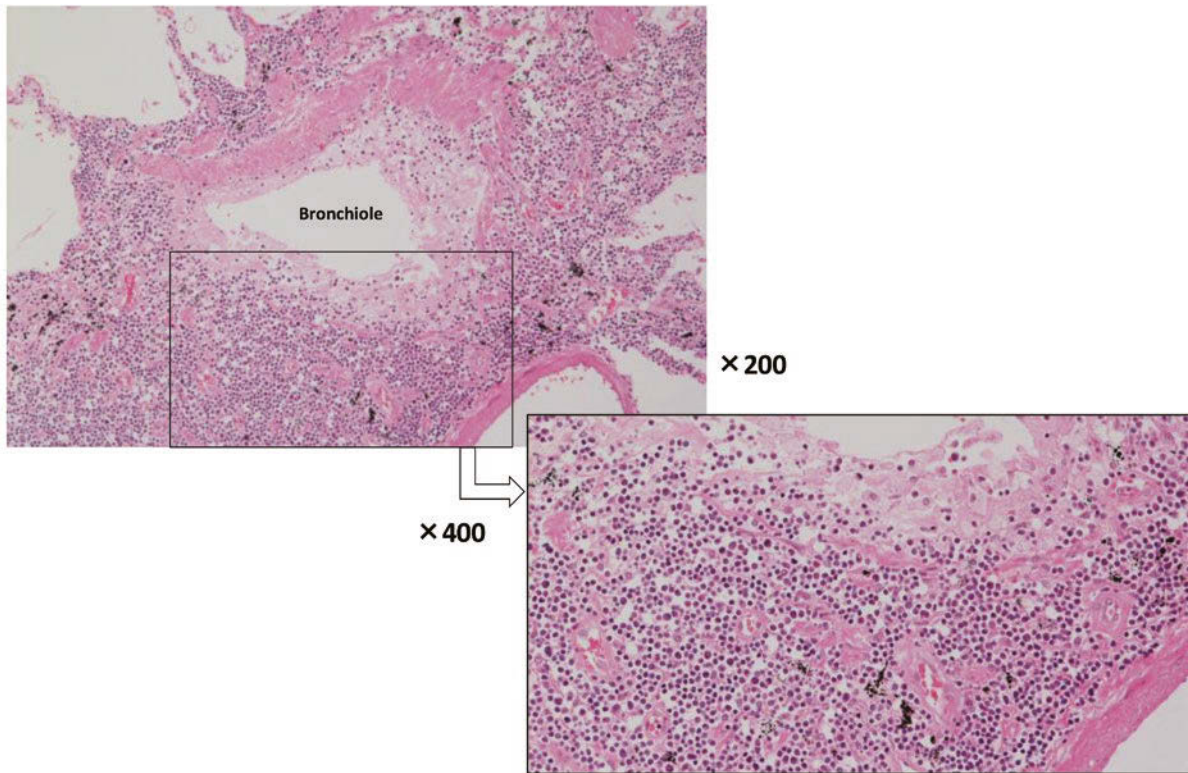


Fig. 3 Microscopic view of an autopsy specimen. It shows diffuse infiltration of neutrophils and lymphocytes around a bronchiole and intraluminal accumulation of foamy macrophages [hematoxylin eosin (HE) stain].

や換気障害は約8年間で進行したのに対して、ATLは比較的安定して慢性型の経過を呈していた。その詳細な機序は不明であるが、本症例の剖検肺では細気管支領域へのリンパ球の浸潤、泡沫細胞の集簇がみられており、細気管支領域において前述したHABAで想定される炎症が持続し、閉塞性換気障害の進行をきたした可能性が推察される。また本症例では20XX+6年頃から近医にて間歇的にCTRXが投与されていたためか下気道感染のエピソードは少なく、緑膿菌も検出されていなかった。しかし気管支拡張は顕著に進行していた。反復性の細菌感染、特に緑膿菌感染は気管支拡張症例での呼吸機能の悪化、気管支拡張の進展に寄与することが知られている¹²⁾。本症例で感染コントロールが比較的良好であったにもかかわらず顕著に気管支拡張が進行した機序は不明であるが、細気管支領域の病変に起因した非感染性機序の存在も否定できない。細気管支炎と気管支拡張、閉塞性換気障害との関連について、HABAにとどまらず、今後症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は、第83回日本呼吸器学会近畿地方会（2014年6月、姫路）にて発表した。

謝辞：非侵襲的人工呼吸管理にご尽力いただいた現国立病院機構南京都病院院長 坪井知正先生、気道の画像解析にご協力いただいた京都大学呼吸器内科 古郷摩利子先生、小熊

毅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申告なし。

引用文献

- 1) Sugimoto M, et al. Chronic bronchioloalveolitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 98-102.
- 2) Yoshioka R, et al. Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; 55: 2491-4.
- 3) 牧野虎彦, 他. 成人T細胞白血病 (ATL) における胸部X線像の検討. *日血会誌* 1987; 50: 1338-46.
- 4) Nomura K, et al. Clinical features of adult T-cell leukemia in Kagoshima, the southernmost district in Japan — comparison with T-cell lymphoma. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1981; 44: 1444-57.
- 5) Tamura K, et al. Pulmonary manifestations in adult T-cell leukemia at the time of diagnosis. *Respiration* 1993; 60: 115-9.
- 6) 木村郁郎. HABA (HTLV-I associated bronchioloalveolar disorder). *Med Immunol* 1989; 18: 769-75.

- 7) 三木田 馨, 他. 8年間の経過で air trapping の進行を認めた HTLV-1 関連気道病変の 1 例. 日呼吸会誌 2008 ; 46 : 1055-8.
- 8) 大滝美浩, 他. 当院における HTLV-1 陽性 DPB 症例の予後. Ther Res 1999 ; 20 : 1539-41.
- 9) Oguma T, et al. Limitations of airway dimension measurement on images obtained using multi-detector row computed tomography. PLoS One 2013; 8: e76381.
- 10) 緒方彩子, 他. 診断に BAL が有用と考えられたくすり型成人 T 細胞白血病合併間質性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2010 ; 48 : 293-7.
- 11) Satou Y, et al. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in virus-infected individuals. Retrovirology 2012; 9: 46.
- 12) Evans SA, et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur Respir J 1996; 9: 1601-4.

Abstract

A case of diffuse panbronchiolitis-type HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder, followed up over 9 years

Kentaro Hashimoto^a, Hisako Matsumoto^a, Manabu Kurosawa^b, Masakatsu Hishizawa^c, Akifumi Takaori^c and Toyohiro Hirai^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital

^bDepartment of Pathology, Kyoto University Hospital

^cDepartment of Hematology and Oncology, Kyoto University Hospital

Few cases of diffuse panbronchiolitis (DPB)-type HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA) have been reported for its long-term outcome. Here we present a case of a 55-year-old man with HABA, followed up over 9 years. He developed chronic bronchitis at 45 years old, and suffered from recurrent respiratory infections thereafter. At the age of 55, he was referred to our hospital due to DPB refractory to macrolide treatment. His HTLV-1 antibody test was positive and 31% of white blood cells were adult T-cell leukemia (ATL) cells. Transbronchial lung biopsy showed no infiltration of ATL cells. Based on these findings, a diagnosis of DPB-type HABA with chronic ATL was made. He had no poor prognostic factors. After 8 years' careful follow-up, he showed acute conversion from chronic ATL and despite aggressive treatment, he died of sepsis at 63 years old. During the follow-up, centrilobular nodules on chest computed tomography were attenuated but bronchiectasis developed gradually, although he rarely experienced episodes of severe lower respiratory infection. Concurrently, severe airflow limitation with air trapping developed and non-invasive positive pressure ventilation was introduced 1 year before his death.