

症 例

発熱と肺浸潤影が繰り返し認められた骨髄 異形成症候群関連肺病変の 1 例

三戸 克彦 山上由理子 山形 英司 山崎 透
平松 和史 永井 寛之 那須 勝

要旨：症例は 69 歳，女性．骨髄異形成症候群の経過中に，繰り返し発熱と肺浸潤影を主訴に入院となった．入院 7 日目より発熱，咳嗽が出現し，白血球数の増加と CRP の上昇が認められた．胸部 X 線写真で，右中肺野と下肺野に浸潤影が出現した．抗菌薬の投与を行ったが改善なく，気管支鏡検査を施行した．気管支肺胞洗浄（BAL）液では，総細胞数は $2.76 \times 10^5/\text{ml}$ と増加し，細胞分画ではリンパ球 43%，好中球 8% と増加していた．経気管支肺生検では，気管支上皮下に壊死を伴った好中球の集簇を認め，好中球とリンパ球浸潤による肺胞壁の肥厚が認められた．気管支肺胞洗浄液，喀痰，血液，尿，骨髄の一般細菌，抗酸菌，真菌培養は陰性であった．骨髄異形成症候群に関連した間質への好中球浸潤による肺病変と診断し，副腎皮質ステロイド薬投与による治療を行い，軽快した．

キーワード：骨髄異形成症候群，肺病変，好中球浸潤，スウィート症候群

Myelodysplastic syndrome, Pulmonary manifestation, Infiltration of neutrophils, Sweet's syndrome

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) は，血液幹細胞のクローナルな異常により血球の異形成性と，造血障害を呈する前白血病状態である．MDS は顆粒球系，赤芽球系，巨核球系の 3 系統の血球に形態異常がみられるが，機能的異常が顆粒球にも見られる¹⁾．また好中球の量的・質的異常や免疫異常があるため，日和見感染症を起こしやすく，肺炎などの肺病変を来しやすい．

今回我々は MDS の経過中に発熱を繰り返し，気管支上皮と肺胞壁に好中球の浸潤が認められた肺病変の 1 例を経験したので，若干の文献的考察を含めて報告する．

症 例

症例：69 歳，女性．

主訴：発熱・食欲不振．

既往歴：30 歳，卵巣嚢腫手術，58 歳，左足底部悪性黒色腫手術，その後 5 年間インターフェロン (IFN) 局注と化学療法施行，60 歳，右化膿性膝関節炎

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし．

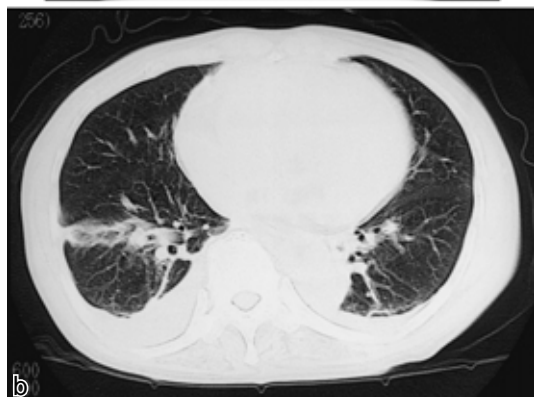
現病歴：1999 年 7 月下旬より 37 台の微熱を認めるも放置していた．8 月より 38 台の発熱，全身倦怠感が出現したため 9 月近医に入院した．このときの血液学検査で貧血が認められ，骨髄穿刺で MDS (refractory anemia; RA) と診断された．抗菌薬の投与にて一時解熱したが，その後も発熱を繰り返し，11 月下旬に発熱とともに胸部 X 線写真にて両下肺野浸潤影及び両側胸水が認められた．抗菌薬， γ グロブリン，フィルグラスチム (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF 製剤) 投与により一時改善したが，12 月 1 日より再度発熱が出現したため，精査加療目的にて 12 月 7 日当科に転院となった．

入院時現症：身長 155 cm，体重 43 kg，体温 36.8℃，血圧 110/66 mmHg，眼瞼結膜に貧血が認められ，眼球結膜に黄染はなかった．胸部：呼吸音は異常なく，心音は収縮期駆出性雑音 (Levine II/VI) を聴取した．収縮期駆出性雑音は胸骨右縁第 3~4 肋間を最強点とし，頸部への放散は認められなかった．腹部：肝脾腫はなく，臍下部正中と左鼠径部から下腿にかけて手術痕が認められた．表在リンパ節は触知しなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：貧血と血小板減少があり，白血球分画では骨髄球と後骨髄球の出現が認められた．凝固では PT 延長，AT-III の低下，FDP-E，Fibrinogen の上昇があり，DIC スコアは 3 点であった．生化学検査では ESR，LDH，CRP， γ グロブリンの上昇が認

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Arterial blood gas (Room air)	
WBC	5,050 / μ l	TP	5.93 g/dl	pH	7.477
Myelo	14%	Alb	48.8%	PaCO ₂	34.1 mmHg
Meta	10%	1	5.2%	PaO ₂	77.0 mmHg
Stab	12%	2	9.0%	HCO ₃	25.2 mmol/l
Seg	16%		9.0%	Pulmonary function test	
Lymp	38%		28.0%	1 . Spirogram	
Mono	9%	T-Bil	1.05 mg/dl	VC	2.54 L
Aty-Lymp	1%	GOT	20.2 IU/l	%VC	111.4%
RBC	206 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	16.5 IU/l	FEV _{1.0}	1.90 L
Hb	6.8 g/dl	ALP	175 IU/l	FEV _{1.0} %	77.2%
Hct	20.6%	LDH	651 IU/l	2 . Lung volumes	
Reticulocyte	1.8%	BUN	26.8 mg/dl	TLC	4.51 L
PLT	5.1 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.44 mg/dl	FRC	2.79 L
Coagulation		Na	138.9 mEq/l	RV	1.84 L
PT	65.2%	K	3.96 mEq/l	RV/TLC	40.8%
APTT	100.9%	Cl	101.6 mEq/l	3 . Pulmonary diffusion capacity	
Fibrinogen	768 mg/dl	Fe	109 μ g/dl	DLco	8.99 ml/min/mmHg
A-T-III	56.9%	Ferritin	460 ng/ml	%DLco	66.2%
FDP-E	768 ng/ml	EPO	164 mU/ml	DLco/VA	2.44 ml/min/mmHg/L
Bone marrow aspiration		HT(2-1)	242 mg/dl	corrected DLco	18.98 ml/min/mmHg
NCC	21.6 \times 10 ⁴ / μ l	Serology		Bronchoalveolar lavage	
MgK	60 / μ l	CRP	8.93 mg/dl	Total cell count	2.76 \times 10 ⁵ /ml
M/E	1.56	RA	(-)	Macrophage	49%
Blast	4.0%	ANA	< 20	Lymp	43%
Karyotype		-D-glucan	0.3 pg/ml	Neut	8%
45 ,XX , - 7 (6/20)		P-ANCA	< 10 EU	CD4/8 ratio	0.44
46 ,idem , + 8 ,de(13)(q)(3/20)		C-ANCA	< 10 EU		
46 ,XX(11/20)		KL-6	165 U/ml		



められた。骨髓検査で芽球は4%であり、3系統に dysplasia がみられ、FAB 白血病分類委員会の RA に一致する所見であった。染色体では7 monosomy, 8 trisomy が認められた。血液ガス分析で軽度の低酸素血症と肺機能検査では拡散能の障害が認められた。

前医の胸部 X 線写真, CT 写真 (Fig. 1a, b) では、両下肺野の気管支血管束に沿った不整な浸潤影と両側胸水が認められた。

入院時の胸部 X 線写真, CT 写真 (Fig. 2a, b) では、両下肺野の気管支血管束に沿った浸潤影と胸水は消失していた。

発熱時 (入院後 10 日目) 胸部 X 線写真 (Fig. 3a) では、右中肺野と下肺野に不整な浸潤影が出現しており、CT 写真 (Fig. 3b) では、両下肺野の気管支血管束に沿っ

Fig. 1a, b Chest radiograph (a) and computed tomography scan (b) taken 2 weeks before admission, showing irregular infiltrations throughout the bronchovascular bundle in the lower lung fields with bilateral pleural effusions.

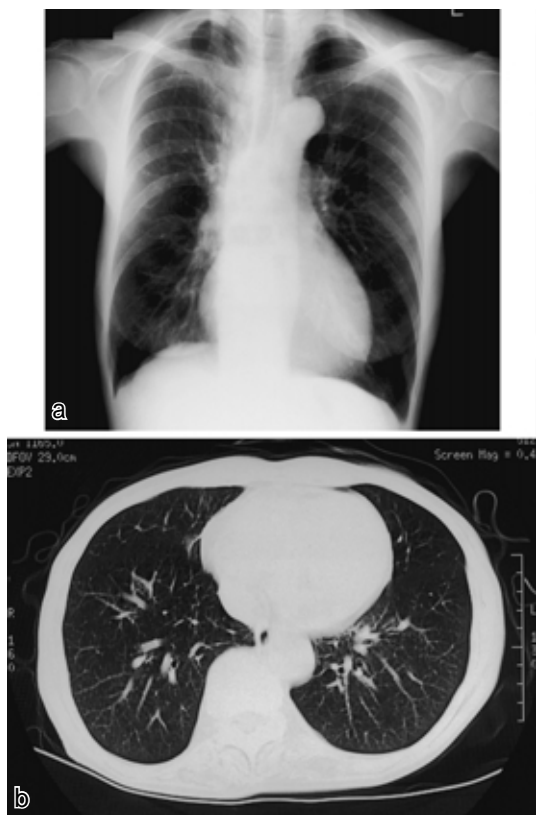


Fig. 2a, b Chest radiograph (a) and computed tomography scan (b) taken on admission, and showing irregular infiltrations throughout the bronchovascular bundle in the lower lung fields with bilateral pleural effusions.

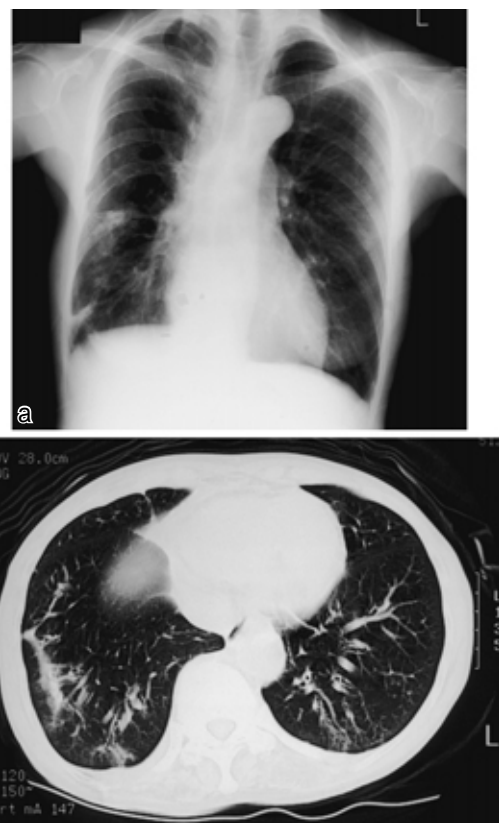


Fig. 3 (a) Chest radiograph taken on tenth hospital day during an attack of fever, showing irregular infiltration shadows in the right middle and lower lung fields. (b) Chest computed tomography scan taken on tenth hospital day, showing irregular infiltrations throughout the bronchovascular bundle and subpleural lines in the lower lung fields, with right pleural effusion.

た不整な浸潤影と右胸水や胸膜に沿った線状影も認められた。

臨床経過 (Fig. 4): 入院時発熱は認められず, 前医の胸部 X 線写真, CT 写真でみられた両下肺野の気管支血管束に沿った浸潤影と胸水は消失しており, 経過観察を行った。入院 7 日目より 39 を越える発熱, 咳嗽が出現し, 白血球数の増加と CRP の上昇を認め, 胸部 X 線写真で, 右中肺野と下肺野に浸潤影が出現していた。抗菌薬の投与を行ったが改善なく, 気管支鏡検査を施行した。右 B⁴ からの気管支肺胞洗浄 (BAL) 液では, 総細胞数は $2.76 \times 10^5/\text{ml}$ と増加し, 細胞分画ではリンパ球 43%, 好中球 8% と増加しており, CD 4/8 比は 0.44 と低下していた。BAL 液の一般細菌, 抗酸菌培養陰性, *Pneumocystis carinii* と Cytomegalovirus の PCR は陰性であった。経気管支肺生検 (TBLB); 右 B^{4a}, B^{8b} から施行した TBLB (Fig. 5a, b, c) では, 気管支上皮下に壊死を伴った好中球の集簇を認め, 肺胞壁の肥厚と好中球とリンパ球浸潤による胞隔炎が認められた。肉芽腫や血管炎の所見は認められなかった。同時期に行った喀

痰, 血液, 尿, 骨髄の培養はすべて陰性であり, 血清マイコプラズマ抗体, オーム病クラミジア抗体, クラミジア・ニューモニエ抗体はペア血清で測定したが, 優位な上昇は認められなかった。尿中レジオネラ抗原も陰性であった。16 日目より発熱はみられなくなり, 胸部 X 線写真の陰影は徐々に消失した。その後 2000 年 1 月下旬より, 発熱が再度出現した。抗菌薬を投与したが無効であり, 副腎皮質ステロイド薬投与により発熱は改善した。副腎皮質ステロイド薬はコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム (ソル・メドロール) 125 mg を 3 日間, その後プレドニゾン (プレドニン) 30 mg を 10 日間, 20 mg を 7 日間, 15 mg を 10 日間投与し前医へ転院となった。臨床経過からは, 感染症による発熱ではなく, MDS に関連した好中球が肺間質に浸潤することにより, 発熱を繰り返したものと考えられた。

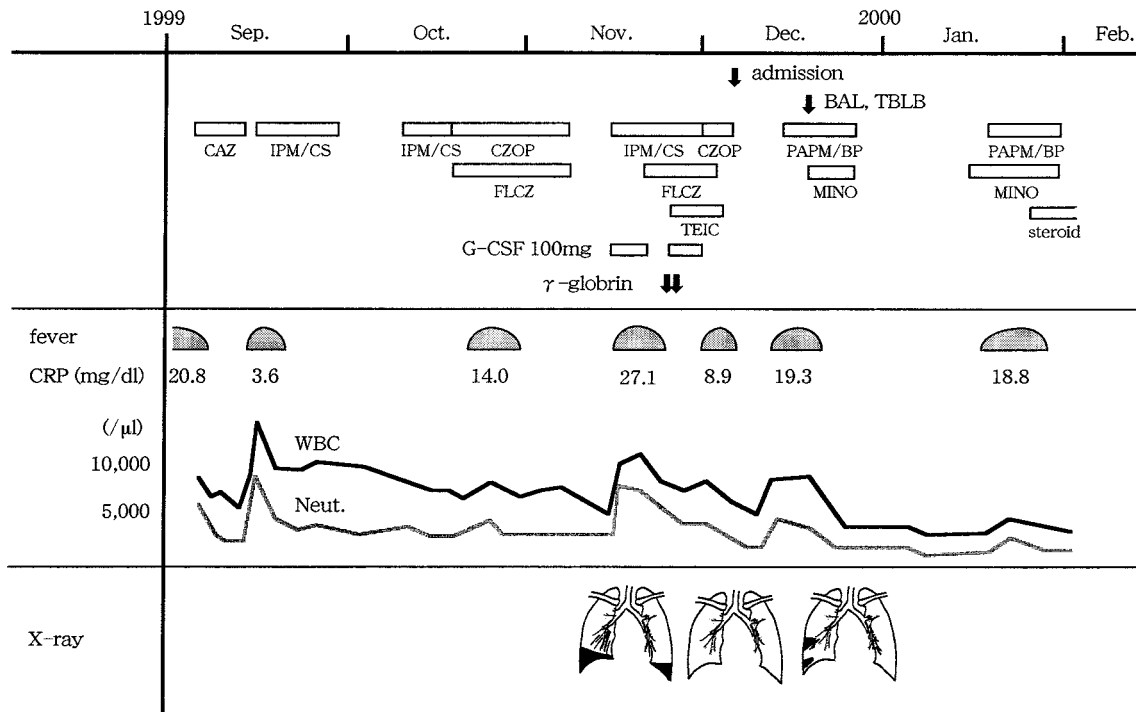


Fig. 4 Clinical course

Table 2 Reports of MDS with pulmonary involvement documented by lung biopsy

Case	Age/Sex	Karyotypic analysis	Lung lesion	Skin lesion	Therapy	Efficacy of therapy	Recurrence
1 ⁶⁾	58/M	N.D.	BOOP and focal collections of alveolar neutrophils	-	steroid	+	-
2 ⁷⁾	60/M	N.D.	intra-alveolar neutrophils infiltrate and minimal fibrosis	Sweet & synd.	steroid, anti-leukemic drugs	+	+
3 ⁸⁾	54/F	N.D.	interstitial and alveolar exudate of neutrophils	Sweet & synd.	steroid	+	+
4 ⁹⁾	54/M	46,XY,-18 del(18)(1:18)(q11;p11),20q-	interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils	Sweet & synd.	steroid	+	+
5 ¹⁰⁾	59/M	46,XY(1:20),46,XY,20q-(19/20)	alveolitis with infiltration of lymphocytes and micromegakaryocytes		steroid	+	+
6 ¹¹⁾	65/M	N.D.	organizing pneumonia with plasma cells		supportive treatment		+
7 ¹²⁾	51/M	N.D.	desquamative interstitial pneumonia	drug reaction	steroid	+	+
8*	69/F	45,XX,-7(6/20),46,idem,+8del(13)(q)(3/20),46,XX(11:20)	bronchitis and interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils		steroid	+	+

* present case N.D.: not done

考 察

MDSにおける肺合併症としては、①細菌性肺炎や真菌性肺炎などの感染症²⁾、②肺胞蛋白症³⁾、③肺血栓塞栓症⁴⁾、④肺胞内出血⁵⁾、⑤Bronchiolitis obliterans⁶⁾、など病態が多様であり、診断に苦慮することがある。本症例では、発熱と肺浸潤影が繰り返し認められたため、肺感染症や Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

(BOOP)を疑い検査を行った。BAL液、喀痰、血液、尿、骨髓の培養はすべて陰性であり、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎の抗体価、レジオネラ尿中抗原の上昇はみられず、経過中に抗菌薬投与にも関わらず発熱が認められた時期もあり、感染症は否定的と考えられた。TBLBによる組織では、気管支上皮下に壊死を伴った好中球の集簇を認め、肺胞壁の肥厚と好中球とリンパ球浸潤による胞隔炎が認められ、BOOPの所見はなく、MDS

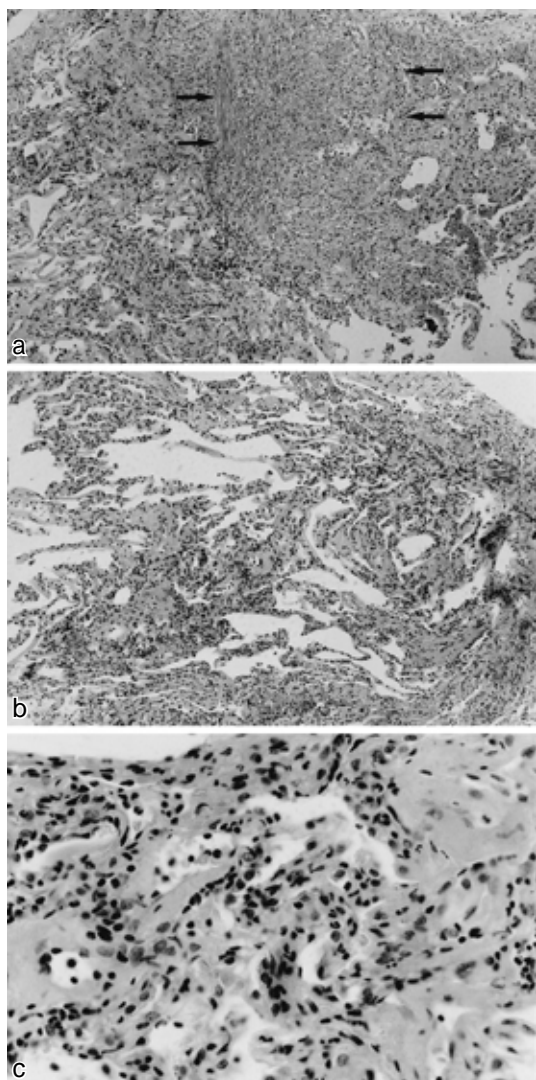


Fig. 5 Histologic appearance of transbronchial lung biopsy specimen. Infiltration of numerous neutrophils with necrosis (arrow) was observed under the bronchial epithelium (a, H.E. stain x 40) Edematous septa were infiltrated with numerous neutrophils and lymphocytes, but no granulomas or vasculitis was seen (b, H.E. stain x 100 ; c, x 400)

に関連した間質への好中球浸潤による肺病変と診断した。

MDSに関連すると考えられる間質性肺炎で、病理組織学的検索が行われた報告は、我々が検索した範囲では現在まで7例^{6)~12)}認められ (Table 2), 男性6例, 女性1例であり, 染色体異常は2例にみられた。肺の病理組織学的検査は, 3例に間質及び肺胞腔内に好中球浸潤が認められ, 1例でBOOPに好中球の集簇を伴っていた。また4例に皮膚病変を伴っており, 3例が Sweet's syndromeであった。Sweet's syndromeの3例の肺病変はすべて neutrophilic alveolitis であり, 皮膚病変と肺病変

の組織学的な類似性が認められ, Sweet's syndromeに関連した肺病変と考えられている。治療はいずれも抗菌薬が無効であり, 副腎皮質ステロイド薬が7例中6例に著効するが, 7例中6例に再発を繰り返している。

Sweet's syndromeは, 1964年に, 臨床的に発熱, 有痛性紅斑ないし結節, 末梢白血球増加を認め, 病理組織学的に真皮に緻密な好中球浸潤を伴う症例を acute febrile neutrophilic dermatosisとして報告した疾患であり¹³⁾, 病因は不明である。Sweet's syndromeの10~15%に悪性腫瘍を合併し, うち85%はMDSなどの血液系疾患であり¹⁴⁾, 抗菌薬は無効であり, 副腎皮質ステロイド薬が著効するが, 再発を繰り返す。本症例は皮膚病変を伴っていないが, 臨床的に発熱, 末梢白血球増加を認め, 病理組織学的に気管支上皮下と肺胞壁などの肺間質に好中球浸潤を伴い, 抗菌薬は無効であり, 副腎皮質ステロイド薬が著効したことや再発を繰り返すなど Sweet's syndromeと類似する点が多い。また今後, 有痛性紅斑等の皮膚病変が出現してくる可能性もあると考えられた。

MDSに合併する肺病変の成因については, superoxide ($O_2^{\cdot -}$)産生能の亢進⁹⁾¹⁰⁾や免疫学的異常¹⁵⁾が報告されているが, 定説はない。本症例においては γ グロブリンの上昇は認められたが, 好中球の貪食能と殺菌能は正常範囲内であり, superoxide ($O_2^{\cdot -}$)産生能については検索できておらず成因については不明であったが, MDSによる何らかの好中球異常が生じ, Sweet's syndromeと同様の好中球浸潤が肺間質に生じているのではないかと推測された。

MDSでは様々な肺合併症を併発しやすいが, 抗菌薬が無効な陰影や感染症が否定された場合は, 本症例のような肺間質への好中球浸潤による肺病変やBOOP等を疑い, 副腎皮質ステロイド薬による治療を考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Jacobs A : Myelodysplastic syndromes : pathogenesis, functional abnormalities, and clinical implications. J Clin Pathol 1985 ; 38 : 1201 - 1217.
- 2) Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al : Infection in the myelodysplastic syndromes. Am J Med 1991 ; 90 : 338 - 344.
- 3) 中田圭造, 田村隆志, 相川敬子, 他 : 肺胞蛋白症を合併した骨髄異形成症候群の1例。日内会誌 1991 ; 80 : 106 - 107.
- 4) 新井 望, 中田正幸, 森下 健, 他 : 骨髄異形成症候群の経過中に肺血栓栓症を合併した1例。日胸疾会誌 1992 ; 30 : 468 - 471.

- 5) Kahn FW, Jones JM, England DM : Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 155 - 160.
- 6) Tenholder MF, Becker GL, Cervoni MI : The myelodysplastic syndrome and bronchiolitis obliterans. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 714 - 715.
- 7) Lazarus AA, McMillan M, Miramadi A : Pulmonary involvement in Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) Preleukemic and leukemic phases of acute myelogenous leukemia. *Chest* 1986 ; 90 : 922 - 924.
- 8) Takimoto CH, Warnock M, Golden JA : Sweet's syndrome with lung involvement. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143 : 177 - 179.
- 9) Komiya I, Tanoue K, Kakinuma K, et al : Superoxide anion hyperproduction by neutrophils in a case of myelodysplastic syndrome. Association with Sweet's syndrome and interstitial pneumonia. *Cancer* 1991 ; 67 : 2337 - 2341.
- 10) Tamaki Y, Seyama K, Takahashi H, et al : Progressive interstitial pneumonia associated with myelodysplastic syndrome : implication of superoxide hyperproduction by neutrophils. *Respirology* 1997 ; 2 : 295 - 298.
- 11) Drent M, Peters FP, Jacobs JA, et al : Pulmonary infiltration associated with myelodysplasia. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 905 - 909.
- 12) Robert ES, Eugene JM, Sally HE : Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. A 51-year-old man with myelodysplasia and a pulmonary infiltrate. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 453 - 461.
- 13) Sweet RD : An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964 ; 76 : 349 - 356.
- 14) Cohen PR, Kurzrock R : Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987 ; 82 : 1220 - 1226.
- 15) Matsushima T, Murakami H, Kim K, et al : Steroid-responsive pulmonary disorders associated with myelodysplastic syndromes with der (1q ; 7p) chromosomal abnormality. *Am J Hematol* 1995 ; 50 : 110 - 115.

Abstract

A Case of Pulmonary Manifestation Associated with Myelodysplastic Syndrome

Katsuhiko Mito, Yuriiko Yamakami, Eiji Yamagata, Toru Yamasaki,
Kazufumi Hiramatsu, Hiroyuki Nagai and Masaru Nasu

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, Hasama-machi, Oita, 879 5593, Japan

A 69-year-old woman with myelodysplastic syndrome (MDS) was admitted to our hospital because of recurrent fever and pulmonary infiltration shadows. On the seventh day of hospitalization, she had an attack of high fever and cough and laboratory tests revealed an elevated leukocyte count and elevated serum C-reactive protein. Chest radiographs showed infiltration shadows in the right middle and lower lung fields. Because a diagnosis of bacterial pneumonia was initially suggested, she was treated with antibiotics. However, the infiltration shadows on the chest radiograph had not improve, so bronchofiberscopy was performed. Analysis of fluid obtained by bronchoalveolar lavage (BAL) showed an increase in the total cell count, predominantly in lymphocytes and neutrophils. A transbronchial biopsy specimen showed infiltration of numerous neutrophils with necrosis under the bronchial epithelium, and edematous septa were infiltrated with numerous neutrophils and lymphocytes. BAL, blood, urine, bone marrow, and sputum cultures were all free of bacteria, mycobacteria and fungi. Interstitial infiltration by numbers of neutrophils associated with MDS was diagnosed and steroid treatment was performed.