

症 例

骨髓異形成症候群の経過中に器質化肺炎に伴う浸潤影が出現した 1 例

島貫 由理 鈴木 勉 高橋 和久 福地義之助

要旨：症例は 53 歳男性。近医で末梢血中の異型細胞を指摘され当院紹介，骨髓検査で骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome ; MDS) と診断された。平成 15 年 1 月より，乾性咳嗽，37～38 度の発熱が出現し，胸部 X 線と胸部 CT で両下肺野に浸潤影を認めたため精査目的で入院となる。感染症，自己免疫疾患，血管炎，腫瘍性病変は否定的であった。右 S¹⁰ より経気管支肺生検を施行し，組織学的に気腔の一部に器質化が散見されたことから MDS に合併した器質化肺炎を疑った。平成 15 年 3 月 7 日よりプレドニゾン 30 mg/日の内服治療を開始したところ，すみやかに自覚症状，画像所見の改善をみた。MDS は様々な肺病変を合併し，診断，治療に苦慮することが多い。しかし，経過中に乾性咳嗽，発熱を伴った浸潤影が出現した場合，稀ではあるが，器質化肺炎や BOOP の存在も念頭におき，経気管支肺生検などによる確定診断をつけることが重要である。

キーワード：骨髓異形成症候群，経気管支肺生検，器質化肺炎，ステロイド

Myelodysplastic syndrome (MDS), Transbronchial lung biopsy (TBLB), Organizing pneumonia (OP), Steroid

はじめに

骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome ; MDS) に伴う肺合併症としては，肺炎，肺出血，肺胞蛋白症，肺血栓栓症，間質性肺炎，Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP) など多彩な病変が報告され，診断の確定および治療方針の決定に苦慮することが多い^{1)~7)}。今回我々は MDS の経過中に両側下肺野に浸潤影が出現し，経気管支肺生検 (TBLB) の結果器質化肺炎が強く示唆され，副腎皮質ステロイドホルモンが奏功したまれな 1 例を経験したので，文献的考察も含めて報告する。

症 例

症例：53 歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，発熱。

現病歴：高血圧症で近医通院中に，末梢血中に異型細胞を指摘された。平成 14 年 12 月 16 日当院血液内科を紹介され，骨髓検査で MDS (refractory anemia) と診断された。また，第 8 染色体のトリソミーも伴っていた。外来で経過観察されていたが，平成 15 年 1 月より，乾性咳嗽と 37～38 度の発熱が出現し，胸 X 線写真と CT で両下葉の浸潤影を認めたため精査加療目的で当科入院

となった。

既往歴：30 歳代より高血圧で加療中。

家族歴：父が脳硬塞。

喫煙歴：20 本/日 × 33 年。

飲酒歴：機会飲酒。

入院時現症：身長 166 cm，体重 70 kg，体温 39.0℃，脈拍 100/分，血圧 158/70 mmHg，呼吸数 16/分。意識清明。眼瞼結膜に貧血を認めた。黄疸なし。胸部聴診で両側下肺に coarse crackles を聴取した。心雑音なし。腹部異常なし。表在リンパ節は触知せず。浮腫なし。

検査所見 (Table 1)：血算では，MDS による白血球の芽球の出現を伴う汎血球減少を認めた。CRP 5.6 mg/dl，ESR 118 mm/hr と炎症反応上昇を認めたが anti-nuclear-antibody (ANA)，anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) は陰性であった。KL-6 は 1,050 U/ml と軽度上昇していたが腫瘍マーカーは陰性であった。血清学的には特定の感染症を示唆する所見は認めなかった。喀痰では抗酸菌を含めた培養でも有意な所見はなく，細胞診は class II と悪性所見を認めなかった。

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1) では，両側下肺野に浸潤影を，入院時の胸部 CT 写真 (Fig. 2) では，両側下肺野背側に強い air space consolidation を認めた。

経過：入院後，発熱，炎症反応上昇などの所見から感染症を疑い，喀痰細菌検査をくり返したが常在菌が検出されたのみであった。また，胸部 X 線上，両側の浸潤影を呈することから異型肺炎を疑い，クラリスロマイシ

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	2,800/ μ l	Cre	1.03 mg/dl	β -D-glucan	5.0 pg/ml
Blast	1.5%	BUN	12 mg/dl	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Ab	\times 80
Myelo	2.5%	T.Bil	0.59 mg/dl	<i>Chlamydia psittaci</i> Ab	\times 4
Meta	0.5%	GOT	38 IU/l	<i>C. pneumoniae</i> IgG Ab	1.36
Stab	17.0%	GPT	75 IU/l	<i>C. pneumoniae</i> IgA Ab	2.89
Seg	54.0%	ALP	231 IU/l	CMV IgM Ab	0.59
Eosino	0.5%	LDH	691 IU/l	EBV VCA IgM Ab	< 10
Lymph	22.0%	γ -GPT	69 IU/l	Sputum	
Mono	1.0%	TP	6.2 mg/dl	Culture	Mycobacterium negative
Baso	1.0%	ANA	< 40		Normal flora
RBC	218 \times 10 ⁴ / μ l	PR3-ANCA	< 10	Cytology	Class II
Hb	6.3 g/dl	MPO-ANCA	< 10	Arterial blood gases (room air)	
Ht	19.5%	KL-6	1,050 U/ml	pH	7.472
Plt	7.1 \times 10 ⁴ / μ l	CEA	1.6 ng/ml	PaO ₂	84.9 torr
ESR	118 mm/hr	CYFRA	2.0 ng/ml	PaCO ₂	34.7 torr
CRP	5.6 mg/dl	Pro-GRP	16.1 pg/ml	HCO ₃ ⁻	25.0 mmol/l



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing air space consolidation in both lower lung fields.

ンを投与したが改善を認めなかった。右 B¹⁰ での気管支洗浄の結果も、各種一般細菌、抗酸菌培養とともに陰性で感染症は否定的であった。血清学的にも特定の自己免疫疾患、血管炎、腫瘍性疾患を示唆する所見は得られなかった。高度の乾性咳嗽と 37~38 度の発熱が持続し、胸部単純 X 線で、両側下肺野の air space consolidation の増悪が認められたため、確定診断目的で、同年 3 月 4 日右 S¹⁰ より TBLB を施行した。

TBLB 病理組織像 (HE 染色) を Fig. 3 A に示す。TBLB で得られた検体には、細気管支領域は含まれていなかったものの、気腔内の一部に器質化が散見された。なお、感染症に起因する好中球浸潤や MDS に伴う異型細胞の浸潤はみられなかった。

EVG 染色では、膠原線維を伴う器質化が散見されたが、完成された線維化像は認めなかった (Fig. 3 B)。

TBLB 組織所見、画像所見と稀ではあるが MDS に器質化肺炎もしくは BOOP 合併例の報告があることから、本症例の肺病変は MDS に合併した器質化肺炎と考え、同年 3 月 7 日よりプレドニゾン 30 mg/日の内服治療を開始した。投与 4 日目には咳嗽、発熱が軽快傾向を示した。炎症反応の改善と共に胸部 X 線では、両下肺野の浸潤影の改善がみられ (Fig. 4)、治療開始後の CT でも、S¹⁰ 中心にみられた consolidation も著明に改善したため (Fig. 5)、平成 15 年 3 月 19 日に退院となった。その後、外来でプレドニゾンを 2 週間に 5 mg ずつ減量していたが、20 mg まで減量した時点で、陰影の増悪、発熱、咳嗽などが出現し、器質化肺炎の再燃を疑われ再入院となった。

考 察

本症例は全身状態が不良であり、MDS に伴う白血球減少、血小板減少のため、開胸肺生検や video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) は施行できず、病理組織学的に BOOP の診断までには至らなかったものの、TBLB で肺腔内を充満する器質化病変を認めたことから MDS に器質化肺炎が合併した病態と考えられた。現在までに MDS に合併する肺病変としては MDS の易感染性に起因する肺炎や結核などの感染症^{1,2)}の他、凝固能異常が関与すると考えられる肺出血¹⁾、肺血栓塞栓症³⁾、免疫学的異常が原因と考えられる肺胞蛋白症⁴⁾、間質性肺炎⁵⁾、Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP)⁶⁾、Sweet 病に伴う肺病変⁷⁾など多彩な肺病変が報告されている。本症例も発熱、咳嗽などの臨床所見の他、炎症反応高値、画像所見などから入院時は結核などの感染症を疑った。しかし、諸検査においても各種感染症は否定的であり、最終的には鎮静剤を併用し、

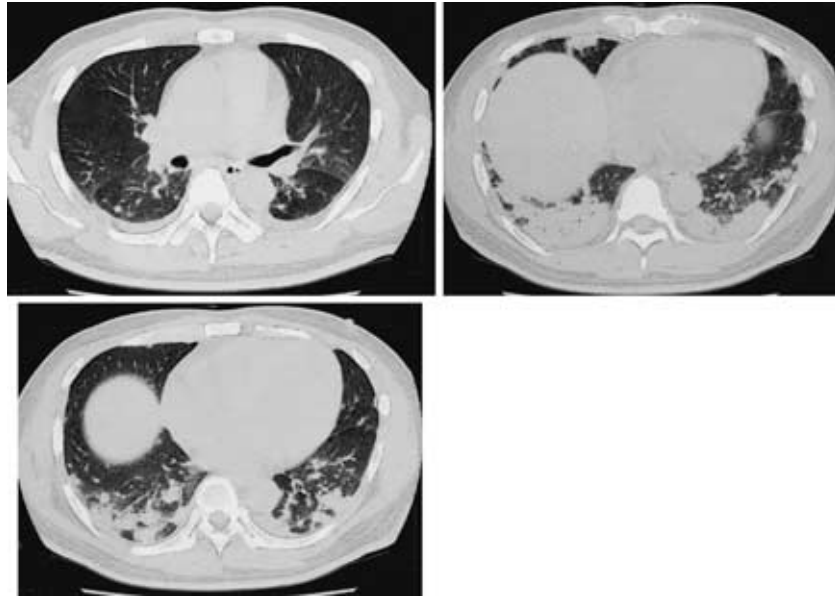


Fig. 2 Chest CT on admission, showing air space consolidation in both lower fields.

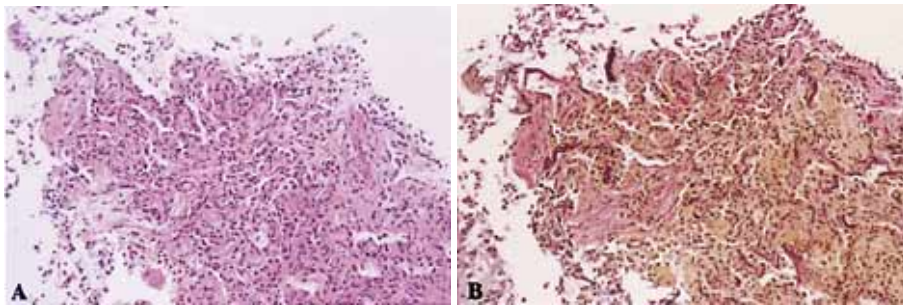


Fig. 3 Microscopic findings of transbronchial lung biopsy specimen, revealing organizing pneumonia (A : HE stain. B : EVG stain)



Fig. 4 Chest radiography performed after treatment with prednisolone, showing an improvement of air space consolidation in both lower fields.

経気管支肺生検を施行した。採取された検体には細気管支領域は含まれていなかったため BOOP の存在は完全には否定できなかったが、腔内の器質化病変から器質化肺炎と診断した。

MDS に器質化肺炎や BOOP が合併する成因についてはまだ定説はない。しかしながら、Epler らは、BOOP は病理学的には、原因のはっきりしない特発性のものや、肺炎後に発症するもの以外にも、薬剤性肺炎、膠原病、自己免疫疾患、臓器移植などの免疫学的機序がその発症に寄与すると考えられる疾患にも合併することを報告しており⁸⁾⁹⁾、MDS に伴う器質化肺炎、BOOP の発生に何らかの MDS に伴う免疫異常が関与することが推測される。また、有痛性紅斑を有し、病理学的に真皮内に好中球の浸潤を特徴とする自己免疫疾患である Sweet's syndrome⁷⁾¹⁰⁾ や炎症性腸疾患に BOOP を合併する報告¹¹⁾ は前述の MDS に合併する BOOP の発症に免疫学的機序

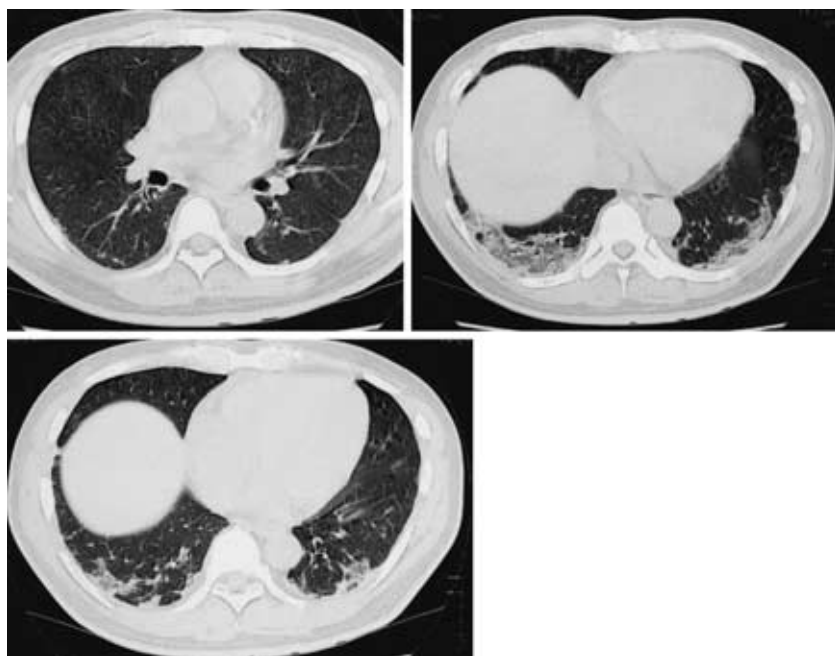


Fig. 5 Chest CT after treatment, showing an improvement of air space consolidation.

Table 2 Reported cases of pleuropulmonary involvements associated with MDS

Case	Author	Age	Sex	Pleuropulmonary involvement	Initial dose of prednisolone	Efficacy of treatment	Recurrence
1	Lazarus et al ¹⁶⁾	60	M	interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils	60 mg/day	improved	+
2	Tenholder et al ⁵⁾	58	M	bronchiolitis obliterans organizing pneumonia	1.5 mg/kg/day	improved	-
3	Takimoto et al ⁷⁾	54	F	interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils	m-PSL 240 mg/day	improved	+
4	Komiya et al ¹³⁾	54	M	interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils	20 mg/day	improved	+
5	Matushima et al ¹⁴⁾	76	M	eosinophilic pneumonia	0.5 mg/kg/day	improved	+
6	Matushima et al ¹⁴⁾	65	M	interstitial pneumonia	0.5 mg/kg/day	improved	+
7	Matushima et al ¹⁴⁾	56	M	pleural effusion caused by vasculitis	m-PSL 20 mg/kg/day	improved	-
8	Tamaki et al ⁵⁾	59	M	interstitial pneumonia	50 mg/day	improved	+
9	Robert et al ¹⁷⁾	51	M	desquamative interstitial pneumonia	corticosteroids (dose not reported)	improved	+
10	Mito et al ¹⁵⁾	69	F	interstitial pneumonia with infiltrating neutrophils	m-PSL 125 mg/day	improved	+
11	Shimanuki et al *	53	M	organizing pneumonia	0.5 mg/kg/day	improved	+

* present case

が関与する可能性を示唆するものと思われ興味深い。本症例においては、残念ながら好中球の貪食能、殺菌能、superoxide 産生能等の解析は行い得なかったが、過去に、MDSの好中球やマクロファージの機能異常、免疫学的異常等がBOOPの発症に関与することが報告されている⁵⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾。また本症例において観察された副腎皮質

ステロイドホルモンによる肺の浸潤影の改善と、MDSに起因する貧血の改善は、MDSと器質化肺炎の病態の因果関係を示唆するものかもしれない。

現在までに副腎皮質ステロイドホルモンが有効であった器質化肺炎、BOOPなどのMDS関連胸膜肺病変の報告は、検索し得た範囲で計10例と少なく⁵⁾⁻⁷⁾¹³⁾⁻¹⁷⁾、それ

らの症例の特徴は、ステロイド投与による初期の反応性が良好にもかかわらず再発が多い点である (Table 2)。本症例も、副腎皮質ステロイドホルモンによる治療を開始したところ速やかに自覚症状、画像所見、血液検査所見の改善が得られたが、20 mg まで減量した時点で再発を認め、ステロイドの減量にあたっては慎重な減量が必要と思われた。

咳嗽、発熱を伴い、抗生物質に反応のない胸部レントゲン上の浸潤影を認めた場合は、治療に奏功することが多い BOOP や器質化肺炎などの存在を念頭におき、患者の全身状態が許せば経気管支肺生検や VATS などの組織学的検索を考慮すべきと考えた。なお、BOOP や器質化肺炎は副腎皮質ステロイドホルモン剤が治療の第一選択となるため、治療の開始にあたっては感染症を十分に否定しておくことが肝要である。また、ステロイドによる治療の開始後も、日和見感染の合併を常に念頭に置き、注意深く経過観察していくことが重要である。

結 語

ステロイドに奏功した MDS 合併器質化肺炎の症例を経験した。MDS の肺合併症は多彩だが、経過中、咳嗽などの気道症状に加えて浸潤影などの肺病変が合併した場合、器質化肺炎、BOOP の存在を念頭におき、病理学的確定診断をつけることが治療選択の上からも大切と思われた。

なお、本報告の要旨は第 155 回日本呼吸器学会関東地方会で発表した。

文 献

- 1) 梅田正法, 白井達男: 骨髄異形成症候群における肺合併症 領域別症候群 4. 日本臨床別冊 1994; 665 668.
- 2) Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al: Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90:338 344.
- 3) 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症を合併した 1 症例. *日胸疾会誌* 1992; 30:468 471.
- 4) Ohnishi T, Yamada G, Shijubo N, et al: Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2003; 42:187 190.
- 5) 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.
- 6) Tenholder MF, Becker GL, Cervoni MI: The myelodysplastic syndrome and bronchiolitis obliterans. *Ann Intern Med* 1990; 112:714 715.
- 7) Takimoto CH, Warnock M, Golden JA: Sweet's syndrome with lung involvement. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:177 179.
- 8) Epler GR, Colby TV, McCloud TC, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Eng J Med* 1985; 312:152 158.
- 9) Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:158 164.
- 10) 溝口昌子: Sweet's 病. *Jpn J Clin Immun* 1996; 19: 169 178.
- 11) 松本浩平, 平野恒和, 近藤康博, 他: 潰瘍性大腸炎経過中に発症した Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia の 1 例. *日胸疾会誌* 1993; 31:245 250.
- 12) 岡本隆弘: 骨髄異形成症候群と免疫異常 血液症候群 III. *日本臨床別冊* 1998; 213 216.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 三戸克彦, 山上由理子, 山形英司, 他: 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. *日呼吸会誌* 2000; 38:874 879.
- 16) 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.
- 17) Robert ES, Eugene JM, William FM, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1998. A 51-year-old man with myelodysplasia and a pulmonary infiltrate. *N Engl J Med* 1998; 338:453 461.

Abstract

A case of organizing pneumonia associated with myelodysplastic syndrome (MDS)

Yuri Shimanuki, Tsutomu Suzuki, Kazuhisa Takahashi and Yoshinosuke Fukuchi

Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine,

2 1 1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 8421, Japan

A 53-year-old man was referred to our hospital because of atypical cells in the peripheral blood. Myelodysplastic syndrome (MDS) was diagnosed by bone marrow examination. Since he had a continuous dry cough, high fever, and air space consolidation in both lower lung fields, he was admitted to our hospital for further examination. Infectious disease, autoimmune disease, vasculitis and neoplasms were excluded. A transbronchial lung biopsy(TBLB)was performed at the right S¹⁰, and histopathological examination of the specimen thus obtained suggested an organizing pneumonia(OP)associated with MDS. Oral prednisolone 30 mg was administered daily, and the symptoms and radiographic findings immediately improved. Accurate diagnosis of the pulmonary involvement associated with patients with MDS is sometimes difficult to make. However, either BOOP or OP should be considered as a differential diagnosis in case the patient presents with continuous coughing, high fever, and air space consolidation. Interventional examinations such as TBLB should be conducted to make a histological diagnosis if the patient's condition allows it.