

●症 例

骨髓異形成症候群に器質化肺炎が合併した1例

山川 範之¹⁾ 望月 吉郎¹⁾ 中原 保治¹⁾ 河村 哲治¹⁾ 佐々木 信¹⁾
 西尾 智尋¹⁾ 塚本 宏壮¹⁾ 水守 康之¹⁾ 眞弓哲一郎¹⁾ 小橋陽一郎²⁾

要旨：症例は74歳男性。骨髓異形成症候群に対しG-CSFにて治療中、発熱・肺野多発結節影を認め、抗菌剤・抗真菌剤に不応であった。胸腔鏡下肺生検にて器質化肺炎像を認め、骨髓異形成症候群に合併した器質化肺炎と診断、ステロイド投与し軽快した。骨髓異形成症候群において、抗菌剤不応の肺炎を呈する場合には、器質化肺炎を鑑別に挙げ、積極的に組織診断を試みるべきと思われた。

キーワード：骨髓異形成症候群，器質化肺炎，胸腔鏡下肺生検

Myelodysplastic syndrome, Organizing pneumonia,
 Video-assisted thoracoscopic lung biopsy

緒 言

骨髓異形成症候群と器質化肺炎の合併報告は散見されている。今回我々は、骨髓異形成症候群治療中に多発結節影を認め、胸腔鏡下肺生検にて器質化肺炎と診断し、ステロイド治療が奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳，男性。

主訴：発熱・喀痰。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

既往歴：9歳まで小児喘息。

現病歴：平成14年6月、当院血液内科で骨髓異形成症候群(Myelodysplastic syndrome; MDS)(不応性貧血)と診断。平成15年9月より白血球減少に対し週1回G-CSF製剤(フィルグラスチム150 μ g)投与されていた。平成15年11月、両下肺野に浸潤影が出現したが、抗菌剤は無効で自然軽快していた。平成16年4月頃から咳嗽・緑色痰・微熱出現、右下肺野に浸潤影を認め入院となった。

現症：身長163cm、体重66kg、体温37.1 $^{\circ}$ C、血圧141/70mmHg、脈拍85/分、整。眼瞼結膜貧血調、表在リンパ節触知せず。心雑音なし。両下肺野でfine crackle聴

取。腹部異常無し。SpO₂:96% (空気吸入下)。

検査所見：胸部X-ray・CT (Fig. 1)：右下葉にair bronchogramを伴うconsolidationと両肺に多発結節を認めた。入院時検査所見 (Table 1)：白血球、赤血球、ヘモグロビンの低下とCRP、KL-6、SP-Dの上昇を認めた。右B9で行った気管支肺胞洗浄(BAL)では、総細胞数4.0 $\times 10^5$ /mlとリンパ球比率30%の増加を認めた。血液ガス分析では、空気吸入下PaO₂76.8Torrと低下していた。MDS診断時(平成14年6月)の骨髓穿刺所見 (Fig. 2)では、myeloblastが3.5%に増加しており、giant platelet, giant metamyelocyteなど異型性を認めていた。また、染色体検査では45, X, -Y [19]/46, XY [1]と20個中19個にY染色体欠損が見られていた。

臨床経過：喀痰培養、血液培養、PCR法などで起原菌は同定できなかったが細菌性肺炎、各種非定型肺炎を疑い、ペニシリン系、カルバペネム系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌剤、さらにST合剤を投与した。しかし陰影の改善はみられず、抗真菌剤投与、抗結核剤を追加するも不応であった。経皮的肺穿刺、経気管支肺生検(TBLB)にても診断確定に至らなかった。入院1カ月後、右下葉の浸潤影に改善傾向がみられると同時に両肺の多発結節浸潤影に増悪傾向を認め (Fig. 3)、臨床的に器質化肺炎 (Organizing pneumonia; OP) を疑ったが、MDSで免疫不全状態の症例に対して診断が確定しないままステロイド投与を試みることは危険性が大きいと判断し、informed consentを得て左S3より胸腔鏡下肺生検を施行した。

病理所見 (Fig. 4)：弱拡像 (A) で示すように、病変は斑状に見られた。代表的な病変の部分としてHE染色 (B)、EVG弾性線維染色 (D) を示すが、呼吸細気管支

〒670-8520 姫路市本町68番地

¹⁾姫路医療センター内科

²⁾天理よろず相談所病院病理部

(受付日平成18年2月20日)

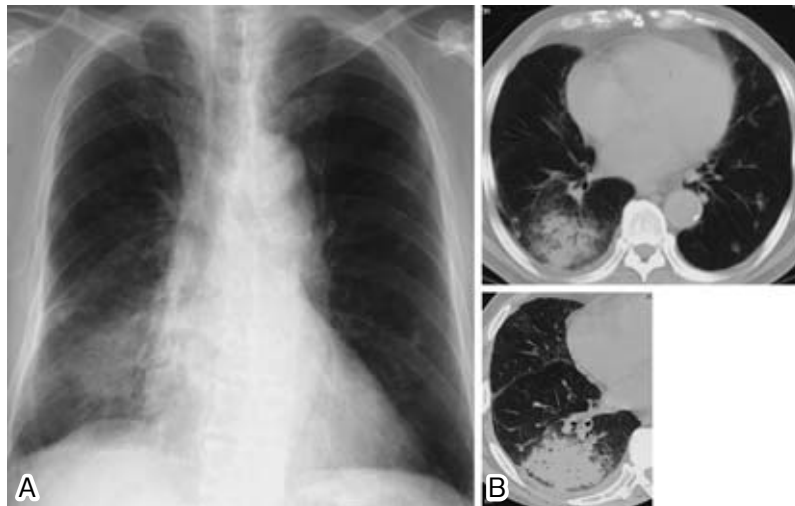


Fig. 1 Chest X-ray film (A) and CT scan (B) on admission showed multiple nodular shadows on the bilateral lung fields, and consolidation in the right lower lobe accompanied by air bronchograms.

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	2,300/ μ l	Mycoplasma Ab	$\times 40$	sputum:	
Eos	1%	Chlamydia Ab (CF)	(-)	normal inhabitant	
Neu	61%	Aspergillus Ag	(-)	BAL (rt.B ⁹)	
Ly	30%	Aspergillus Ab	(-)	TCC	4.0 $\times 10^5$ /ml
Mo	8%	Candida Ag	(-)	Lym	30%
RBC	157 $\times 10^4$ / μ l	Cryptococcus Ab	(-)	M ϕ	70%
Hb	6.3 g/dl	β -D-glucan	18.7 pg/ml	pathogen	(-)
Plt	16.0 $\times 10^4$ / μ l	PR3-ANCA	< 10 U/ml	Lung needle	
TP	6.5 g/dl	MPO-ANCA	< 10 U/ml	biopsy: pathogen	(-)
AST (GOT)	12 IU/l	KL-6	1,750 U/ml	ABG (room air)	
ALT (GPT)	9 IU/l	SP-D	298 ng/ml	pH	7.469
BUN	16 mg/dl			PaCO ₂	29.5 Torr
Cr	0.6 mg/dl			PaO ₂	76.8 Torr
CRP	4.2 mg/dl				

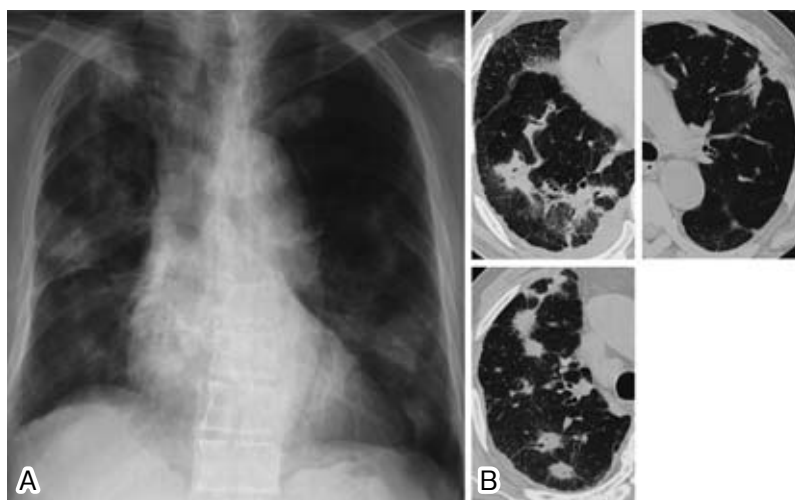


Fig. 3 One month after the hospitalization, chest X-ray film (A) and CT (B) showed the improvement of the consolidation in the right lower lobe and the deterioration of the nodular shadows.

から肺胞管、肺胞にかけて気腔内器質化病変（気腔内線維化）が広がっていた。周囲の肺胞構造は保たれているが、壁にも軽度の線維性肥厚がみられた。また、(C)に示すように気腔内への出血が目立った。組織学的にはOPの病変だが、肺胞出血を伴うところ、間質の線維化がやや強いところは、定型的なものとはやや異っていた。

胸腔鏡下肺生検の結果より、MDSに合併したOPと診断し、メチルプレドニゾン1gを3日間投与、その後プレドニゾン40mgより漸減し、著明に改善した。しかし、その後20mg～5mg隔日投与に減量した時点で再発し、プレドニゾン30mgに増量した。現在、外来

にて漸減中である。

考 察

MDSは造血幹細胞レベルに起因するクローン性の造血障害であり、無効造血を特徴とする疾患群である。その特徴としては①中高年に好発し、臨床経過は慢性かつ不可逆的に進行し、治療に反応しにくい、②末梢血では血球減少を示すが、骨髄は正ないし過形成髄である、③各血球系の形態異常と機能異常を有する、④一般に予後は不良で、骨髄不全死（感染、出血）か急性白血病への移行が予後を決定する、などの特徴がある。末梢血、骨髄所見に応じて5型に分類されるが、本例は不応性貧血に相当した。

MDSに合併する肺病変としては、現在までに、①細菌性や真菌性など感染による肺炎、②肺胞蛋白症、③肺血栓塞栓症、④肺胞内出血、⑤Sweet病に伴う肺病変、⑥器質化肺炎などが報告されている¹⁾。発熱、多発浸潤影が繰り返すとき、これらの疾患の鑑別が必要となる。

一方、器質化肺炎（Organizing pneumonia; OP）は、肺胞道と肺胞を病変の主座とする間質性肺疾患で、細気管支内腔に突出する肉芽病変ポリープを伴う場合と伴わない場合があり、移動する非区域性の浸潤陰影や斑状陰影が特徴である。病理学的には病変は均一で線維化を認めず、ステロイドに対する反応性は良好で予後はよいとされている。1985年にEplerが²⁾Bronchiolitis obliterans

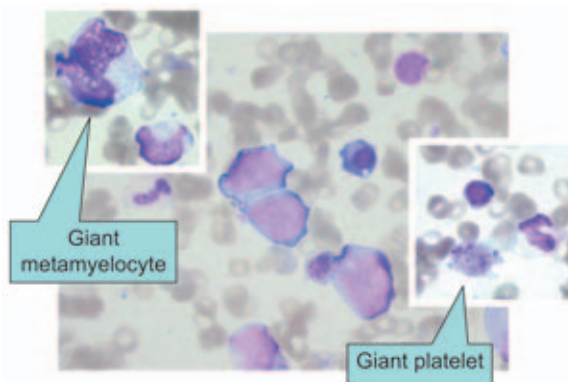


Fig. 2 Bone marrow aspirates showed giant metamyelocytes, myeloblasts and giant platelets.

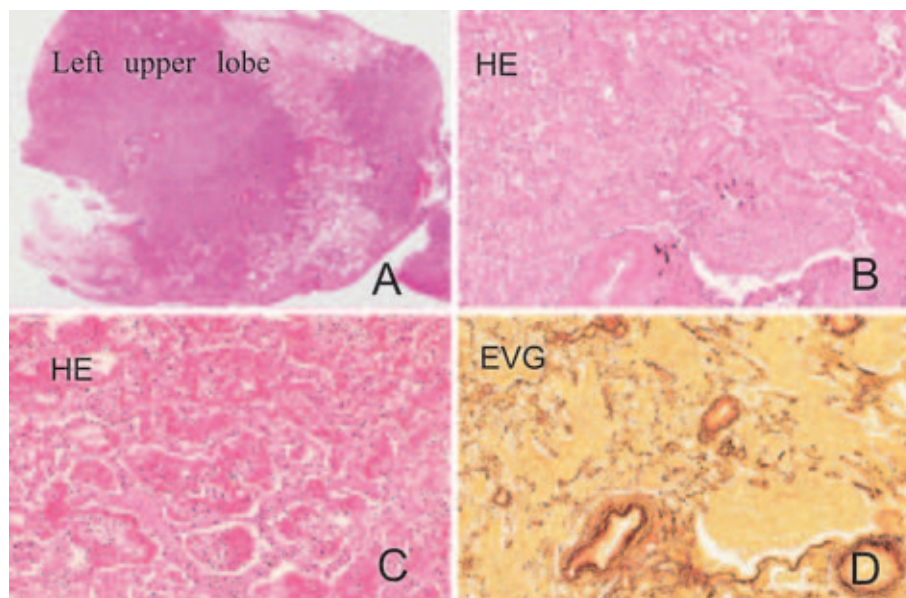


Fig. 4 A: Low-magnification image showing diseased lesion spreading patchy.

B: Organizing (fibrosing) air chamber lesion spreading respiratory bronchiole, alveolar duct and alveoli.

C: Bleeding is remarkable in the air chamber.

D: Peripheral alveolar structure retaining its shape with slight fibrous thickening.

In conclusion, these are similar to the COP pattern but not exactly match the typical type because of alveolar bleeding and mild interstitial fibrosis.

organizing pneumonia (BOOP) として提唱した²⁾のが始まりであるが、その後の検討により、血液悪性疾患、膠原病、薬剤性などさまざまな疾患にも見られる病態であることがわかり³⁾、現在では特発性間質性肺炎の一型としての特発性 OP と、種々の疾患に認められる 2 次性 OP とにわけられる。2 次性 OP は特発性 OP に比べステロイドの反応が不良であり、再発することが多いといわれている。本例は、2 次性 OP に相当すると考えられるが、ステロイドの反応は良好であったものの、ステロイド減量中に再発が見られ、ステロイド増量を要した。

MDS に合併した OP の報告例は、検索しえた範囲内では 6 例あり^{1)4)~7)}、これらも 2 次性 OP と考えられるが、うち 2 例は本例と同じく多発陰影を呈していた。治療にはステロイドを用いており、1 例を除き総じて反応良好だったが、再発がみられた例があった。

OP の診断をする上では、十分な感染症の鑑別が必要である。過去の報告例では、感染症の鑑別は、抗菌剤が不応である経過から判断していた。本例も種々の薬剤を用いたが不応であり、感染症は否定的と考えた。

また、本例では全経過中、G-CSF 製剤を継続していた。薬剤性 OP の可能性を否定はできないが、白血球減少が強く G-CSF を中断しにくい状況にあったことと、G-CSF 開始後 7 カ月と長期であるため薬剤性の可能性は少ないと考えたことから、G-CSF を中止することなくステロイド治療を行い、結果的に改善が得られた。

2 次性 OP の胸腔鏡下肺生検の適応については、意見が分かれるところであるが、MDS のような免疫不全状態ではステロイド投与の危険が非常に強いいため、ある程度の予後が見込まれ、かつ、TBLB で診断がつかないときには積極的に施行すべきだと思われる。MDS について、年齢、芽球率、核型、血球減少などの因子から見込まれる生存期間中央値は、本例では 4.4 年となる⁸⁾。肺野多発結節影の出現時、MDS 診断から約 2 年経過していたが、診断・治療により 2 年以上の予後が見込まれるものと判断し、胸腔鏡下肺生検を行った。

MDS と OP の成因については不明であるが、好中球やマクロファージの貪食能、殺菌能、superoxide 産性能などの機能異常や免疫学的異常が発症に関与するのではないかとする報告がある¹⁾。本例では、肺病理組織で、

OP の病変が見られたが、肺胞出血を伴うところ、間質の線維化がやや強いなど、定型的なものとはやや異なっていた。これは、特発性 OP と比べて 2 次性 OP の発生機序には何らかの違いがあるからかもしれない。

MDS に OP が合併した場合、ステロイドによる適切なコントロールが重要であるが、そのためには OP の確定診断が前提となる。従って、MDS に抗菌剤不応の肺炎を呈する場合には、積極的に組織診断を試みる必要があると思われる。

謝辞：骨髓異形成症候群について御教授頂いた、独立行政法人国立病院機構姫路医療センター血液内科の嶋崎明美先生、胸腔鏡下肺生検を施術頂いた同呼吸器外科の宮本好博先生をはじめ関係の方々に深謝いたします。

引用文献

- 1) 島貫由里, 鈴木 勉, 高橋和久, 他. 骨髓異形成症候群の経過中に器質性肺炎に伴う浸潤影が出現した 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2004; 42: 665—670.
- 2) Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312: 152—158.
- 3) Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Arch Intern Med 1997; 157: 1323—1329.
- 4) 三戸克彦, 山上由里子, 山形英司, 他. 発熱と肺浸潤影が繰り返し認められた骨髓異形成症候群関連肺病変の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2000; 38: 874—879.
- 5) 甲原芳範, 雨宮由明, 三重野龍彦, 他. 骨髓異形成症候群に合併した BOOP 様病変 3 症例の検討. 日本呼吸器学会雑誌 2000; 38: 605—609.
- 6) Tenholder MF, Becker GL, Cervoni MI, et al. The Myelodysplastic Syndrome and Bronchiolitis Obliterans. Annals of Internal Medicine 1990; 112: 714—715.
- 7) Drent M, Peters FP, Jacobs JA, et al. Pulmonary infiltration associated with myelodysplasia. Ann Oncol 1997; 8: 905—909.
- 8) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079—2088.

Abstract

A case of myelodysplastic syndrome complicated with organizing pneumonia

Noriyuki Yamakawa¹⁾, Yoshirou Mochizuki¹⁾, Yasuharu Nakahara¹⁾, Tetsuji Kawamura¹⁾,
Shin Sasaki¹⁾, Chihiro Nishio¹⁾, Hiroaki Tsukamoto¹⁾, Yasuyuki Mizumori¹⁾,
Tetsuichirou Mayumi¹⁾ and Yoichiro Kobashi²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Himeji Medical Center

²⁾Department of Pathology, Tenri Yorozu Soudansho Hospital

A 74-year-old man had been given a diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS), and had been treated with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). 1 year later, he suffered from fever and his chest X-ray showed multiple nodular shadows, which did not respond to antibiotics and antifungal drugs. As transbronchial lung biopsy did not provide a diagnosis, video-assisted thoracoscopic lung biopsy was performed, which yielded a histological diagnosis of organizing pneumonia. His pulmonary disease was diagnosed as secondary organizing pneumonia due to MDS, and was treated successfully with steroids. Vigorous efforts to establish a histological diagnosis is needed for the antibiotics-resistant pneumonia in the case of MDS.