

症例報告

骨髄および末梢血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎，胸膜肺実質線維弾性症を発症した1例

渡邊智恵¹，藤倉雄二¹，槇陽平¹，佐々木寿¹，佐野友哉¹，君塚善文¹，
宮田純¹，高橋央²，松熊晋^{2,3}，川名明彦¹

防医大誌 (2021) 46 (4) : 169 - 173

要旨：骨髄および末梢血幹細胞移植後に発症した，閉塞性細気管支炎 (BO)，胸膜肺実質線維弾性症 (PPFE) の1例を経験した。症例は25歳女性。20年前に急性リンパ球性白血病に対して骨髄移植，11年前に末梢血幹細胞移植を行った。10年前にBOを発症し，マクロライド系抗菌薬やステロイド吸入薬の治療を開始した。2年前には気胸再発を繰り返し，胸腔鏡下左肺部分切除術を受け，肺組織にはPPFEの像が認められた。今回，呼吸困難と低酸素血症のため入院し，人工呼吸器管理となったが，呼吸不全の増悪により入院223日目に永眠された。剖検では両肺にBOの末期像，PPFEの像，肺静脈閉塞症の部分像を疑う所見が認められた。近年，造血幹細胞移植を受ける血液疾患患者は増加しており，患者のマネジメントを適切に行うためにも，このような非感染性の移植後関連呼吸器合併症の発症に留意する必要がある。

索引用語： 閉塞性細気管支炎 / 胸膜肺実質線維弾性症 / 骨髄移植
/ 末梢血幹細胞移植

略語：

閉塞性細気管支炎 (BO, Bronchiolitis obliterans) ; 胸膜肺実質線維弾性症 (PPFE, Pleuroparenchymal fibroelastosis) ; 移植片対宿主病 (GVHD, Graft-versus-host disease) ; パーセント肺活量 (%VC, Percent vital capacity) ; 一秒率 FEV1% (G) , Forced expiratory volume in 1 second (Gaensler) ; パーセント一秒量 (%FEV1, Percent predicted forced expiratory volume in 1 second) ; 肺静脈閉塞症 (PVOD, Pulmonary veno-occlusive disease) ; 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH, Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone) ; びまん性肺胞破壊 (DAD, Diffuse alveolar damage)

緒言

閉塞性細気管支炎 (BO)，胸膜肺実質線維弾性症 (PPFE) は，骨髄および末梢血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) の組織像として知られている^{1, 2)}。今回，移植後GVHDとし

てBOおよびPPFEを発症し，9年間にわたる長期間の臨床経過を観察し得た症例を経験したので，報告する。なお，本症例の論文投稿に関しては，患者のご家族に口頭で説明のうえ同意を得た。

¹ 防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)
Division of Infectious Diseases and Respiratory Medicine,
Department of Internal Medicine, National Defense Medical
College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 防衛医科大学校病院検査部
Department of Laboratory Medicine, National Defense Medical
College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

³ 防衛医科大学校臨床検査医学講座
Department of Pathology and Laboratory Medicine, National
Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

令和3年1月29日受付
令和3年4月16日受理

症 例

症例：25歳女性。

現病歴：20年前（5歳時）急性リンパ球性白血病（ALL）に対し弟をドナーとして骨髄移植を行ったが、12年前に再発し、11年前（14歳時）に再度弟をドナーとして末梢血幹細胞移植を実施し、完全寛解に至った。10年前に労作時呼吸困難が出現し、肺機能検査にて1秒率（FEV₁%（G））59.3%、パーセント一秒量（%FEV₁）35.6%と中等度の閉塞性換気障害を認めた。臨床経過や画像、肺機能検査所見からGVHDとしてのBOと判断した。ステロイドパルス療法の後、フルチカゾン・サルメテロール吸入を開始した。7年前に施行した換気血流シンチグラフィでは、換気・血流ともに不均一な低下を認めBOに矛盾しなかった。

治療後も呼吸不全が徐々に進行し、3年前には在宅酸素療法を導入した。2年前には左気胸を繰り返し、胸腔鏡下肺部分切除術を施行した。その際の左肺検体ではBOの組織像は得られず、PPFEの所見を認めた。薬剤での症状緩和は限定的であり、根治的治療として脳死ドナーからの同種肺移植を目的として、9か月前に移植実施施設における移植待機となった。しかし、同時期より体重減少が進行し、全身状態として移植の耐術能を満たすことができず、低ナトリウム血症および慢性呼吸不全の増悪による入院

を繰り返していた。今回も定期外来受診にて血清ナトリウム 113 mEq/Lと低値であり緊急入院となった。

入院時現症：身長 138.6 cm，体重 20.02 kg，BMI 10.4，体温 37.6℃，血圧 138/90 mmHg，脈拍 103/分・整，呼吸数 20/分，経皮的酸素飽和度（SpO₂）86%（酸素1 L/min鼻カヌラ），頭頸部リンパ節腫脹を認めず，呼吸音は左右差なく，副雑音を聴取しなかった。

入院時検査所見：血液学的所見としては軽度の貧血とCRP上昇を，低浸透圧血症および低ナトリウム血症を認めた。また，動脈血液ガスでは呼吸性アシドーシスを認めた。

入院時の胸部CT（Fig.1）では胸郭全体の扁平化，胸膜肥厚および肺索状影を認めた。左S⁹にair bronchogramを伴う浸潤影と，周囲のS⁹・S¹⁰にかけては非区域性のすりガラス様陰影を認めた。

臨床経過：尿浸透圧高値がみられ，甲状腺・副腎・下垂体前葉機能は正常であったことから，SIADHと考えた。Na補正を行いながら，細菌性肺炎として抗菌薬治療を開始したが，入院時よりみられた高炭酸ガス血症は酸素投与に伴いさらに悪化し，CO₂ナルコーシスを呈したため，入院16日目に気管挿管し，人工呼吸器管理を開始した。病状改善に伴い，気管切開をおき人工呼吸器を装着したまま自宅退院の方向で調整

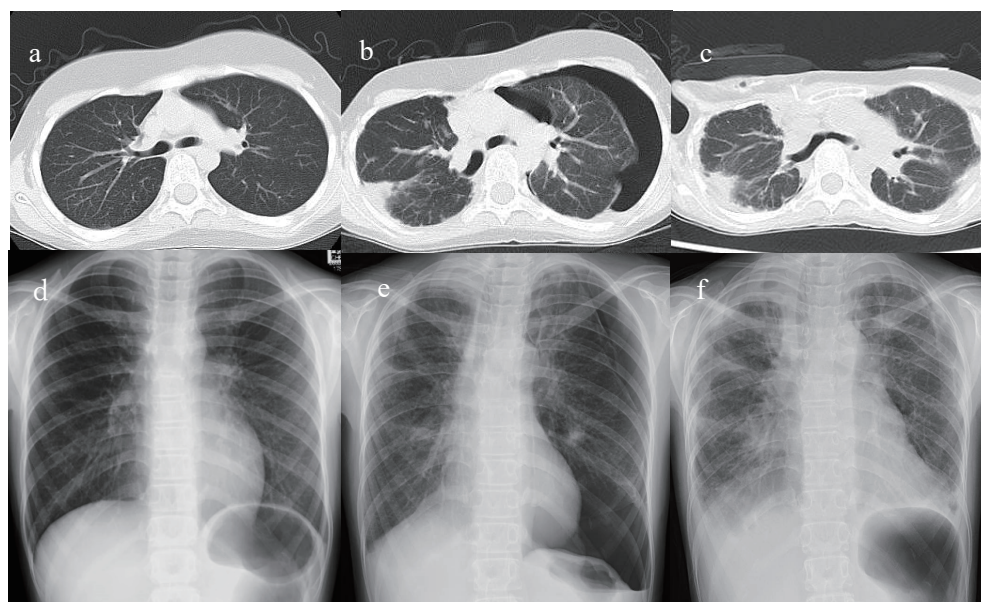


Fig.1. CT・胸部レントゲン画像経過

CTおよびレントゲン画像では、10年前（a,d）から入院時（c,f）にかけて、経時的にいろいろと拘束性障害のため進行する胸郭の扁平縮小化を認める。2年前（b,e）には左気胸を認める。

したが、入院220日目より再度呼吸状態の悪化を認めた。徐々に酸素需要量が増加し、入院223日目に永眠された。

家族の希望もあり肺のみの剖検を行ったところ、細気管支が器質化・閉塞するBOの末期像が散在性に観察されるとともに、上葉に優位なPPFEの所見を認めた (Fig.2)。局所的には肺静脈閉塞症 (PVOD) の部分像とも思われる小葉間静脈の狭窄像も認められた。また、好中球が肺胞腔内に集簇・充満した気管支肺炎、真菌増殖巣、敗血症による二次性胞隔炎などの感染性病変も認められた。これらの所見から、血液造幹細胞移植に伴う非感染性肺合併症に肺感染症が加わり発症した慢性呼吸不全の急性増悪が直接死因と考えられた。

考 察

BOは有毒ガス、感染症、膠原病、臓器移植、薬剤など³⁾により細気管支の不可逆的線維性閉

塞をきたす疾患である。本症例のような骨髄移植や末梢血幹細胞移植後のGVHDの一形態というだけではなく、逆にHost (Recipient)の免疫機能が、同種肺移植されて生着したGraft (Donor 肺)を攻撃する慢性拒絶反応と言われる“Bronchiolitis obliterans (BO) syndrome”の一形態としても知られる³⁾。病理学的には細気管支の粘膜下や細気管支周囲の線維化・瘢痕化により、外側から細気管支内腔を絞扼する一方で、肺胞領域の炎症や線維化、肺胞壁の肥厚を伴わないか、それらの変化は軽微である⁴⁾。しかし、閉塞細気管支の末梢肺に気腫性変化を伴うため、本症例のような外科処置が必要となる難治性気胸 (Fig.1)を合併することがある⁵⁾。本症例では10年前にBOと臨床診断されて以来、剖検にて初めてBOが明らかとなかったが、これは、BOの病変自体がびまん性分布でなく斑紋状・散在性分布をしていたため⁶⁾、生前の気胸手術時の肺検体に含まれていなかった可能

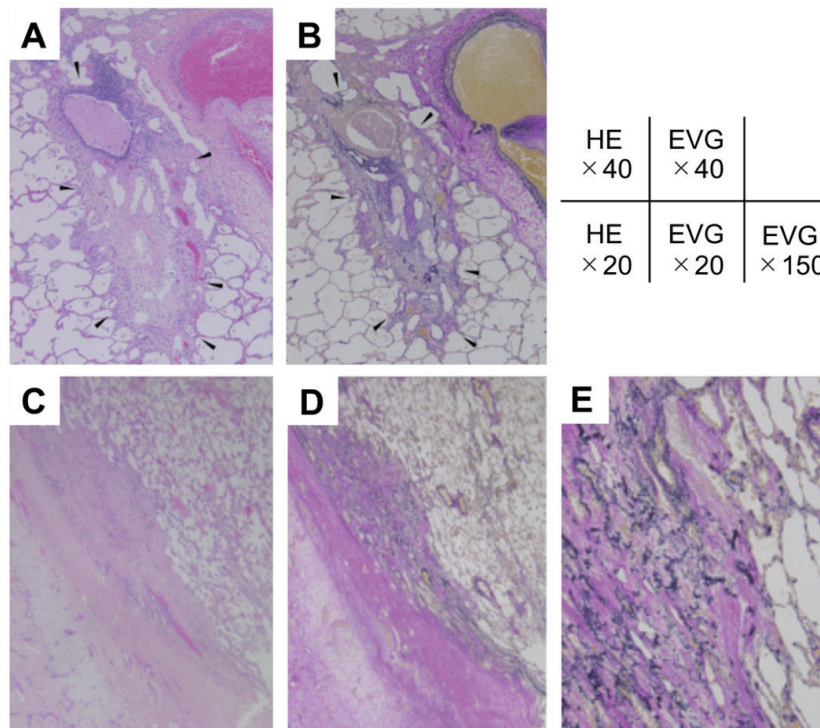


Fig.2. 剖検肺所見 BO (A:HE 染色, B:EVG 染色) および PPFE (C:HE 染色, D,E:EVG 染色) HE 染色 (A) では気管支腔に連続する線維化巣 (矢頭) がみられる。EVG 染色 (B) では、線維化巣の内側を弾性線維が裏打ちしているため、器質化閉塞した気管支内腔であることが判明し、閉塞性細気管支 (BO) 炎の末期像と考えられた (A,B)。

また、同様に EVG 染色で線維性肥厚を示す肺臓側胸膜直下に胸膜面に平行な肺胞虚脱と弾性線維の増生が認められ (C,D)、PPFE の像と矛盾しない。拡大像 (E) では肺胞隔壁の弾性線維が保持されており、肺胞内腔 (肺実質) の線維化が認められ、DAD (Diffuse Alveolar Damage) の所見と思われた (C,D,E)

性が考えられた。BOの早期診断には肺機能検査のみが唯一の手段と考えられており、国際心肺移植学会ではベースラインからの肺機能の悪化を指標としている⁷⁾が、本症例では診断時の肺機能が初回評価である上に15歳時の小児期のものであったため、%FEV₁や%FVCの低値をもとにBOと臨床診断した。BOに対する確立した治療法はなく、ステロイドやマクロライド系抗菌薬がよく用いられるが⁸⁾、最も有効な治療は肺移植とされる⁹⁾。しかし、本症例では耐術能の面で最期まで肺移植の適応を満たさなかった。

一方、PPFEは上葉を主体とする胸膜肺線維症であり、過去に網谷らよりPulmonary upper lobe fibrosisとして報告されていた病態と同様とされ¹⁰⁾、移植肺の胸膜・肺組織が肥厚する慢性拒絶反応の一形態“Restrictive allograft syndrome”の病理像と同一との報告もある^{3, 11)}。PPFEはBOより頻度は低いが、骨髄移植後の非感染性呼吸器合併症とされ¹²⁾、末梢細気管支周囲と胸膜直下にCD3陽性Tリンパ球の集簇を認める¹³⁾ことから、BOと同様に慢性GVHDの一病型とも考えられている。本症例では免疫染色による検討は行っておらず、検証はできなかった。PPFEの発生に関してはDADに伴う線維形成・溶解の恒常性の破綻¹⁴⁾、BOによる末梢気管支の閉塞が引き起こした気胸の治癒過程^{11, 15)}など種々の機序が考察されている。なお、本症例でみられたように(Fig.1)、PPFEには経時的に胸郭が扁平化する傾向があり¹⁶⁾、PPFE症例における体重減少と関連している¹⁷⁾。PPFEに有効な治療はなく、低用量のプレドニゾロン投与や肺移植が行われている¹⁸⁾。

PVODは肺高血圧症の稀な要因として知られており¹⁹⁾、病理学的には肺静脈の内膜肥厚や線維化等による内腔閉塞を認める²⁰⁾。PVODは骨髄移植の合併症としても報告されており¹⁹⁾、本症例でもそれを疑う像が認められた。診断には右心カテーテルによる肺高血圧症の確認や、選択的肺血管拡張薬による肺うっ血/肺水腫の誘発、間質性肺疾患の除外などが必要であるが²⁰⁾、本症例では施行が困難なものが多く、生前に確定診断に至らなかった。PVODの病態は

いまだ不明であり、肺移植のみが唯一の根本的治療とされている¹⁹⁾。

今回、BOの臨床診断から9年にわたり経過を追い、剖検にて、BOの末期像を確認しえた一例を経験した。造血幹細胞移植件数が増加する中で²¹⁾、本症例のような骨髄移植後慢性GVHDとしてのBOやPPFEが増加すると考えられ、移植後診療の際に留意する必要がある。

利益相反

本報告に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) Linus H Santo Tomas, Fausto R Loberiza Jr, John P Klein, et al: Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *CHEST*. 128: 153-161, 2005.
- 2) von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al: Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod. Pathol.* 24: 1633-1639, 2011.
- 3) Ofek E, Sato M, Saito T, et al: Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod. Pathol.* 26: 350-356, 2013.
- 4) 長谷川好規：閉塞性細気管支炎の現状。日内会誌. 97：1895-1899, 2008.
- 5) 野田雅史, 星川 康, 石田 格, 他：治療に難渋した骨髄移植後閉塞性細気管支炎合併気胸の一例。日呼外会誌. 20: 83-87, 2006.
- 6) 長谷川好規：閉塞性細気管支炎の病態と治療。日内会誌. 100: 772-776, 2011.
- 7) Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al.: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *J. Heart Transplant.* 21: 297-310, 2002.
- 8) 廣瀬裕子, 深堀 範, 土田友子, 他：特発性閉塞性細気管支炎の1例。日呼吸会誌. 46: 106-110, 2008.
- 9) 清水信義, 伊達洋至：肺移植。医学のあゆみ. 196: 1029-1032, 2001.
- 10) 家里 憲, 小笠原隆, 増田敦子, 他：いわゆる”特発性上葉限局型肺線維症”の臨床・病理像。臨床放射線. 50：13-25, 2005.
- 11) Oo ZP, Bychov A, Zaizen Y, et al: Combination of pleuroparenchymal fibroelastosis with non-specific interstitial pneumonia and bronchiolitis obliterans as a complication of hematopoietic stem cell transplantation - Clues to a potential mechanism. *Respir. Med. Case Rep.* 26: 244-247, 2019.
- 12) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al.: Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur. Respir. J.* 40: 377-385, 2012.
- 13) Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C, et al.:

- Pulmonary veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Thorax*. 39: 956-957, 1984.
- 14) Ishii T, Bandoh S, Kanaji N, et al.: Air-leak syndrome by pleuroparenchymal fibroelastosis after bone marrow transplantation. *Intern. Med.* 55: 105-111, 2016.
- 15) von der Thüsen JH.: Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev.* 9: 238-247, 2013.
- 16) Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, et al.: The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur. Respir. Rev.* 23: 263-266, 2014.
- 17) Ishii H, Watanabe K, Kushima H, et al.: Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir. Med.* 141:190-197, 2018.
- 18) Chua F, Desai SR, Nicholson AG, et al.: Pleuroparenchymal fibroelastosis. A review of clinical, radiological, and pathological characteristics. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 16: 1351-1359, 2019.
- 19) Montani D, Prince LC, Dorfmüller P, et al.: Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 33: 189-200, 2009.
- 20) 厚生労働省科学研究費難治性疾患政策研究事業 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究. 指定難病 87 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症 <http://irdph.jp/pvod/index.php> (参照 2021-01-28)
- 21) 日本造血細胞移植学会編: 2019年度日本における造血幹細胞移植の実績. http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2019/transplants_2019_JDCHCT_20200331.pdf (参照 2021-01-28)

A case of bronchiolitis obliterans and pleuroparenchymal fibroelastosis after bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation

Chie WATANABE¹, Yuji FUJIKURA¹, Yohei MAKI¹, Hisashi SASAKI¹, Tomoya SANO¹, Yoshifumi KIMIZUKA¹, Jun MIYATA¹, Oh TAKAHASHI², Susumu MATSUKUMA^{2,3} and Akihiko KAWANA¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2021) 46 (4) : 169 – 173

Abstract: We report a case of bronchiolitis obliterans (BO) and pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE), which are known to develop after bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. A 25-year-old woman, with a history of bone marrow transplantation at the age of 5 years and peripheral blood stem cell transplantation 9 years later for acute lymphocytic leukemia, developed dyspnea on exertion. Spirometry revealed airflow obstruction, which led to the diagnosis of BO following her last transplant. She was treated with oral macrolides and inhaled corticosteroids, which resulted in temporal improvement of her respiratory state. A year before admission she developed recurrent pneumothorax; a, thoracoscopic partial lung resection was performed and histologic examination of the surgical specimen revealed the presence of PPFE. Subsequently, the patient was hospitalized for gradually worsening dyspnea and hypoxia requiring mechanical ventilation but died of respiratory failure on the 223rd day of hospitalization. Autopsy revealed features of end-stage BO, upper lobe-dominant PPFE, and possible partial features of pulmonary veno-occlusive disease. The number of hematopoietic stem cell transplantation recipients has increased in recent years. Clinicians should be aware of non-infectious transplantation-related pulmonary complications, for the correct management of these patients.

Key words: Bronchiolitis Obliterans / Pleuroparenchymal Fibroelastosis
/ Bone marrow transplantation / Peripheral stem cell transplantation