



同種骨髄移植後の小児にみられた肺合併症 －CT所見の検討－

奥田康之, 西出嘉弥²⁾, 村嶋秀市, 中川 毅, 伊藤正寛¹⁾, 櫻井 實¹⁾
三重大学医学部 放射線科, 同小児科¹⁾, 松阪市民病院 放射線科²⁾

Pulmonary Complications in Pediatric Patients after Allogeneic Bone Marrow Transplantation －CT findings－

Yasuyuki Okuda, Yoshiya Nishide²⁾, Shuichi Murashima,
Tsuyoshi Nakagawa, Masahiro Itou¹⁾, Minoru Sakurai¹⁾

Dept. of Radiology, Mie University School of Medicine and Matsusaka Municipal Hospital²⁾
Dept. of Pediatrics, Mie University, School of Medicine¹⁾

Abstract The purpose of this study is to evaluate CT findings in four pediatric patients showing pulmonary complications without associated findings of infection after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia. Three of them received total body irradiation with a dose of twelve Grays. Two to three months after the transplantation, CT was performed because of developing dyspnea and demonstrated a number of air-space consolidations in all cases. The size varied from patient to patient. However, a predominant involvement of middle and lower posterior zones with sparing of the lung periphery were shown. In each patient, additional findings such as a ground-glass appearance, short linear images and pleural effusion were observed. These CT findings almost disappeared soon after the start of steroid pulse therapy. However, progressive respiratory insufficiency leading to death recurred in three cases. In two patients, pathologic evaluation was available by open lung biopsy. The findings were compatible with interstitial pneumonia, although non-specific. Although the number of patients is limited in this study, the CT findings of consolidations may provide a clue in the early diagnosis of non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation.

Key words Bone marrow transplantation, Pulmonary complication, CT

はじめに

最近、血液疾患や悪性固形腫瘍の治療として骨髄移植が盛んに施行されているが、各種の感染症や非感染性の合併症が問題となっている。同種骨髄移植後の肺合併症としては、肺炎、感染性あるいは非感染性の間質性肺炎、広範な肺出血や気道閉塞性病変など¹⁻⁷⁾が報告されている。中でも非感染性の間質性肺炎あるいは肺障害は重篤であり、また再発しやすく致命的障害となることが多いと言われている^{3-5, 8)}。しかし、その画像診断に関する報告は少なく、CT所見の詳細な検討はほとんど行われていない。最近、我々は小児急性白血病に対する同種骨髄移植後に明らかな感染所見を伴わない肺障害を経験したので、そのCT所見を検討した。

対象と方法

本院小児内科で急性白血病のため同種骨髄移植が行われた患児の中で移植後に非感染性の肺障害を示した男児3例と女児1例の計4症例を対象とした(Table 1)。年齢は8～15歳で、いずれも再発あるいは初回寛解が得られず化学療法に抵抗性を示した急性白血病で、発症してから14カ月から40カ月経過している。骨髄移植の前処置として、ブスルファン、メルファランが投与され、3例では全身照射(全線量12Gy、1回線量2 Gy×6回)が併用された。移植にはサ

イクロスボリンAとメソトレキセートによるGraft Versus Host Disease(GVHD)の予防や広域スペクトラムの抗生剤、スルファメトキサゾール(バクタ)やガンシクロビル(ソビラックス)投与による感染予防が行われている。4例共に移植から30日以内には移植骨髄の生着が確認され、白血病細胞は認めなくなっていた。症例2は移植から30日後に肝臓のvenooclusive disease(VOD)で肝腎不全となったが、治療に反応し改善した。症例4は移植から25日後に皮疹が出現しGVHD I度と診断されたが、6週間には消退した。

呼吸障害は移植後55日から108日(平均79日)して現れ、軽度の呼吸困難や呼吸速拍を訴え徐々に増悪した。聴診等の理学所見は軽微であったが、感染症を疑い細菌、真菌、ウィルス等の培養や抗体価測定を含む諸検査を実施したが病原体は証明されず、非感染性の肺障害と考えられた。症例2は呼吸障害とほぼ同時に血性下痢が発生しGVHD II度と診断されている。全例でプレゾニン1 g/日×3日を1クールとするステロイドパルス療法が開始され、症例1から症例3は1～3クール後に呼吸障害は寛解し、症例2の血性下痢も消退した。しかし、その後ARDS様の強い呼吸障害が再発しいずれも移植から6カ月以内に死亡している。症例4はパルス療法で一時改善するものの終了すると増悪するという寛解増悪を繰り返したが、6

Table 1. A list of patients showing non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation.

Patient No.	Age/Sex	Diag.	TBI	GVHD	Onset days after BMT	Outcome
1	9 / F	ALL	—	—	71 days	Died
2	15 / M	AML	12Gys	II	108 days	Died
3	13 / M	ALL	12Gys	—	55 days	Died
4	8 / M	ALL	12Gys	I	83 days	Alive

TBI : Total body irradiation.

タールのパルス療法後には増悪することなく安定し、1年後にはステロイド投与は中止となり外来観察となっている。

これら4例の呼吸障害が発現してから1週間以内の初回肺CTと寛解期にかけてのCT所見を検討した。CTは通常スライス厚1cmで全肺の撮像を行った。使用機種は東芝製900SとX-VIGORである。検討項目はconsolidation、線状像や胸水の有無で、スリガラス像の有無は、経過観察中にスライス厚2mmのhigh resolution CT (HRCT) が施行された症例2で検討した。Consolidationがあればその大きさや分布の特徴を上中下肺に分けて調べた。

2例で開胸生検が行われたのでその組織像も検討した。症例1の生検は呼吸障害が再発した時点で行われ、症例4では呼吸障害が出現してから5日後に行われた。いずれも生検組織の培養等では病原体は証明されていない。

結 果

4例の肺CT所見をTable 2にまとめた。全例で両肺に数カ所以上のconsolidationを認めた (Fig. 1~4)。病巣の大きさは症例により異なり、小さなものは径1cm程度のほぼ円形を示し、大きなものは互いに適合した様な不整形を示した。これらの病変は上肺野にはほとんどなく中下肺野に集中し、その中でも背側の辺縁域に多かった。しかし、胸膜直下の肺含気は保たれている傾向にあった。

Consolidation以外の異常所見としては、症

例2のHRCTでconsolidationの周囲にスリガラス像 (Fig. 2) が見られ、症例3では下肺に短い線状像を認めた。胸水は症例1を除きいずれも少量みられた。4例の異常所見は、ステロイド治療により急速に改善し一時はほぼ完全に消失した。ステロイドパルス療法で増悪寛解を繰り返した症例4は、数カ月後には下肺野を中心に軽度の索状像を残して安定している。

2例の病理組織像は、肺胞隔壁の肥厚と少数のリンパ球や単核球の浸潤、隔壁の破壊と肺胞腔にII型肺胞上皮の増生と硝子様構造の出現を基本所見とした間質性肺炎像であった。症例2では内膜の変性を伴った血管腔の狭小化もみられた。しかし、末梢気管支腔の閉塞等の特異的所見はなかった (Fig. 5)。

考 察

骨髄移植後の肺合併症の中で、診断が難しく予後が不良な間質性肺炎が大きな問題となっている。間質性肺炎のおおよそ半数が感染性でその6~7割はサイトメガロウィルスが原因であり、他のウイルス、真菌さらにPneumocystis cariniiなどの感染も報告されている^{3~5)}。残り半数の間質性肺炎あるいは肺障害は非感染性と言われ、その発症には抗癌剤の肺毒性、全身放射線照射、GVHDや感染の合併などが主要因子として推測されている^{3~5,8~10)}が、その病因は明らかとはなっていない。今回検討した4例の臨床経過や治療経過には相違点が大きく病因の類推はできない。

Table 2. Patterns of abnormal CT findings observed in non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation.

Patient No.	Consolidations			Ground-glass	Irregular line	Pleural effusion
	Upper	Middle	Lower(zone)			
1	—	+	++	+	—	—
2	—	++	++		—	+
3	+	++	++		+	+
4	+	++	++		—	+

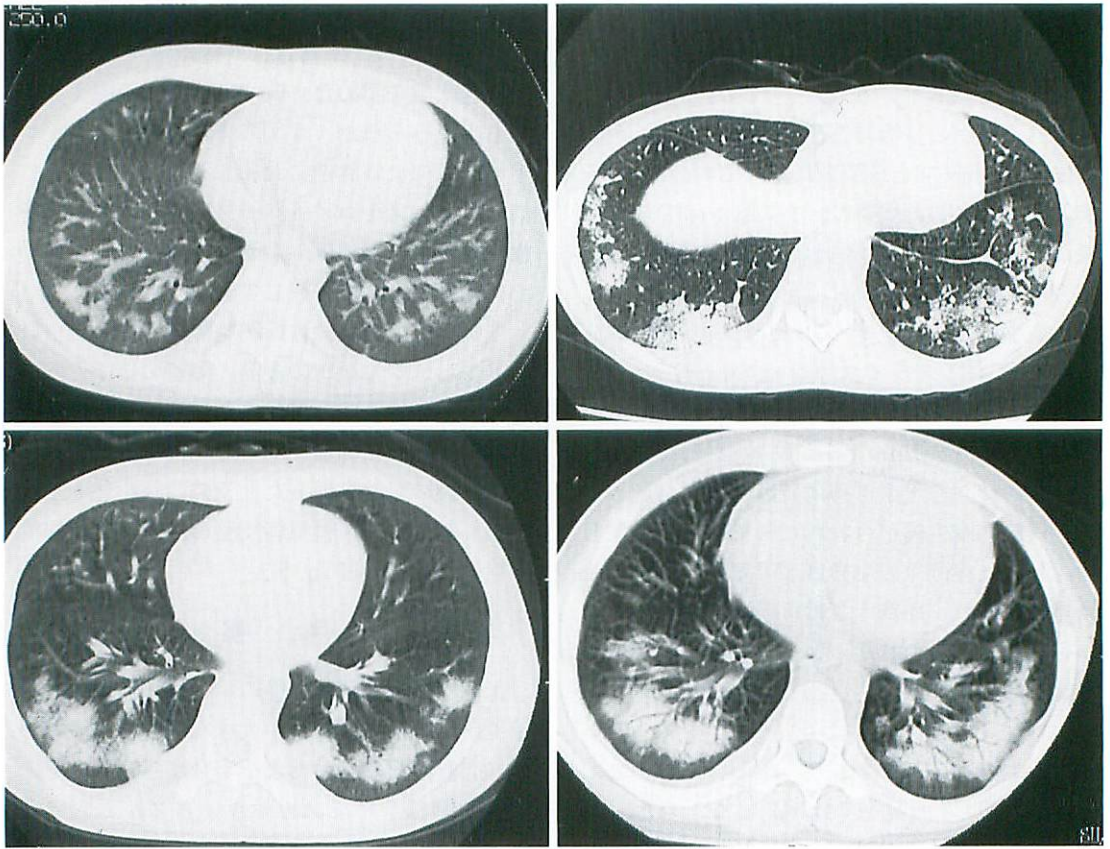


Fig.1. The initial CT of patient No.1. Several small round consolidations are shown in the posterior lung zones.

Fig.2. The follow up high resolution CT of patient No.2. Irregular hypodensity areas, a finding of ground-glass appearance, exist around the consolidations. A thin limb of subpleural air-space sparing disappears at some places.

Fig.3. The initial CT of patient No.3. Consolidations are shown in the posterior lung zones. Some of them seem to be conglomerated.

Fig.4. The initial CT of patient No.4. Large consolidations containing clear air bronchograms are present in the both lung.

Fig.1	2
3	4

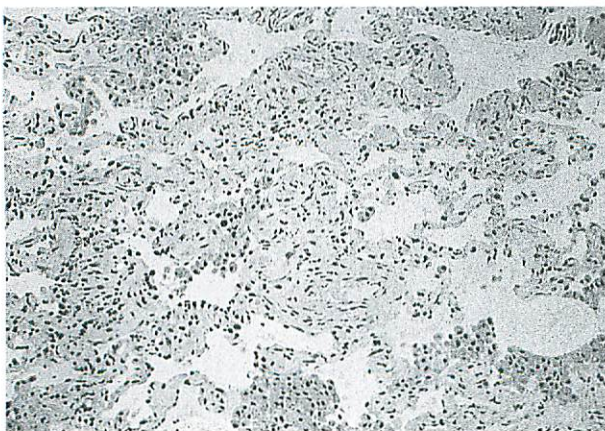


Fig. 5. The photograph of microscopic examination of a specimen obtained from patient No.4. The findings are marked alveolar septal thickening with a few mononuclear cell infiltration and fibroblast appearance, hyperplasia of type two pneumocyte and presence of hyaline materials in the air-space.(H.E.stain. $\times 100$)

Clarkら¹¹⁾は、骨髄移植後の病原体の証明されない瀰漫性肺損傷は、臨床像が多彩で種々の病理組織所見を呈し、多くの病因が推測される複雑な病態を示すことからIdiopathic pneumonia syndrome(IPA)と称し、その簡潔な定義として広範な肺胞損傷の証明と下部気道に活動性の炎症がないことの2点を強調している。報告の4例は培養、血清抗体価測定等の諸検査で病原体は検出されず、後半の規定を満たしている。胸部単純写真やCTによる画像診断は、広範な肺損傷を証明する有力な手段であるが、その画像所見に関してまとまった報告は少ない。

Wiseら¹²⁾は骨髄移植後に肺炎所見を呈した18例の胸部単純写真を検討し、感染が証明されなかった3例では、瀰漫性間質影と含気腔病変を示す所見等が混在していたと報告している。これらの病変の病理像は間質の浮腫、繊維化と単核球優位の細胞浸潤、肺胞腔では硝子膜、出血とⅡ型肺胞上皮の過形成であったと述べている。この報告はIPAの胸部写真所見として、consolidationを強く示唆する所見を指摘した点が注目される。

骨髄移植後の肺病変のCT所見と病理所見を対比した報告の中¹³⁾に、感染を伴わず発症原因が不明であったBOOPの1例が含まれている。他にも病理診断でBOOPとされた肺病変のCT所見を詳細に検討した報告^{14,15)}には骨髄移植後の症例が散見されるが、その多くがGVHDと関連して述べられている。

非感染性の肺障害の病理所見は間質性肺炎と瀰漫性の肺胞障害が基本となり、時に細気管支炎、脈管の改変や細胞の異形を伴うとされるが、GVHDなどの臨床像との間には明らかな関連がないとされている¹¹⁾。4例のCT像は、consolidationが主所見でありBronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP)様と表現できるが、2例の生検組織診断は非特異的間質性肺炎像で、BOOPの特徴的所見の末梢気道の肉芽腫性閉塞は認めなかった。

Edwardら¹⁶⁾は、大量化学療法と自家骨髄移

植後に非感染性の肺障害を示した成人20症例のCT像を分析し、13例に背側の辺縁域に優位に分布するconsolidationやスリガラス像を認めたと報告している。それらの病理所見は、Ⅱ型肺胞上皮の異形化、初期繊維化を伴う肺胞壁の肥厚、肺胞内浮腫、まず動脈に現れる血管障害と肺胞内のマクロファージの増加の組み合わせであり、抗癌剤の肺毒性と診断している。このCT所見は我々の経験した肺障害の所見に酷似し病理所見にも類似点があり、骨髄移植後のIPAとの関連が推測される報告である。

今回検討した症例数は少ないものの、同種骨髄移植から2～3カ月後に発症した非感染性肺障害の急性期CTの主要像は、大きさは様々であるが中下肺野の背側に優位に分布するconsolidationであり、骨髄移植後の非感染性肺障害の1つの特徴的所見の可能性が高く、このCT所見はIPAの早期診断に貢献すると考えられる。経過中に1例でconsolidationの周囲にスリガラス像を認めたが、IPAの特徴であるのかは不明である。今後、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

●文献

- 1) Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, et al : Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer* 58 : 1047-1054, 1985.
- 2) Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, et al : Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation : Evaluation with radiography and CT. *Radiology* 178 : 721-726, 1991.
- 3) Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MG, et al : Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Medicine* 67 : 175-186, 1988.
- 4) Weiner RS, Bortin MM, Gale RP, et al : Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 104 : 168-175, 1986.
- 5) Krowka MJ, Rosenow EC, Hoagland HC. : Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 87 : 237-246, 1985.

- 6) Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, et al : Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation : Radiographic findings in 39 patients. *AJR* 157 : 461-464, 1991.
- 7) Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, et al : Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation : Evaluation with high resolution CT. *AJR* 164 : 693-696, 1995.
- 8) Crawford SW, Hackman RC : Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1393-1400, 1993.
- 9) Varekamp AE, DeVries AJ, Zurcher C, et al : Lung damage following bone marrow transplantation : II. the contribution of cyclophosphamide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 : 1515-1521, 1987.
- 10) Bortin M, Kay H, Gale R, et al : Factors associated with interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Lancet* 1 : 437-439, 1982.
- 11) Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al : Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1601-1606, 1993.
- 12) Wise RH, Shin MS, Gockerman JP, et al : Pneumonia in bone marrow transplant patients. *AJR* 143 : 707-714, 1984.
- 13) Graham NJ, Muller NL, Miller RR, et al : Intrathoracic complications following allogeneic bone marrow transplantation : CT findings. *Radiology* 181 : 153-156, 1991.
- 14) Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : CT features in 14 patients. *AJR* 154 : 983-987, 1990.
- 15) Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, et al : Cryptogenic organizing pneumonia : CT findings in 43 patients. *AJR* 162 : 543-546, 1994.
- 16) Parz EF, Peters WP, Goodman PC, et al : Pulmonary drug toxicity following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation : CT findings in 20 cases. *J Thorac Imag* 9 : 129-134, 1994.