

特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

5. GVHDと気道・肺病変

佐藤典子, 徳田桐子¹⁾, 松下竹次

国立国際医療センター 小児科, 愛媛大学 小児科¹⁾

Broncho-Pulmonary Complications Associated with Graft-Versus-Host Disease after Stem-Cell Transplantation

Noriko Sato, Kiriko Tokuda¹⁾, Takeji Matsushita

Department of Pediatrics, International Medical Center of Japan

Department of Pediatrics, Ehime University¹⁾

Abstract

Over the past two decades, stem cell transplantation has been increasingly used in the management of various hematological disorders and selected solid tumors. Pulmonary complications occur in approximately 40 to 60% of patients after transplantation and affect overall survival. There are two different types according to the onset of various pulmonary complications: (1) early complications within the first 100 days after transplantation, (2) late complications occurring, more often encountered after that time interval.

Although progress has been made in the diagnosis and management of respiratory complications following transplantation, these are still frequently met and are a major cause of death. The use of DNA amplification and other diagnostic techniques has allowed an earlier detection of fungal and viral infections; early antibiotic, antiviral and antifungal chemotherapy has improved survival in those patients.

We should be aware of the late-onset noninfectious complications, including bronchiolitis obliterans and BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), which occur in 10 to 20% following this procedure.

Keywords: Infectious complications, Non-infectious complications, Chronic GVHD, Bronchiolitis obliterans (BO)

はじめに

造血幹細胞移植は近年、白血病や悪性リンパ腫、さらには一部の固形腫瘍についても頻繁に行われるようになった手技であり、一定の成績をおさめるようになってきている。原疾患の治療を目指して行われることはもちろんであるが、反面、移植に関連した種々の合併症のコントロールはもう一つの大きな課題といえる。造血幹細胞移植後の肺合併

症としては種々の感染症と、GVHD (Graft-versus-host disease) がもっとも重要である。移植の種類、抗がん剤や放射線などの前処置、免疫抑制剤の使用、患者の免疫状態、移植からの期間などにより、起こりうる合併症の頻度も変化する。

移植後の肺合併症について、GVHD関連肺病変と、その鑑別として重要な感染症について述べる。小児領域では、慢性GVHDと関連した肺病変は成人に比べると報告が少なく、肺感染症の症例が多い。

造血幹細胞移植とは

1950年代に、造血幹細胞がマウスの骨髄や脾臓に存在し移植に用いることができることが示された。その後ヒトにも臨床応用されるが、骨髄の生着が不十分で成功した例はほとんどなかった。1970年代に成功するようになったのは、1) 主要組織適合性抗原HLAの同定、それを適合させることで拒絶反応やGVHDをある程度コントロールできるようになったこと、2) 体内にある白血病細胞を根絶させることができるような移植前治療(大量化学療法と放射線照射)の開発が進んだこと、3) 移植合併症に対する補助療法の充実、無菌室や輸血療法、抗生剤や抗真菌剤などの開発、によると思われる。

移植は超大量化学療法、全身照射により、体内の悪性細胞を根絶させることが目的であるが、その際自己の造血細胞も廃絶してしまうため、造血幹細胞の補充を行って移植後の造血回復を狙うものである。

移植には自家移植と同種移植があり、前者はあらかじめ採取された自己の造血幹細胞、後者はドナーからの造血幹細胞の提供をうけて成立する。同種移植は移植したドナー幹細胞が生着する際に、レシピエントの組織を非自己と認識して、ドナー由来の成熟Tリンパ球によるレシピエントへの攻撃が起こる。これをGVHDというが、GVHDによって致死的な症状の進行が時に見られることがある。これと平行して白血病やリンパ腫などではドナーリンパ球による抗腫瘍効果(GVL効果: Graft-versus-leukemia effect)の存在も期待され、移植にあたっては、GVHDをいかにコントロールするかが移植の成否を左右する。GVHDには急性GVHDと慢性GVHDがあり、前者は移植後7~100日、後者は移植後100日以降(60~70日以上からの発症も多い)に起きる。皮膚、肝臓、消化管が標的臓器である急性GVHDに対し、皮膚、肝臓、口腔や眼などの粘膜、唾液腺、肺などが標的臓器となる慢性GVHDは長期にわたり患者の生活の質にかかわる。

移植と呼吸器合併症

移植での呼吸器合併症は大きな問題であり、死

因ともなりうる。移植関連の感染性・非感染性を合わせた肺合併症の頻度は40~60%ともいわれる^{1,2)}。移植後の気道、肺病変はさまざまな原因、背景因子が重なり多彩な臨床像を示す。代表的な病態は細菌、ウイルス、真菌などの感染症、間質性肺炎、閉塞性細気管支炎などである。多くの場合には、気道・肺症状は、感染・非感染の複数の因子が同時に起こっていることが多いと思われる。このため臨床上は診断に苦慮し、治療に難渋することが少なくない。

1) 感染症 (Table1)

移植後の患者は常に免疫不全状態となっている。移植前処置としての大量抗癌剤(CyclophosphamideやBuslfanなど)の投与、放射線照射total body irradiationが行われ、易感染傾向が起きる上、薬剤や放射線の肺組織への直接作用も影響する。リスクファクターとしては、生着までの時間(14~20日)、GVHD予防の免疫抑制剤(Cyclosporine A, Methotrexate, FK506など)、GVHDを発症とそ

Table 1 Infectious pulmonary complications of BMT

Early Complications
Bacterial pneumonia
Viral pneumonia
Cytomegalovirus (CMV)
Herpes simplex virus (HSV)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Respiratory syncytial virus (RSV)
Parainfluenza virus
Influenza virus A and B
Adenovirus
Protozoa
Pneumocystis carinii
Toxoplasma gondii
Fungal pneumonia
Aspergillus spp
Candida spp
Late Complications
Bacterial pneumonia
Mycobacteria
Viral pneumonia
CMV
Varicella zoster
Fungi pneumonia
Protozoa
Pneumocystis carinii

れによる組織傷害などである。後述する移植後非感染性肺炎は通常びまん性であり、この時期に胸部X線上限局した陰影が見られたら、まずは細菌や真菌感染を疑う。

移植後早期(1ヶ月以内)は、末梢白血球数が回復する時期で好中球低値が続く。この時期には細菌感染症、とくにグラム陰性菌感染症(緑膿菌など)が問題となるが、近年抗生剤の予防投与や発熱時の早期のbroadな抗生剤投与により、重症例は減少している^{2,3)}。肺炎球菌やブドウ球菌などグラム陽性菌も見られる。ウイルス感染では単純ヘルペス(HSV)肺炎やRSウイルス(RSV)⁴⁾肺炎などが多い。真菌感染症ではaspergillus, candidaが見られる。aspergillusでは多くはangio-invasive type³⁾でhaloを伴う結節が多発性に見られ、回復期にはair-crescent signが見られることもある。Candida肺炎では単発、または多発結節の像である。

造血回復後の移植後中期(30~100日ぐらいまで)は、リンパ球機能は不十分で、急性GVHDで患者の状態が悪化し、ウイルス感染が増える。サイトメガロウイルス(CMV)感染は移植後の10~50%に発生するといわれ、間質性肺炎としてびまん性の肺炎像を呈することがしばしばである。CMVは近年antigenemia, PCR法などを用いてのモニタリングが可能になり感染の危険性を察知できるようになった⁵⁾。HRCT上小葉中心性のスリ

ガラス陰影を示し、徐々にconsolidationに変化する。小葉中心性の微細結節、気管支拡張や壁の肥厚、時に胸水なども見られる⁶⁾。CMV高抗体価γグロブリンの予防投与や、ガンシクロビル、フォスカルネットの投与が功を奏する。その他カリニ肺炎、アデノウイルス、HSV、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、抗酸菌感染などによる肺炎も多い。

移植後後期(100日以上)は細胞性免疫の構築がまだ不安定で、免疫グロブリン値も不十分であるうえ、長期ステロイド投与、慢性GVHDによって感染が増悪する。気道感染のすべてのウイルス、たとえばRSV、インフルエンザ・パラインフルエンザウイルス、カリニ肺炎などの他、HHV-6、麻疹などの全身感染症に続発する気道・肺感染も近年多くの報告がある。

症例1 (Fig.1) 2歳発症のMDS(若年性骨髄単球形白血病:JMML)。3歳時に臍帯血バンクからの造血幹細胞移植を行うも拒絶、再発し、その後骨髄バンクからの、DNAタイピングで一産不一致のドナーでの移植を施行した。生着が確認でき、その後原疾患のコントロールも良好であったが、day92から咳嗽、肩呼吸などの呼吸障害、酸素飽和度低下などが出現した。またCMV antigenemia, PCRとも陽性でありCMVの間質性肺炎と診断した。酸素投与、ガンシクロビル投与開始、さらに呼吸状態悪化のためステロイドパルス療法を施

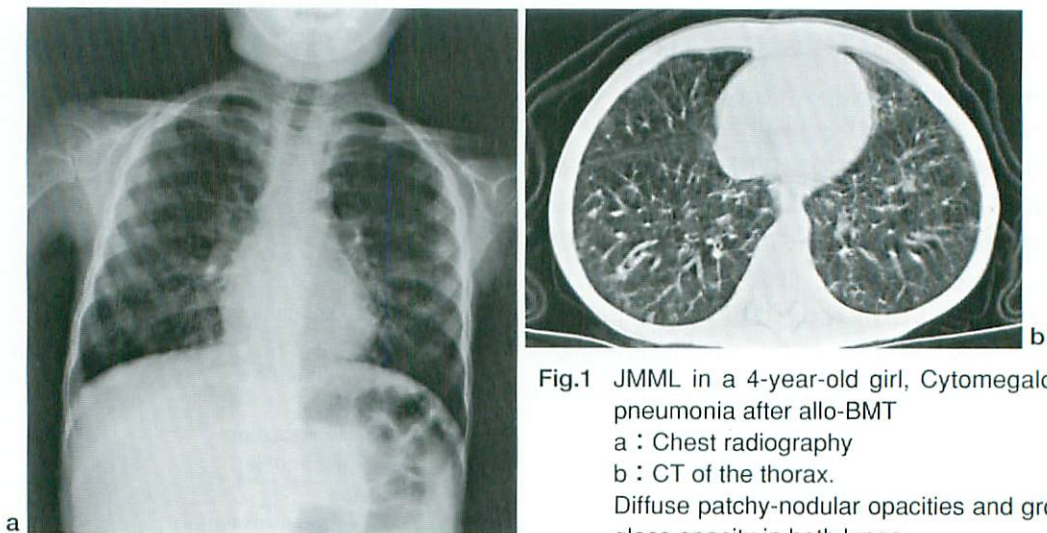


Fig.1 JMML in a 4-year-old girl, Cytomegalovirus pneumonia after allo-BMT
 a : Chest radiography
 b : CT of the thorax.
 Diffuse patchy-nodular opacities and ground-glass opacity in both lungs.

行、これにより徐々に血液ガスの改善を見た、その後も呼吸状態の悪化、改善を繰り返してステロイド投与が長期になっている。

症例 2 (Fig.2) 13歳発症のNKリンパ腫、慢性活動性EBウイルス感染症としてステロイドなどを長期間治療されていたが、その後EBゲノムのモノクローナルな増生が確認され、NKリンパ腫と診断された。前医にて15歳時にHLA一致の同胞ドナーから骨髄移植をうけた。生着は順調で原疾患のコントロールは良かったが、day55から、もともと移植前からあったと思われる結核巣が再燃し、咳嗽や発熱出現、喀痰ガフキー2号となり、当院結核病棟に転院となった。来院時は粟粒結核の診断であった。抗結核薬多剤を開始、しかし発熱が続き、治療に難渋した。

2) 非感染性合併症 (Table2)

移植後早期の非感染性の合併症としてはcapillary leak syndrome, engraftment syndrome, びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage, DAD), 肺水腫, 非感染性肺炎 (idiopathic pneumonia syndrome), 薬剤性肺炎などがあげられる。多剤大量の抗がん剤, 前処置としての放射線照射, 感染, 治療の心負荷, 腎毒性など種々の要因が複合して肺障害をきたし, 病態を発現すると考えられている。「非感染性」としたが実際は感染が合併していることが多いと思われる。

Idiopathic pneumonia syndrome⁷⁾ (以前は Idiopathic interstitial pneumonitis: IIPと呼ばれていたが、必ずしも間質に局限しないことから変更

Table 2 Noninfectious pulmonary complications of BMT

Early Complications

- Capillary leak syndrome
- Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- Acute respiratory distress syndrome
- Veno-occlusive disease
- Pleural effusions
- Pneumothorax
- Mediastinal emphysema
- Diffuse alveolar hemorrhage (DAH)
- Idiopathic pneumonia syndrome
- Radiation pneumonitis
- Drug-induced pulmonary toxicity
- Cytotoxic chemotherapy, other drugs
- Pulmonary embolism/pulmonary vascular disease
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Recurrence of disease (pulmonary/pleural)

Late Complications

- Bronchiolitis obliterans
- Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)
- Lymphocytic bronchitis/lymphocytic bronchiolitis
- Lymphocytic interstitial pneumonitis
- No classifiable interstitial pneumonitis
- Diffuse alveolar damage
- Restrictive ventilatory impairment
- Airflow obstruction

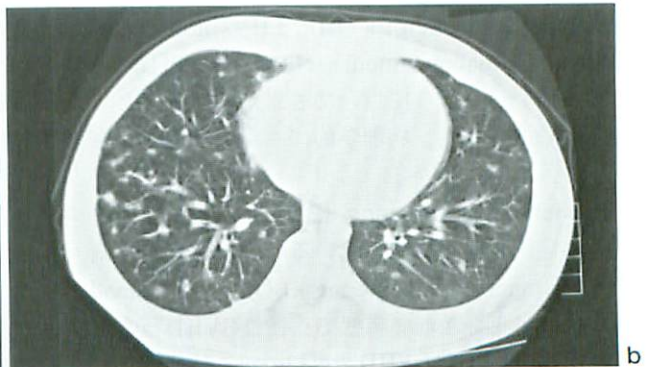
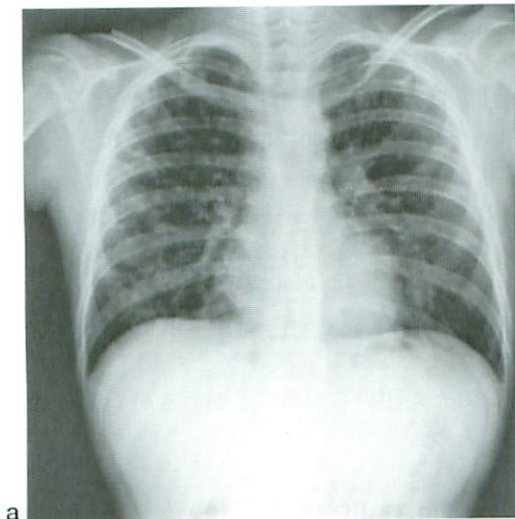


Fig.2 NK lymphoma in a 15-year-old boy, Pulmonary tuberculosis after allo-BMT

a : Chest radiography

b : CT of the thorax.

Multiples small nodules in both lungs (miliary pulmonary tuberculosis).

になった)は、移植後2~3週ぐらいで見られる咳嗽、低酸素血症などで発症する。移植前治療によるregimen related toxicity、とくに術前放射線照射と組織傷害によるサイトカイン放出が発症に大きく関与していると思われる⁸⁾。急性GVHDの関与などもいわれ、近年関連は低いとされるが、実際にはheterogeneousな症候群と考えたほうがよいかもしれない。治療に抵抗する急激な呼吸困難の進展で、予後不良、死亡率も高い。画像上は多くはびまん性で間質の肥厚、スリガラス状陰影、小結節影などが見られる。薬剤性肺炎の原因としてはCyclophosphamide、Busulfan、MCNUやACNUなどがあげられる。

移植後後期の合併症は、近年late-onset non-infectious (delayed) lung complication (disease) (LONIPCまたはDLD)という総称で呼ばれるようになった⁹⁾。移植後60~100日をこえて発症した肺病変のうち、明らかな感染症を否定すれば診断される。発症頻度はまだはっきりとしたデータはないが20%前後ではないかといわれる^{10, 11)}。これらは慢性GVHDとの関連が大きい¹⁰⁾。慢性GVHDの肺病変と他の臓器に存在する慢性GVHDに合併する呼吸器障害とに分けられるが、厳密には臨床的にも病理学的にも区別は難しい。また、慢性GVHDの肺病変についてYousemらは開胸肺生検の病理検体から、DAD、Bronchiolitis obliterans (BO)、Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)、Bronchiolitis with interstitial pneumonia/lymphocytic bronchitis (BIP, LIP)、non classifiable interstitial pneumonia (NICP)に分類している¹²⁾。しかしこれらについてもまだはっきりとした診断基準もなく、病理学的にも重なる病変が存在する。

• Bronchiolitis obliterans (BO)

近年症例報告が増加しているのが、閉塞性細気管支炎Bronchiolitis obliterans (BO)である。Small airwayに病変をきたす病態で、慢性GVHDとの関連性が高い。BOはGVHD関連以外にも特発性、膠原病関連、感染性、薬剤性、吸入性toxinなどが知られている。免疫学的直接障害としてHLA-classIIが発現する気管支・細気管支の上皮細胞が拒絶やGVHDの標的細胞となると考えられる¹³⁾。

移植後の長期生存が増加するに従って、移植後

100日を越える慢性期に比較的急速に進行する閉塞性障害を特徴とする呼吸不全の発症で、中には死亡例が報告されるようになった。実際には慢性GVHDの6~10%に見られるとされる¹⁴⁾。病理学的には、これらの患者で細気管支にほぼ選択的に強い癒痕化を伴う非可逆的な閉塞をきたしていることが指摘され、進行する呼吸不全が特徴である。BOの患者の多くは乾性咳嗽、慢性的な呼吸困難感、喘鳴があり、慢性副鼻腔炎なども合併する。現在のところ明確な診断基準はないが、上記のような臨床症状と、肺機能検査でFEV1 (% of predicted baseline)が80%以下の閉塞性障害を示す、1秒率低下は早期から見られ、進行性であり経時的なフォローが必要である。VC、DLCOは正常で感染症の除外が重要である。画像所見上は胸部X線では時に過膨張所見があるほかはあまりはっきりした所見はないことが多いが、胸部CTでは吸気相で気管支拡張像、局所的に、またはびまん性のmosaic attenuation、気管支壁肥厚、呼気相でair-trappingを示す。気管支拡張とfocal air-trappingはしばしば見られる^{9, 15)}。これに慢性GVHDが全身的にあれば疑うことになる。診断上TBLBは診断の役に立たず、BALではnon-specificな細胞増多が認められるのみで、近年肺生検(VATS: video-assisted thoracic surgery)なども行われ、これにより診断されることもある。詳細な病理の検討では、呼吸細気管支から径500 μ mぐらいまでの膜性細気管支に炎症細胞浸潤、粘膜上皮脱落、浮腫、フィブリン析出などの所見が見られ気管支内腔に泡沫状組織球の浸潤が見られた。進行すれば線維性の肉芽組織で細気管支腔が徐々に閉塞されて、最終的には完全閉塞される¹⁶⁾。この変化は不可逆である。治療として気管支拡張剤は無効で、ステロイド剤、免疫抑制剤の増量、マクロライド投与などが行われるが、効果があるのは8~20%前後という報告¹⁴⁾もあり、20~25%は進行性呼吸不全で死亡する。サリドマイドやMMF(ミコフェノール酸モフェチル)、免疫グロブリンなどが用いられることがあるがまだ効果は不定である。

症例3 (Fig.3) BOの一例、10歳女児、8歳時にCMLと確定診断され、イマチニブ内服を開始し良

好なコントロールが得られた。HLA一座不一致の母親をドナーとし、骨髄移植を実施した。移植後、Grade IIの急性GVHDをきたしたが、プレドニン内服でコントロールされた。しかし3ヶ月を過ぎたころより咳嗽出現し、CT所見よりBOと診断した。ステロイドパルス、MMF、タクロリムスの併用を行ったが1ヶ月後縦隔気腫、皮下気腫を合併し、呼吸不全となった。現在人工呼吸器管理下にある。

BOは慢性GVHDの気道・肺病変の一つと考えられている。その発症の多くが同種幹細胞移植患者で、多くの患者が同時期に他臓器にGVHDを発症していること、GVHD予防のためにCyclosporine-Aを用いると閉塞性障害の発症が有意に減少することなどもその根拠であろう。しかし実際にはBO発症期には高頻度に感染症の合併も見られるため、それによる症状の修飾や、感染症に続発する免疫異常によっても自己免疫機転が働き、BOの進行に一役買っている可能性もある。

・その他の特徴的な肺合併症

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 頻度は1.5%前後でBO移植後3ヶ月以内に発症することが多い。高熱をとともう乾性咳

嗽、呼吸困難が見られ、亜急性進行性の喘鳴も見られる¹⁷⁾。胸部X線上は末梢優位の両側性肺陰影が特徴的で、斑状浸潤影、線状影の混在が見られ、CT上は胸膜下、気管支にそって分布するconsolidation、スリガラス状陰影、結節影なども見られる¹⁸⁾。GVHD合併例に多く移植後の免疫学的な反応であるといわれる。酸素飽和度の低下、肺機能検査ではVC、DLCO低下と、拘束性換気障害を示す。

BO同様肺生検が有用で、BOと異なりステロイドが有効であるが、半年～1年にわたる長期間の投与となり、感染などの合併も含めると死亡率は20%程度である。

Lymphocytic bronchitis/Bronchiolitis with interstitial pneumonitis (BIP/LIP) 慢性GVHDに随伴する口内炎、食道炎、副鼻腔炎、Sicca syndromeに伴ってみられる慢性気管支炎¹⁹⁾。気道感染や誤嚥を繰り返すうちに、慢性閉塞性肺疾患に移行する。呼吸困難、喘鳴があり胸部X線上はCOLD、両側性線状網状陰影。初期には気管支拡張剤に反応する。

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLPD) 移植後1ヶ月～後期までに見られるが、特に80日以内の早期のものも多く、予後不良である。多くはEBウイルスの関与があるとされ

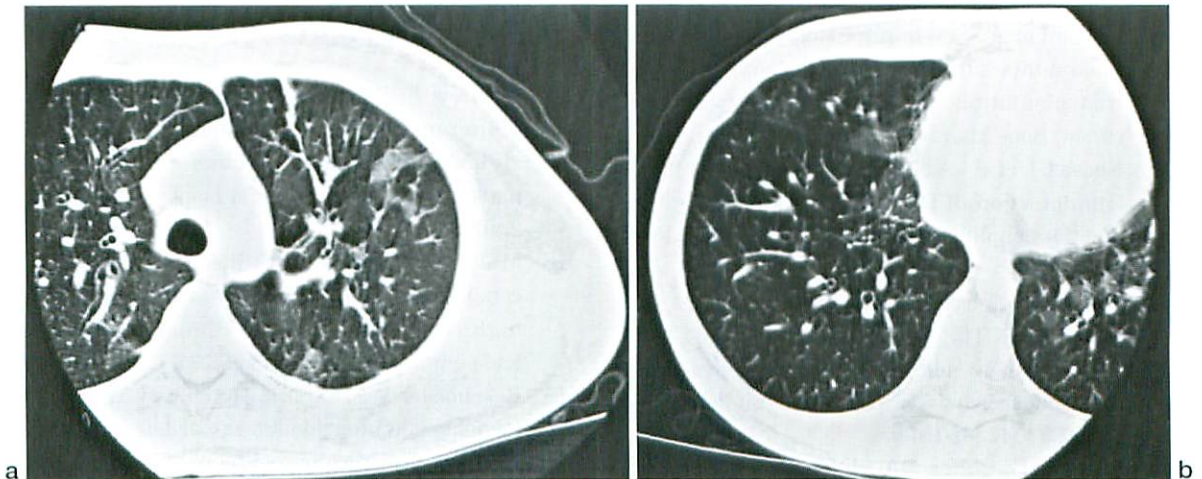


Fig.3 CML in a 10-year-old-girl, Bronchiolitis obliterans after allo-BMT ; CT of the thorax Focal or diffuse areas of decreased parenchymal attenuation contrasted against normal lung (mosaic attenuation), focal air trapping. Expiratory CT views shows accentuate the air trapping observed in bronchiolar areas and possibly persistent hyperinflation.

ていて、B細胞系の増殖が見られる²⁰⁾。組織型も NHL, polyclonal LPD, hyperplasia of bronchus-associated lymphoid tissueなどである。画像上は両側の気管支周囲や胸膜下に多発性の結節影が出現する。縦隔リンパ節腫大や心嚢水を示すこともある。

まとめ

造血幹細胞移植後の肺病変は、実際には種々の原因や病態が同時に起こっていることが考えられる。その主体の一つは感染症であり、もう一つはGVHDで、どちらも移植後の免疫回復過程で発現する病態である。気道・肺におけるGVHDの概念はまだ明確ではないと考えてよいと思うが、BOを含め早期診断、早期治療が予後を決定する重要な因子となる。臨床症状、画像所見、各種検査所見などからの確な治療を選択することが大切である。

●文献

- 1) Quabeck K : The lung as a critical organ in marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14 (Supple49) : 519-528.
- 2) Soubani AO, Miller KB, et al : Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996 ; 109 : 1066-1077.
- 3) Winer-Muram HT, et al : Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996 ; 34 : 97-117.
- 4) Fouillard et al : Severe respiratory syncytial virus pneumonia after autologous bone marrow transplantation. A report of three cases and review. *Bone Marrow Transplant* 1992 ; 9 : 97-100.
- 5) Nuova GJ, et al : An improved technique for the in situ detection of DNA after polymerase chain reaction amplification. *Am J Pathol* 1991 ; 139 : 1239-1244.
- 6) 阿部克巳, 他 : 骨髓移植後のサイトメガロウイルス肺炎のHRCT像. *日本医放会誌* 1998 ; 58 : 7-11.
- 7) Clark JG, et al : Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1601-1606.
- 8) Shanker G, Cohen DA : Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation : the role of pre-transplant radiation conditioning and local cytokine dysregulation in promoting lung inflammation and fibrosis. *Int J Exp Pathol* 2001 ; 82 : 101-113.
- 9) Palmas A, Tefferi A, et al : Late onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998 ; 100 : 680-687.
- 10) Dunker C, Dohr D, et al : Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease : a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1992 ; 54 : 1002-1008.
- 11) Schwarzer AP, Hughes JM, et al : A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1992 ; 54 : 1002-1008.
- 12) Yousem SA : The historical spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995 ; 26 : 668-675.
- 13) Burke CM, Granville AR, et al : Lung immunogenicity, rejection, and obliterative bronchiolitis. *Chest* 1987 ; 92 : 547-549.
- 14) Afessa B, Litzow MR, et al : Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complication. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 28 : 425-434.
- 15) Schultz KR, Green GJ, et al : Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994 ; 84 : 3212-3220.
- 16) 横井豊治, 平林紀男 : GVHDと気道・肺病変—閉塞性細気管支炎を中心に—. *病理と臨床* 1997 ; 15 : 223-227.
- 17) Mathew F, Bozeman P, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow Transplant*. 1994 ; 13 : 221-223.
- 18) Muller NL, Staples CA, Miller RR : Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high resolution CT and pathologic findings. *Radiographics* 1997 ; 17 : 1359-1371.
- 19) Beschorner WE, Saral R, Hutchins GM, et al : Lymphocytic bronchiolitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone marrow transplants. *N Eng J Med* 1978 ; 299 : 1030-1036.
- 20) Collins J, et al : Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease of the lung : CT and histologic findings. *Radiology* 1998 ; 208 : 749-759.