

# JSPR

Vol.20 No.2 2004 Journal of  
Japanese Society of Pediatric Radiology

## 日本小児放射線学会雑誌



特集 / 全身性疾患の肺病変の画像診断

症例報告

日小放誌  
J.J.S.P.R.

日本小児放射線学会



Journal of Japanese Society of  
Pediatric Radiology



Edited by

Hidekazu Masaki, M.D. Noriko Aida, M.D.  
Teruyoshi Amagai, M.D. Masato Hara, M.D.  
Hiroyuki Kobayashi, M.D. Masato Takase, M.D.

## CONTENTS

### **Special Articles** *Diagnostic Imaging for pulmonary lesions related with systemic diseases*

- Introduction ..... Masato Hara .....3
1. Pulmonary Manifestations of Collagen Disease ..... Taiyo Imai, et al. ....4
2. Imaging Features of Chest Associated with Renal Diseases ..... Hiroko Hara, et al. ....12
3. Pulmonary Involvement of Hematological Disease ..... Yasuo Horikoshi .....23
4. Imaging of Pulmonary Lesions in Childhood Patients with Solid Tumor  
..... Misako Hirai .....34
5. Broncho-Pulmonary Complications Associated with Graft-Versus-Host  
Disease after Stem-Cell Transplantation ..... Noriko Sato, et al. ....44

### **Case Reports**

- Experience of Radiopaque Foreign Bodies in Childhood  
—Movement of Radiopaque Foreign Body at the Time of Diagnosis  
and Its Treatment— ..... Takehito Oshio, et al. ....51
- Primary Obstructive Megaureter, Discovered as a Large Abdominal Cyst  
by Prenatal Ultrasonography : A Case Report ..... Tetsuro Kodaka, et al. ....57
- Hepatitis A Complicated by a Thickened Gallbladder Wall ..... Yoshifusa Abe, et al. ....64



## 目 次

### 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

- 特集を企画するにあたって .....原 真人 .....3
1. 膠原病の肺病変 .....今井大洋, 他 .....4
  2. 小児腎疾患の肺病変 .....原 裕子, 他 .....12
  3. 血液疾患と肺病変 .....堀越泰雄 .....23
  4. 固形腫瘍の肺病変 .....平井みさ子 .....34
  5. GVHDと気道・肺病変 .....佐藤典子, 他 .....44

### 症 例 報 告

小児のX線不透過性異物の治療経験

—特に、診断時と治療開始時に位置が変化していたX線不透過性

異物症例について— .....大塩猛人, 他 .....51

胎児超音波検査にて巨大腹腔内嚢胞として発見された原発性閉塞性

巨大尿管症の1例 .....小高哲郎, 他 .....57

著明な胆嚢壁肥厚を呈したA型肝炎の1例 .....阿部祥英, 他 .....64

---

平成16年度第1回日本小児放射線学会理事会 議事録	69
日本小児放射線学会 平成16年度評議員会 議事録	71
日本小児放射線学会規約	75
日本小児放射線学会細則	77
日本小児放射線学会雑誌投稿規定	79

---

# 特集

## 全身性疾患の肺病変の画像診断

*Diagnostic Imaging for pulmonary lesions related with systemic diseases*

### 特集を企画するにあたって

原 真人

北里研究所メディカルセンター病院 小児科

Masato Hara

Department of Pediatrics, Kitasato Institute Medicalcenter Hospital

本学会雑誌の前号ではFunctional MRIが特集されました。お読みになって、最近の画像診断法の進歩の日覚ましさに非常に驚かされた会員諸兄も多かったのではないのでしょうか。画像診断に加えて臨床検査診断法もめまぐるしく進歩し、非常に専門分化したものとなってきています。日常の診療の中で個々の画像所見や検査結果に目を奪われ一喜一憂してしまうことなく、得られた画像所見や検査結果をどのように解釈し、臨床的にどう考えるべきか、すなわち病因診断、さらに治療戦略へとどのように展開していくかということが重要になります。医師になりたての頃、先輩から、病気(疾患)を診るのではなく病人(患者)を診るのだとくり返し教えられたことをよく思い出します。また、近年いたるところで強調されているインフォームドコンセントという言葉を見たり聞いたりする度に、分化と総合のバランスが非常に大切であることを思い知らされます。

今回は、臓器別の分類と違った、肺という臓

器を軸とした横断的な視点から肺病変を捉えてみたいと考え、「全身性疾患の肺病変の画像診断」という特集を組むことにしました。そして、テーマとして、膠原病の肺病変、血液疾患の肺病変、腎疾患の肺病変、固形腫瘍と肺病変、GVHDと気道・肺病変の5つを選びました。各々について経験の豊富な先生方に、臨床に則した立場から全身性疾患の合併症としての肺病変あるいは治療経過中に留意すべき肺病変の画像診断について、執筆をお願いしました。執筆者の先生方には大変広範囲で漠然としたテーマにも関わらずご快諾いただき、読みごたえのある、わかりやすい内容にいただきました。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。画像写真も数多く、外来や病棟の本棚に置いて時々参考にする本となることを期待しております。会員諸兄には、是非ご一読いただき、これからの臨床にお役立ていただきたいと思っています。



## 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

### 1. 膠原病の肺病変

今井大洋, 伊藤保彦<sup>1)</sup>, 福永慶隆<sup>1)</sup>

日本医科大学付属千葉北総病院 小児科, 日本医科大学付属病院 小児科<sup>1)</sup>

#### Pulmonary Manifestations of Collagen Disease

Taiyo Imai, Yasuhiko Itoh<sup>1)</sup>, Yoshitaka Fukunaga<sup>1)</sup>

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Department of Pediatrics, Nippon Medical School<sup>1)</sup>

#### Abstract

Collagen-vascular disease (CVD) is a chronic systemic disease involving many organs including kidney, skin, brain and lung. Pulmonary involvement is relatively frequent and well known in adult patients. The majority of these patients develop pleural and/or pulmonary diseases at some time during the course of their illness. Even in children, pulmonary manifestations can be an initial complication of CVD as well as sometimes a life-threatening one. A number of pulmonary abnormalities has been investigated such as pleuritis with or without effusion, pneumonitis, alveolar hemorrhage, pulmonary hypertension, pulmonary/pleural fibrosis, and respiratory muscle myopathy. Although many radiological findings have been reported over several decades, the chest radiograph may occasionally be normal despite the presence of diffuse pulmonary impediment. Clinical studies of CT scans provide significant information leading to an early detection as well as serial observation of pulmonary involvement in CVD. Likewise, the introduction of high resolution CT (HRCT) allows us to demonstrate the smaller lesion that is not clearly identified by the conventional roentgenogram. HRCT may be proved to be of help in assessing disease progression, monitoring a response to therapy, and predicting a prognosis. In addition, cautious evaluation of pulmonary perfusion and/or ventilation scintigraphy is sometimes suggestive of underlying pulmonary involvement.

**Keywords:** Collagen-vascular disease (CVD), Pulmonary manifestation, Children, High Resolution CT (HRCT)

#### はじめに

膠原病およびその類縁疾患では、全身の諸臓器に様々な病像が出現するなかで、肺、胸膜病変を中心に呼吸器系器官への侵襲もしばしば認められる。膠原病における肺障害の機序の多くは明らかではないが、肺はもともと結合組織や血管に豊む臓器であるため、免疫学的異常の標的となりやす

い。さらに白血球減少などの免疫異常やステロイド療法による易感染性から生ずる日和見感染症、また免疫抑制剤などの使用による薬剤性肺障害もしばしば合併する。人工透析や腎移植の普及により腎合併症の治療が向上してきた現在、呼吸器合併症は少なからず生命予後を左右する要因となりつつある。これは小児期においても同様で、各種診断技術の発達や新たな治療法の開発などによ

り、長期に経過する例が増加しているため、肺障害をみる頻度も自ずと増加してくると推察される。最近の画像診断技術の進歩により、従来では判明し得なかつたごく初期の肺病変をも検出し、より早期に詳細な病像の把握が可能となりつつある。それでも診断や治療に難渋する例も少なくはないが、本稿では小児膠原病でよくみられる肺障害の病態に対する適切な理解の一助となるよう概説を試みる。

## 総論

膠原病における肺障害の部位は肺実質のみならず、肺胞、気道、血管、胸膜、呼吸筋などすべての組織が含まれ、複雑な病理所見と多彩な臨床像を呈する<sup>1)</sup>。膠原病ではそれ自体による肺病変のほか、呼吸器感染症の合併も高率に認められるため、とりわけ急性発症時の診断に際しては感染症の可能性は常に念頭に置く必要がある。一方で膠

原病は、増悪と緩解を繰り返しつつ全身にその病変は及ぶが、まれに肺病変が初発症状の場合もあり得る。そのような事態でも適確に病状を把握できれば、原疾患に辿りつくことも可能であり、経過を注意深く観察し診断に結びつけなければならない。

肺病変の診断に際しても、まず基本となるのは問診と身体所見であり、詳細な病歴の聴取と、胸部の打聴診をはじめとする全身の理学所見を採取する。次いで種々の検査を行うが、一般検査以外の主な項目としては<sup>4)</sup>、

- ①画像検査（胸部単純X線、CTもしくはhigh resolution CT [HRCT]、MRI、シンチグラフィ [肺血流・換気、ガリウム]、肺血管造影）
- ②肺機能検査（肺容量、フローボリューム曲線、肺拡散能 [DL<sub>CO</sub>]
- ③血液ガス分析（安静時、運動負荷時）
- ④血液検査（KL-6、SP-D、SP-Aいずれも肺胞

Table 1 Pulmonary manifestations of the collagen vascular disease in children

	SLE	JIA	SSc	PM/DM	MCTD	SS
Airway disease						
Bronchiectasis		+				++
Bronchiolitis obliterans	+	+				+
BOOP		++		++		
Aspiration pneumonia/Atelectasis	+++		+++	+++	++	
Alveolar disease						
Acute pneumonitis	++	+		+		
Chronic interstitial pneumonitis	++	++	+++	+++		+
Pulmonary fibrosis	+	+++	+++	+++	++	+
Alveolar hemorrhage	++		+		+	
Pulmonary nodule	+	++			+	
Pulmonary vascular disease						
Pulmonary hypertension	+++	+	+++	+	+++	+
Pulmonary thromboembolism	++				+	
Pleural disease						
Pleuritis with or without effusion	+++		++		++	
Spontaneous pneumothorax		++		++		
Thoracic/Diaphragm dysfunction						
Decreased thoracic movement	+	++	+++	+++	+	
Respiratory muscle weakness	++			+++		

+++ frequent    ++ occasional    + rare

SLE=Systemic lupus erythematosus, JIA=Juvenile idiopathic arthritis, SSc=Systemic sclerosis, PM=Polymyositis, DM=Dermatomyositis, MCTD=Mixed connective tissue disease, SS=Sjögren's syndrome, BOOP=Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia



## II型細胞由来)

- ⑤気管支鏡 (BAL, 生検)
- ⑥組織診 (胸腔鏡, 開胸による)
- ⑦心エコー, カテーテル検査 (肺高血圧症の有無)

などがある。

Table 1に小児に発症する主な膠原病に合併する肺病変を示す。本邦での小児膠原病全国調査による集計では、ここに示された各疾患で小児膠原病全体の約97%を占めている<sup>2)</sup>。また、膠原病では各種の自己抗体が検出され、診断の一助となることがある。疾患別に特有の自己抗体とは別に、臨床症状や病態に共通性を認める場合があり、これを自己抗体関連症候群と呼ぶ。Table 2に肺病変を伴う自己抗体関連症候群を列記した<sup>3)</sup>。これ

Table 2 Pulmonary manifestations in auto-antibody associated syndrome

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 1. 抗Ro/SSA抗体症候群         | シェーグレン症候群 (sicca complex)<br>亜急性皮膚ループス<br>新生児ループス/先天性房室ブロック<br>C2欠損症・C4欠損症<br>ANA陰性SLE |
| 2. 抗U1-RNP抗体症候群         | MCTD<br>レイノー現象<br>間質性肺炎/肺線維症<br>ソーセージ様手指<br>腎症非合併                                      |
| 3. 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体症候群 | 多発性筋炎<br>間質性肺炎/肺線維症<br>レイノー現象<br>機械工の手<br>多発関節炎  |
| 4. 抗リン脂質抗体症候群           | 血栓症<br>習慣性流産<br>中枢神経ループス<br>肺高血圧症/肺梗塞  |
| 5. ANCA関連血管炎            | 顕微鏡的多発動脈炎<br>間質性肺炎/肺線維症<br>Churg-Strauss症候群<br>Wegener肉芽腫症<br>半月体形成性急速進行性腎炎            |

ら以外にも、Goodpasture症候群で抗基底膜抗体、血管炎症候群で抗血管内皮細胞抗体、全身性硬化症 (SSc) で抗Scl-70抗体なども肺病変に関与するとされている。

## 各 論

## 1. 全身性エリテマトーデス (SLE)

膠原病のなかでもSLEでは最も高頻度に、約半数あまりの症例で経過中に何らかの呼吸器関連病変を認める。小児期に発症するSLEは全体のおよそ20%であるが<sup>5)</sup>、成人例同様に臨床症状や胸部X線異常の出現する以前に、拡散能の低下や拘束性障害等の肺機能検査 (PFT) 異常を認めることがある。

臨床的病像も複雑で、その重症度も無症候性の胸膜炎から慢性進行性の間質性肺炎や致死的な肺臓炎、肺出血まで様々であるが、SLEに特異的な肺組織所見は未だ確立されていない。

## 1) 胸水貯留、胸膜炎

膠原病の胸膜病変の原因としてはSLEが最も多く、胸膜炎はSLEの活動性と深く関連する。同時にSLEで最も高頻度に見られる肺合併症でもある。胸水は滲出性で少量のことが多く、ほとんどの場合は完全消失するが (Fig.1, 2)、時に胸膜肥厚や無気肺像を残す (Fig.3)。

胸部X線での異常所見でも胸水貯留が最も多く、左右差はなく両側性もしくは片側性で心嚢液貯留もしばしば合併する。大量に貯留した場合には胸腔ドレナージも考慮する<sup>6)</sup>。

## 2) 急性肺臓炎 (ループス肺炎)

SLEでの急性肺臓炎はよく知られた合併症であるが、その頻度は少なく1~4%と報告されている<sup>7)</sup>。症状、胸部X線にも特異的な所見はなく、たまに感染性の肺炎や、うっ血性心不全との鑑別および除外診断にしばしば苦慮する。病理所見も非特異的で、肺胞の急性炎症と壊死、広範な炎症性細胞浸潤を伴う間質性浮腫、血栓形成像など、肺出血と間質性肺炎の混在する像を呈する。したがって肺臓炎の診断は除外診断とならざるを得ない。

胸部X線所見は肺炎や肺出血に近く、下肺野を中心とするびまん性の肺胞性浸潤影を通常両側に、まれに片側のみで認める。CTでは病変

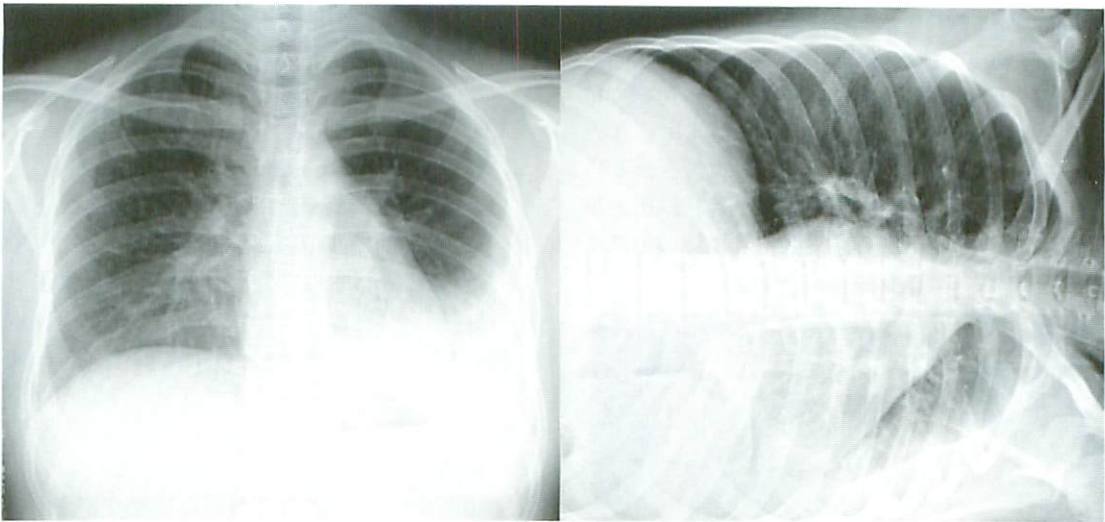


Fig.1 A 14-year-old girl with systemic lupus erythematosus. Chest Posteroanterior radiograph shows a left lower lobe infiltration and a decreased left lung volume, with pleural effusion more apparently seen in the left decubitus view.

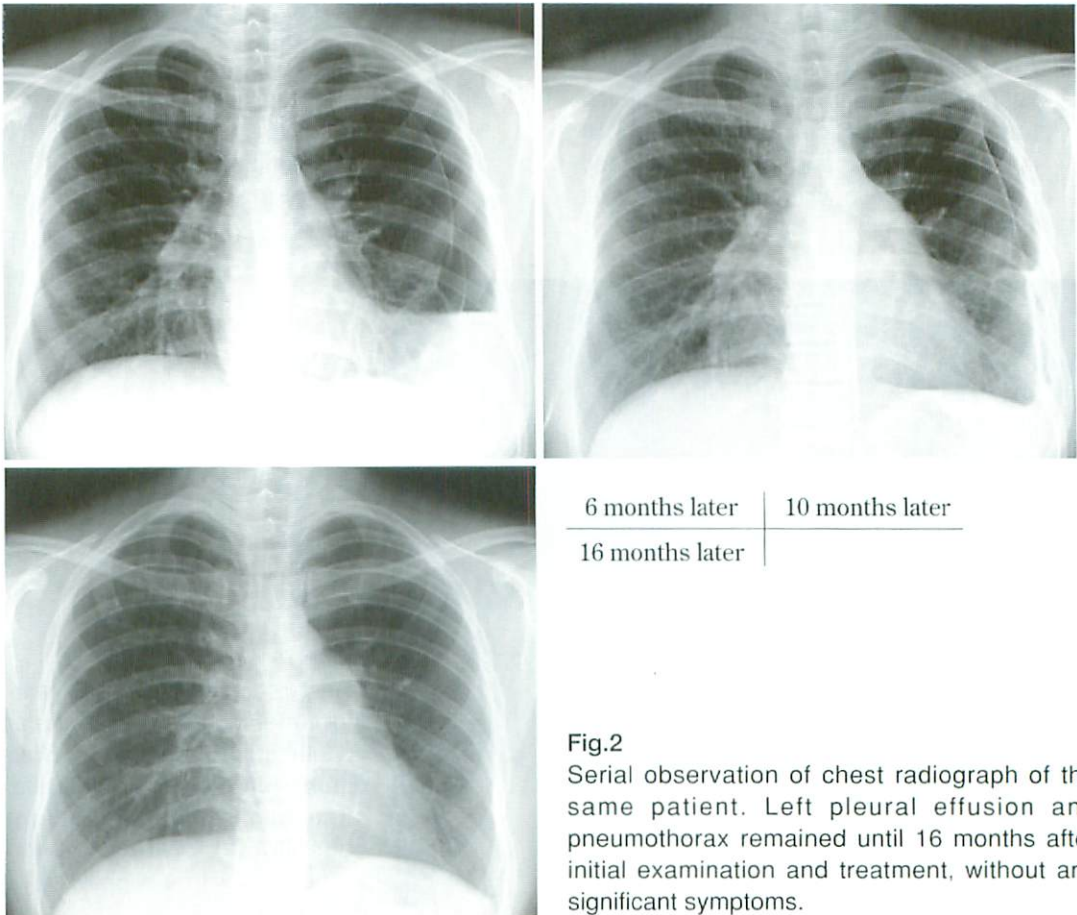


Fig.2 Serial observation of chest radiograph of the same patient. Left pleural effusion and pneumothorax remained until 16 months after initial examination and treatment, without any significant symptoms.



部に一致してすりガラス様陰影が増強する。

3) 間質性肺炎, 肺線維症

SLEではSScや関節リウマチ(RA)に比べて稀で, 胸部X線異常所見として約3%に, またHRCTでは約30%に認められると報告される<sup>8)</sup>. 内容は肺底部や胸膜直下の網状小粒状陰影と横隔膜縁の不鮮明化で, 進行例では横隔膜の挙上

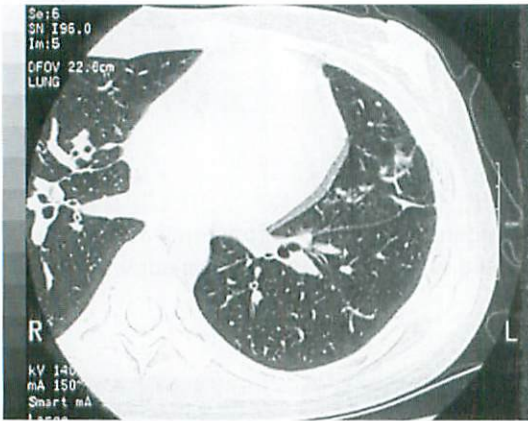


Fig.3 Axial HRCT of the same patient after 5 years. Linear small atelectases in the left lung, probably consistent with an inflammatory scar due to pneumonia and pleurisy, are seen whereas the lung fields look normal.

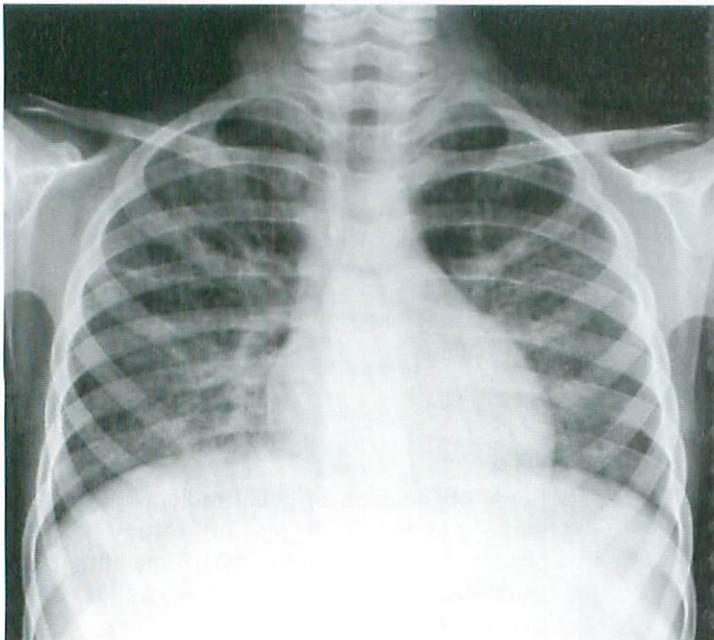


Fig.4 Chest radiograph of an 8-year-old girl suffering from systemic lupus erythematosus for 5 years. Bilateral diffuse reticular infiltration and an attenuation of perihilar air-space consolidation are shown in association with a slightly elevated diaphragm.

および含気量の低下や, 横隔膜直上の遷延性板状無気肺などである (Fig.4). 病変は下肺により顕著に認められるが, 一般に限局性で予後はよい。

4) 肺高血圧症

Raynaud現象と抗RNP抗体が陽性のことが多く, 進行例では予後は不良であるが, 小児で見られることは少ない。胸部X線では肺動脈下行枝の拡大, 側面および斜位で右室の拡大, 末梢肺血管影減弱が特徴で, 診断には心エコー検査が有用である。プロスタグランジン製剤が奏功する。

5) 肺塞栓症

凝固異常による深部静脈血栓症や, 細血管炎および免疫複合体による血管内皮の障害を起因とする肺高血圧症などが発症要因となる。検査所見ではlupus anticoagulantその他の抗リン脂質抗体が高率に証明される。肺血流・換気シンチグラフィが有効で<sup>9)</sup>, 確定診断は肺血管造影による。

6) 肺胞出血

肺胞出血をきたす自己免疫性疾患は, ①抗基底膜抗体疾患 (Goodpasture症候群), ②膠原病/血管炎 (SLE, 血管炎症候群等), ③上記以外の疾患 (増殖性糸球体腎炎, 血栓性血小板減

少性紫斑病等), ④薬剤・化学物質性疾患 (D-penicillamine等), ⑤特発性肺ヘモジデロシス, に分類される。出血の成因は不明であるが, 病態として免疫複合体の肺胞隔壁および肺毛細管壁への沈着などによる肺胞や血管の障害が考えられる。

SLEの肺胞出血は小児では2~3%と稀ではあるが, 致死率の高い予後不良な合併症として知られている<sup>10)</sup>。血痰, 貧血および胸部X線異常を主徴とし, 通常は腎病変, 中枢神経病変などを伴う活動期に発症することが多い。胸部X線では肺底部の拡大と, 下肺野に著明なびまん性・両側性の肺胞性浸潤影や斑状陰影が診断の指標となる。またMRIのT2強調画像では低吸収像として確認される。治療にはステロイド剤やcyclophosphamideのパルス療法が行われる<sup>10)</sup>。

## 7) その他

反復性の胸膜炎に付随する板状無気肺により, 横隔膜が挙上し肺容量の減少する病態をshrinking lung syndromeと称し, 全身性硬化症でもみられることがある。本態は横隔膜や呼吸筋の機能不全と考えられ, 緩徐に進行するため特に治療法はないが, 予後は良好である<sup>11)</sup>。

そのほか, 閉塞性気管支炎, 細気管支炎などの末梢気道病変も少数ではあるが報告されている。

## 2. 若年性特発性関節炎 (JIA)

### 1) 胸膜炎

成人例の関節リウマチ (RA) とは異なり, JIAにおける肺合併症は非常に少ないが, そのなかでは胸膜病変の頻度が高い, 圧倒的に男性に多く, しばしば無症状である。胸部X線所見では胸膜肥厚が多く, 心外膜炎や皮下結節を伴うことが多い。胸水貯留もよく出現するが, 重症度とは無関係にRA発症以前や発症時から存在することもある。胸水はほとんどが片側性で限局しており, 糖が少なく細胞数の上昇がみられるが, SLEに比較し胸痛を伴うことは少なく, 数カ月の経過で自然に消退傾向を示す。

### 2) 間質性肺病変・肺線維症

肺線維症は胸部X線では2~9%に見られ, 典型例では下肺野を中心に網状もしくは結節状陰影を呈する。病状の進行につれて, 陰影は次第に粗く蜂巢状となり肺容量の減少を認める。

同様にHRCTでも不規則な網状陰影と肺葉間隔壁の肥厚から, 次第に蜂窩肺 (honeycombing) へと進行する<sup>12)</sup>。肺内結節は胸部X線では稀で1%にも満たないが, CTでは頻度は高く, 通常進行性の関節炎や, 病理学的に同一の皮下結節を伴う。これらの所見は胸膜下肺組織に優位で, 下肺野ではより顕著となる。ときに線維化は上肺野に限局し結核のような空洞を形成する。肺高血圧症も合併することがあるが, 幸い重症な間質性肺炎は数%以下と稀である。

### 3) その他

急速進行性の閉塞性細気管支炎, 気管支拡張症, BOOP (Bronchiolitis obliterance with organizing pneumonia) などが稀に報告される。また直接的な肺病変ではないが, 胸郭を構成する関節群の破壊による胸郭変形で拘束性障害をきたすことがある。

## 3. 全身性硬化症 (SSc)

小児では非常に稀な疾患であるが, 成人のSScでは肺・胸膜病変がよく知られていて予後を左右することも多い。間質性肺炎, 肺高血圧症, 胸膜炎, bulla形成による自然気胸や, 食道機能不全に起因する吸引性肺炎を示すこともあるが, その程度は症例により著しく異なる。

胸部X線の変化では間質の線維化像が最も多く, 初期には微細な網状パターンから, やがて網の目が粗くなり蜂巢状パターンへ進行する。また側面像で拡張した食道内の含気像をみることがある。HRCT所見では, 急性炎症の存在を示唆するスリガラス状陰影や, 辺縁の不明瞭な胸膜下結節, さらに不可逆性の変化である網状陰影, honeycombing, 牽引性気管支拡張症などが認められる。胸膜肥厚は20%に認められ, それらすべてに肺実質の異常所見を伴う。特発性肺線維症やリウマチ性疾患の如く病変は肺底部に好発し, 胸部X線では正常の場合でもHRCTでは線維化の徴候が証明されることがある。小児SScでの間質性肺病変の検出率はHRCTで73%であるのに対し, 単純写真では18%にとどまるとの報告もあり<sup>13)</sup>, その診断的価値はきわめて高い。

## 3. 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)

PM/DMでは全経過中に約半数の症例で, 何らかの呼吸器病変を合併する。その発症機序より,



①筋力低下によるもの(呼吸筋障害, 吸引性肺炎), ②治療, 薬剤によるもの(過敏性肺臓炎, 日和見感染), ③原因不明のもの(間質性肺病変, 肺高血圧, 肺悪性腫瘍), に分類されるが, 最も多いのは舌筋や咽頭筋の筋力低下による嚥下障害と吸引性肺炎で, 約50%に認められる<sup>14)</sup>. 胸部X線では, 誤嚥の発生した区域に一致して浸潤影が存在する.

間質性病変は30~80%でみられ, 予後に深く関与する重要な合併症で, 抗Jo-1抗体が陽性であることが多い. 胸部X線所見では微細な網状パターンから次第に粗野な網状結節状陰影, そしてhoneycombingが下肺野で好発する. 病変が横隔膜に波及すれば, 横隔膜の挙上に伴い肺容量の減少や肺底部の線状無気肺も加わる. DMで筋所見の乏しいamyopathic dermatomyositisに合併する間質性肺炎は, 非常に急速に進行し予後不良である.

また急性や亜急性のPMでは, BOOPに代表される広範な肺胞のダメージがみられることがある. 胸部X線で両側性, とくに複数の浸潤影が気管支周囲や胸膜下で観察され, HRCTでは90%以上ですりガラス状もしくは線状の陰影が増強する<sup>15)</sup>.

#### 4. 混合性結合組織病 (MCTD)

MCTDはSLE, SSc, PM/DMの要素を併せ持ち, 抗RNP抗体症候群としての特徴でもある肺合併症を起こしやすい. しかし小児期では成人に比較し呼吸器病変の発症は少ないとされる. 間質性肺炎, 胸膜炎, 肺高血圧症, BOOP, 肺胞出血などが含まれるが, とりわけ肺高血圧症は膠原病のなかでもMCTDで最も合併頻度が高い. 胸部X線所見では間質性肺炎は30%にみられるが, 胸膜病変は稀である. 肺高血圧症は肺塞栓に続発することがあり, 進行例では治療に苦慮することも多い. 組織学的にはSScにおける肺高血圧症とは異なり, 血管性病変が主体で肺線維症は伴わず, 原発性肺高血圧症に類似する.

#### 5. Sjogren症候群

鼻腔に始まる気管・気管支の気道内乾燥によって, 咳嗽, 呼吸困難等の症状が引き起こされ, 結果として気道感染, 肺炎, 無気肺をきたし易く, 間質性病変や末梢気道病変の原因となる. 肺合併症では肺線維症の頻度が最も高く, 胸部X線では10~14%で認められる. HRCTでは気管支拡張症,

気管支の炎症像, 肺葉間境界線の肥厚などが特徴的で, 間質性肺炎では下肺野を中心に網状結節状陰影や間質の線維化を認める. また悪性リンパ腫, 肺では特にB-cell lymphomaの合併を認めることがあり, 縦隔や肺内のリンパ節腫脹および腫瘍の存在に留意する.

#### 6. 血管炎症候群

血管炎は血管壁に炎症をきたす疾患群の総称であるが, 全身性血管炎の分類は, 病変の主体となる血管のサイズから成されるのが一般的である<sup>16)</sup>. なかでも小児で圧倒的に頻度が高いのは, 川崎病と血管性紫斑病 (HSP) である. 前者は中および小動脈 (medium-sized and small artery) が侵されるが, 古典的な結節性動脈炎 (PN) もここに含まれる. HSPはそれよりも小さい細動脈, 毛細血管, 細静脈などが侵されるが, これらはいずれも肺病変をきたすことは少ない.

一方で肺に発症する血管炎では多くは小血管が侵され, small-vessel vasculitisのカテゴリーに属する. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が陽性のことが多くANCA関連血管炎とも呼ばれる (Table2). 肺病変ではびまん性肺胞出血や間質性肺炎がみられ, とくに生命予後を左右する重要な因子である. ①Churg-Strauss 症候群/アレルギー性肉芽腫性血管炎, ②Wegener肉芽腫症, ③Goodpasture症候群が有名であるが, いずれも小児ではきわめて稀であるため, 本稿では詳細は割愛する.

そのほかに膠原病の類縁疾患として, 高安病/大動脈炎症候群は大中動脈の全層性の血管炎で, 肺動脈にも狭窄や閉塞病変が生じ肺高血圧症を起こすことがある. 稀な事例としては肺線維症や, 心不全に起因する肺水腫の報告がある<sup>17)</sup>.

#### おわりに

膠原病に代表される自己免疫疾患は, 臨床的に長期にわたり全身多臓器に障害を及ぼす. 薬物治療を含めた全身管理療法の進歩によって, 総合的な予後は改善しつつある中で, 呼吸器系への合併症は長期予後の観点からも注目を集めている. また最近開発された薬剤や治療法の改良に伴い, 新たな合併症の起こりうる可能性もある. 小児科領域では, 治療に用いるステロイド剤をはじめとする数々の薬剤の副作用による成長発達への影響

を、常に念頭に置きつつ対処して行かねばならない。多種多様な呼吸器合併症に対する適切な理解と対策は、今後より一層その重要性を増してくるものと思われる。

### ●文献

- 1) Eid NS, Buchino JJ, Schikler KN : Pulmonary Manifestations of Rheumatic Diseases. *Pediatr Pulmonol Supplement* 1999 ; 18 : 91-92.
- 2) 藤川 敏 : 小児リウマチ性疾患の全国調査結果. *リウマチ'97*, メディカルレビュー社, 東京, 1997, p32-38.
- 3) 伊藤保彦, 五十嵐徹, 福永慶隆 : 抗核抗体の対応抗原. *小児内科* 2001 ; 33 : 765-769.
- 4) 今井大洋, 伊藤保彦, 吉田 豊 : 自己免疫と呼吸器疾患. *小児内科* 1995 ; 27 : 826-832.
- 5) Pohlgeers AP, Eid NS, Schikler KN, et al : Systemic lupus erythematosus : pulmonary presentation in childhood. *South Med J* 1990 ; 83 : 712-714.
- 6) 今井大洋, 吉田順子, 伊藤保彦 : 肺炎軽快後も胸水貯留が持続し, その消失後にSLEと診断された一例. *日小呼誌* 2002 ; 13 : 41-45.
- 7) Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP 3rd : Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 159-193.
- 8) Fenlon HM, Doran M, Sant SM, et al : High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996 ; 166 : 301-307.
- 9) Inokuma S : Pulmonary involvements caused by changes in peripheral perfusion in collagen-vascular diseases. *Allergology International* 2004 ; 53 : 7-11.
- 10) Fukuda M, Kamiyama Y, Kawahara K, et al : The favourable effect of cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of massive pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 : 167-170.
- 11) Warrington KJ, Moder KG, Brutine WM : The Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 467-472.
- 12) Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al : Lung changes in rheumatoid arthritis : CT findings. *Radiology* 1994 ; 193 : 375-382.
- 13) Seely JM, Jones LT, Wallace C, et al : Systemic sclerosis : using high-resolution CT to detect lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol* 1998 ; 170 : 691-697.
- 14) Schwartz MI : Pulmonary and cardiac manifestations of polymyositis-dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1992 ; 7 : 46-54.
- 15) Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, et al : High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1996 ; 11 : 250-259.
- 16) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al : Nomenclature of systemic vasculitides : proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
- 17) 今井大洋, 渡辺恵子, 小代博之, 他 : 肺水腫発症により発見された大動脈炎症候群の一例. *日小放誌* 1991 ; 7 : 22-23.



## 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

### 2. 小児腎疾患の肺病変

原 裕子, 大久保裕雄

川口市立医療センター 放射線科

#### Imaging Features of Chest Associated with Renal Diseases

Hiroko Hara, Yasuo Ookubo

Department of Diagnostic Imaging, Kawaguchi Municipal Medical Center

#### Abstract

A variety of conditions involve pulmonary manifestations associated with renal disorders. Thoracic manifestations associated with renal failure include pulmonary edema, pleural effusions, metastatic calcifications, and renal osteodystrophy. Thoracic involvement occurs more frequently in systemic lupus erythematosus which causes renal failure in children. Inflammatory reactions directed primarily against the vascular wall, with presumed immunologic origin produce Wegener's granuloma, and myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) -related pulmonary diseases. MPO-ANCA-related pulmonary diseases induce pulmonary hemorrhage and extravascular parenchymal diseases. Specific systemic diseases, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau disease, and Potter sequence are also known to involve both lungs and kidneys.

This article concentrates on the evaluation of the intrathoracic imaging features of disorders involving both lungs associated with renal diseases in children. Although intrathoracic manifestations may be nonspecific, knowledge of the associated pulmonary abnormalities frequently narrows the differential of the pulmonary findings in children.

**Keywords: Children, Lung diseases, Renal diseases, Imaging features**

腎疾患と関連した肺病変としては、古典的には腎不全に伴う肺水腫や胸水、転移性肺石灰化症 metastatic calcificationなどが挙げられる。また肺と腎はともに毛細血管がよく発達した臓器であり、血管炎により様々な症状を呈する。肺の血管炎は通常全身性の血管炎の一つと考えられており、腎障害とともに肺出血を合併する疾患は肺腎症候群として知られている。この他、小児で腎、肺両者に所見を呈する症候群がいくつかあり、ここではこれらの画像所見を中心に記載する。

#### 1. 腎不全に伴う肺病変

腎不全に合併する肺病変としては、肺水腫、胸

水、異所性肺石灰化症 metastatic calcification、尿毒症肺が、胸部では腎性骨異栄養症も認められる。さらに膠原病で腎不全を生じる全身性エリテマトーデスでは肺病変を合併することが知られている<sup>1)</sup>。

#### A) 肺水腫

肺水腫は肺血管外水分量の増加として定義され種々の原因により生じる。原因疾患により心疾患に見られる心原性肺水腫、心疾患以外を原因とする非心原性肺水腫に区別される。非心原性肺水腫は、1) 肺静脈疾患、2) 腎疾患や過剰輸液による腎性、3) 頭部外傷や頭蓋内圧亢進による神経原性、4) 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS)、上気道閉塞、薬剤

性、ガス吸入などによる毛細血管透過性亢進型肺水腫に分類されてきた<sup>2)</sup>。一方肺水腫の病態からは、血管内あるいは組織内静水圧、血漿浸透圧、組織浸透圧などの静水圧因子による肺水腫をhydrostatic edema、血管基底膜や肺胞上皮の透過性亢進による肺水腫をpermiability edemaと呼ぶ。心原性肺水腫は主としてhydrostatic edema、腎性肺水腫は循環血液量の増加と血漿膠質浸透圧の低下によるhydrostatic edemaと考えられている<sup>3)</sup>。血管外組織に漏出した水分が肺の間質に留まっている状態を間質性肺水腫 (Fig.1)、肺胞内まで漏出液が及んでいる状態を肺胞性肺水腫 (Fig.2)と呼ぶ。

心原性肺水腫では左房圧が上昇し、肺静脈圧が上昇する。坐位や立位では末梢血管抵抗は上肺野より下肺野で高いため、肺静脈圧の上昇は上肺野でより上昇しやすい。その結果、肺血管陰影は上肺野で拡張し、相対的に下肺野では縮小する。これを再分布redistributionと呼び、肺毛細血管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure PCWP) 15~20mmHgで生じるとされる。続いて肺の間質である気管支血管束周囲や小葉間隔壁に水分貯留を生じる。これはPCWPが20~25mmHgを超えると生じる

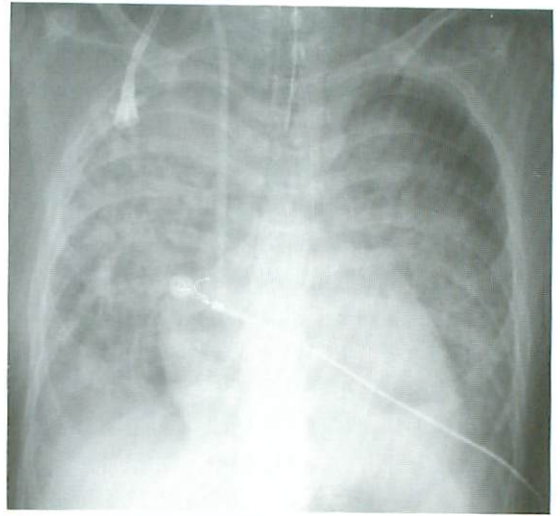


Fig.2 Airspace edema

A 22-year-old man with chronic renal failure, cardiomyopathy, and hypertension, who presented rapidly developing short of breath.

Chest radiograph demonstrates bilateral airspace consolidation involving mainly the perihilar regions (butterfly pattern), cardiomegaly, and bilateral pleural effusion. The subpleural zone of the lung is spared. (Courtesy of Dr. Ishikura and Dr. Ikeda, Kiyose Children's Hospital)

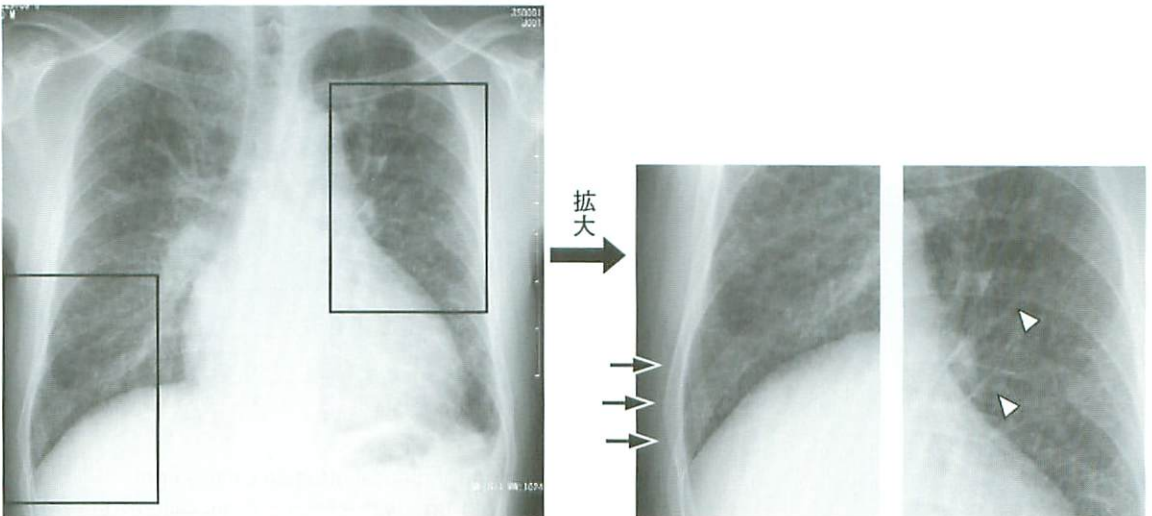


Fig.1 Interstitial pulmonary edema.

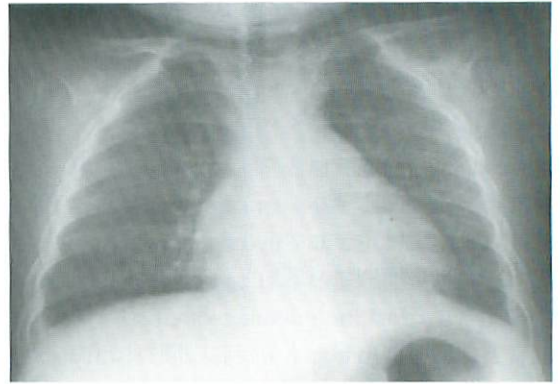
A 30-year-old man who presented with dyspnea for a week.

Chest radiograph shows a reticular pattern due to interlobular septal thickening, septal lines (Kerley A line : arrowheads, Kerley B line : arrows), ill definition of the pulmonary vessels, cardiomegaly and left pleural effusion.

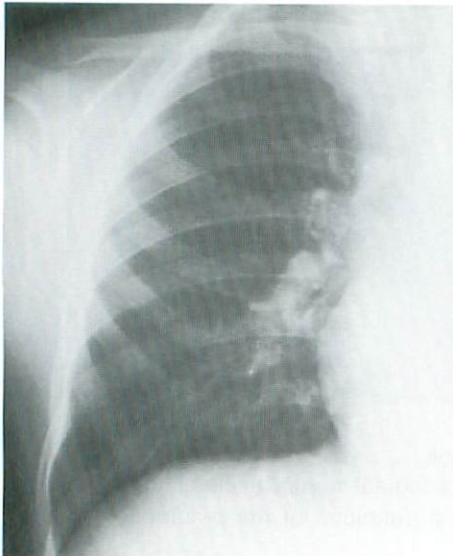
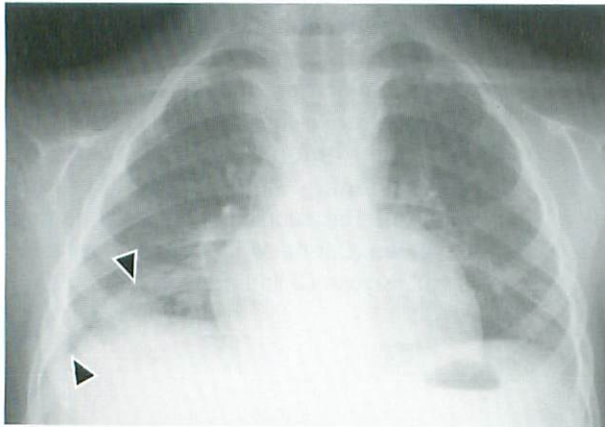


とされる。気管支血管束周囲に水分が貯留すると、胸部単純写真では肺門部の血管陰影不鮮明化 (perihilar haze) や気管支壁の肥厚 (peribronchial cuffingカフサイン) として描出される。また小葉間隔壁の肥厚は単純写真ではseptal lines (Kerley A線, B線) として認められ (Fig.1), これは肺静脈圧が17~20mmHg以上で出現するとされる<sup>4)</sup>。

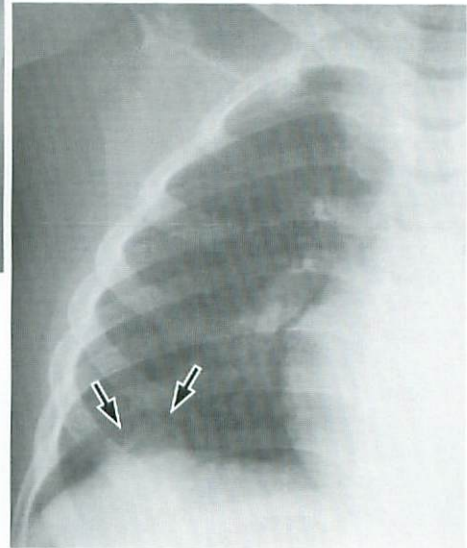
肺間質への水分貯留の限界を超えると肺胞上皮が破綻し、肺胞内まで水分貯留が波及すると肺胞性肺水腫となる。PCWPが急速に25mmHgを超えると肺胞内への浸出液貯留を生じるとされる。肺胞性肺水腫の単純写真の所見は、肺胞内に漏出した液体によりすりガラス陰影や、細葉性陰影、小葉性陰影あるいはこれらの癒合した陰影である。典型的には肺門付近にその程度が強く、蝶形陰影



**Fig.3 Pleural effusion**  
A 3-year-old girl with nephrotic syndrome, with severe hypoproteinemia (Albumin 1.0-1.5g/dl). Chest radiograph reveals dullness of costophrenic angle, representing small amount of pleural effusion on both sides. Mild thickening of right minor fissure is also seen. (Courtesy of Dr. Ishikura and Dr. Ikeda, Kiyose Children's Hospital)



a | b  
c |



**Fig.4 Subpulmonary pleural effusion on the right**  
A 4-year-old boy with chronic renal failure due to focal segmental glomerulosclerosis. Chest radiograph (a) demonstrates small amount of right pleural effusion (arrowheads). Remaining localized subpulmonary effusion appears to be a pulmonary nodule (arrows) (b). It disappears two months later(c).

(Butterfly shadow)を示す(Fig.2)。肺門中心性の病変を呈する仮説として、肺血管気管支周囲の間質の浮腫や、呼吸運動に伴うリンパ液の流れが肺門付近より末梢で良好であると説明されている<sup>1,2)</sup>。

非心原性肺浮腫の胸部単純写真の所見は心原性肺水腫と類似している。両者の鑑別に有用な所見は心拡大の有無であるが、腎不全では心疾患や高血圧を合併したり、心嚢液貯留を伴うことが多く、通常心拡大を伴っている。また重症心不全では腎前性腎不全となりやすいため、心原性と非心原性の重複は認められる。単純写真の経時的変化を臨床所見と併せて評価することが原因の鑑別には有用である。

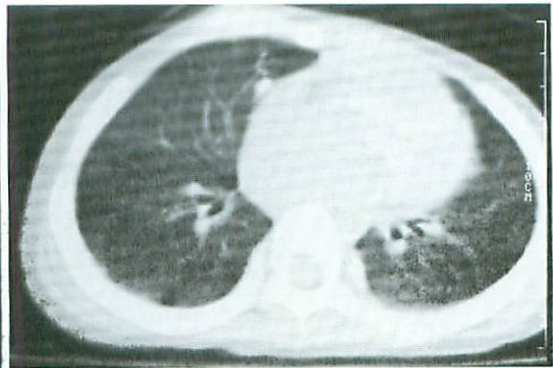
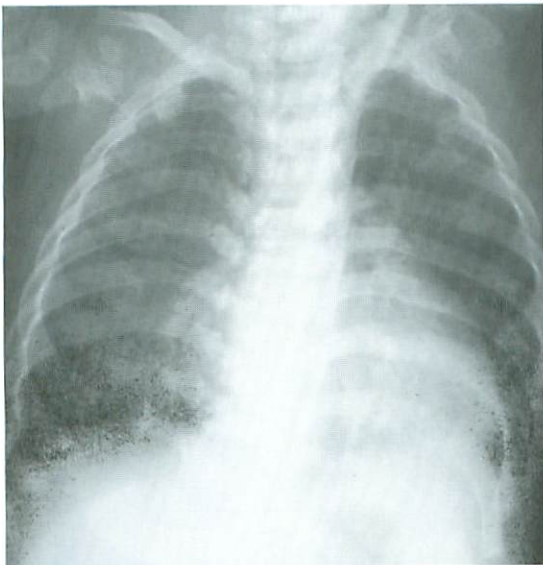
慢性腎不全は小児の肺水腫の重要な原因である。慢性腎不全で肺水腫を生じる要因にはいくつか挙げられる。水分過負荷、腎不全による体液増加、毛細血管透過性亢進、血漿膠質浸透圧低下、低蛋白

血症、高血圧性左心不全などである<sup>5)</sup>。腎性肺水腫(Fig.2)でも心原性と同様の単純写真像を呈する。肺水腫以外に腎不全ではマクロファージの活性低下、細胞性免疫の抑制により肺炎を生じやすい。

## B) 胸水

胸水は肺水腫や様々な要因によって生じる。尿毒症患者の剖検では20%で浸出液による胸膜炎を認める。心不全や水分過負荷、ネフローゼ症候群、急性糸球体腎炎、血管炎や膠原病などの自己免疫疾患などでも胸水を認める。ネフローゼ症候群(Fig.3)では重症な低たんぱく血症のために漏出液による胸水を認める。単純写真では肋骨横隔膜角の鈍化、葉間に胸水が貯留することにより葉間胸膜が肥厚し、hair lineの肥厚やvanishing tumor\*(Fig.4)が見られるが、臥位では少量の胸水は背面に貯留するので同定は容易ではない。

\*: Vanishing tumorとは本来は、葉間胸膜に貯留した胸水を表す用語である。葉間胸膜に貯留した胸水が腫瘤様に見え、胸水消失とともに腫瘤も消失するので、Vanishすなわち消える腫瘤と呼ばれる。Fig.4の右肺下胸水に対してVanishing tumorという用語は本来の用語として



a | b  
c |

Fig.5 Metastatic pulmonary calcification  
A 4-year-old boy with chronic renal failure. Chest radiograph (a) shows wide spread fluffy opacities involving both lungs, and renal osteodystrophy. CT(b) demonstrates ground-grass opacities in both lungs, representing metastatic calcification. CT(c) also reveals metastatic calcification in the myocardium, and bronchial wall.



は当てはまらないが、言葉の意味だけからは肺下胸水が消失したのでVanishing tumorである。

**C) 転移性肺石灰化症 (Fig.5)**

転移性肺石灰化症は長期透析に生じる合併症であり、剖検では全年齢の透析患者の60~80%で観察されている。石灰化は肺胞の基底膜に認められる以外に気管支壁や動脈壁にも認められる。通常無症状である。両側性で、好発部位は上葉である。これは換気血流比が高い上葉がアルカローシスに傾くため石灰化沈着を生じやすいとされている。単純写真の所見はゆっくり進行するびまん性肺陰影、すりガラス影、肺尖部の透過性亢進、数mmの石灰化結節であり、胸膜の石灰化は稀である。単純写真は転移性肺石灰化症の検出には鋭敏ではなく、CT特にHigh Resolution CT (HRCT) が診断に役立つ。また骨シンチでは肺野への集積が増強し、診断に有用である。

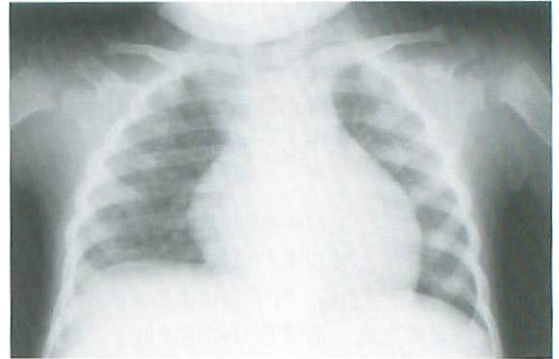
**D) 尿毒症肺**

腎不全が進行し尿毒症に合併した、左心不全による肺水腫に類似した肺門周囲の癒合傾向を示す肺胞性陰影を尿毒症肺と呼ぶ。病理学的にフィブリンが豊富な肺胞性肺水腫、硝子膜形成、出血、感染を示す病態で、血液透析開始以前には多数見

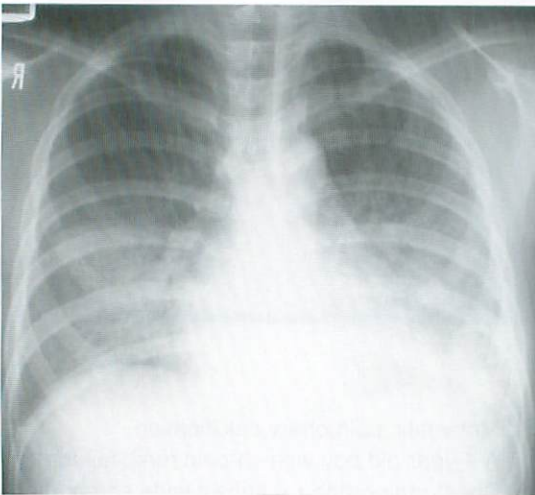
られたが、透析の発達した現在ではあまり見ることがなくなった。原因は明らかではなく、重症なものではびまん性肺胞損傷を示す。尿毒症ではこの他胸膜炎や心膜炎の合併も知られている<sup>1)</sup>。

**E) 腎性骨異栄養症 (Fig.6)**

腎性骨異栄養症は慢性腎不全に合併した骨病変



**Fig.6 Renal osteodystrophy**  
A 3-year-old boy with chronic renal failure. Chest radiograph shows erosion of the distal epiphysis of the clavicle, flaring and fraying of the humeral diaphysis, rachitic change of the ribs, osteosclerosis, and osteopenia.



a | b

**Fig.7 Acute pulmonary hemorrhage**  
A 13-year-old girl with systemic lupus erythematosus. Chest radiograph (a) shows airspace consolidation and ground-glass opacities scattered mainly in both lower lung fields on both sides. CT(b) demonstrates diffuse areas of ground-glass attenuation on both sides, and patchy area of consolidation in right lower lobe, representing pulmonary hemorrhage.

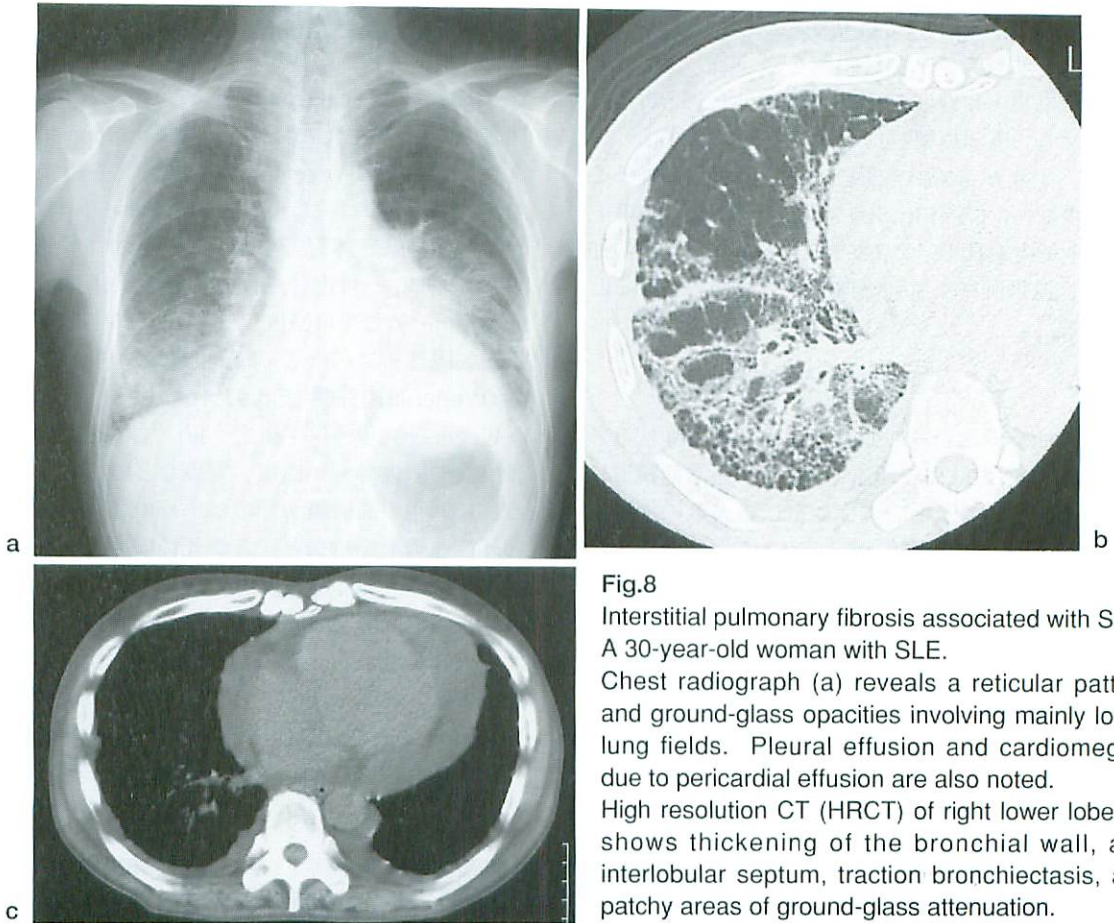


Fig.8

Interstitial pulmonary fibrosis associated with SLE. A 30-year-old woman with SLE.

Chest radiograph (a) reveals a reticular pattern and ground-glass opacities involving mainly lower lung fields. Pleural effusion and cardiomegaly due to pericardial effusion are also noted.

High resolution CT (HRCT) of right lower lobe (b) shows thickening of the bronchial wall, and interlobular septum, traction bronchiectasis, and patchy areas of ground-glass attenuation.

CT (c) demonstrates pleural effusion, and pericardial effusion.

で、二次性副甲状腺機能亢進症とビタミンD代謝異常に骨硬化や骨粗鬆症が加わった複雑な病態である。鎖骨遠位端のerosion, 上腕骨の骨膜下骨吸収, rugger-jersey spine, 小児では肋骨のくる病性変化などが胸部でよく見られる所見である。

#### F) 全身性エリテマトーデス (Fig.7, 8)

全身性エリテマトーデス (SLE) は、種々の自己抗体により引き起こされる自己免疫疾患で、若い女性に多いが、小児期に発症することもある。SLEに伴う肺、胸膜病変の頻度は様々であり、60%から、肺病変は3~7%、胸膜病変は17~38%と報告されている<sup>6)</sup>。SLEの肺、胸膜病変にはSLE自体による一次性病変と、SLEによる他の臓器障害や治療薬剤による二次性病変がある。一次性病変として最も頻度が高いのは胸膜炎と胸水であり、頻度は45~60%である<sup>6)</sup>。病理学的には線維素性胸膜炎やpleural fibrosisを呈し、胸水を合併しな

い場合もある。約半数では両側性で、大量の胸水は稀である。胸膜病変が初発となりうるので、胸水の性状から他疾患との鑑別が必要となる。

SLEの肺病変は、ループス肺臓炎 (acute lupus pneumonitis)、肺胞出血 (Fig.7)、間質性肺炎 (Fig.8) などがある。ループス肺臓炎は感染を伴わない、突然の呼吸困難や呼吸器症状や発熱で発症する。単純写真では両側性や片側性の、肺底部に好発する斑状の硬化像や浸潤影、すりガラス影を呈し、横隔膜の挙上や胸水を認めることがある。病理所見は多彩で、すりガラス影は出血を伴った毛細血管炎、びまん性肺胞領域障害の初期の滲出性病変を反映するとされる<sup>7)</sup>。肺出血は毛細血管炎によるもので、胸部単純写真 (Fig.7a) では両側に辺縁の不明瞭な斑状の肺胞陰影、融合影、浸潤影を



認める。CT (Fig.7b) では初期には小粒状影を、増悪するとすりガラス影様陰影を呈する。SLEでの間質性肺炎の頻度は1~6%と低く、経過とともに出現する。胸部単純写真 (Fig.8a) では肺底部の線状影、すりガラス影を認め、蜂窩肺を形成することは少ない。CT (Fig.8b) では、小葉間隔壁の肥厚、小葉内網状影、すりガラス影を呈する。この他気管支拡張所見や気管支壁肥厚も認められることがある<sup>7)</sup>。

## 2. 血管炎に伴う肺病変

肺の血管炎は全身の血管炎症候群の一症状と考えられており、肺血管のみではなく、通常他臓器にも病変を認める。血管炎症候群には多数の疾患が含まれるが、侵される血管の大きさに基づく分類が1994年に提唱され<sup>8)</sup>、現在広く用いられている。顕微鏡的多発血管炎、Wegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) などでは抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ; ANCA) が高率に認められることが知られており、これらの疾患はANCA

関連血管炎とも呼ばれている。ANCAは好中球細胞質に対する自己抗体であり、cytoplasmic-ANCA (c-ANCA) とperinuclear-ANCA (p-ANCA) に分類される。c-ANCAの対応抗原はproteinase-3であり、活動性のWegener肉芽腫で陽性を示す。p-ANCA対応抗原は主にmyeloperoxidaseであり、半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss syndrome) などではMPO-ANCAが高率に検出されるが、陽性率は各疾患に特異的なものではない<sup>9)</sup>。

### A) Wegener肉芽腫 (Fig.9, 10)

Wegener肉芽腫は上気道、肺、腎に病変を有し、鼻出血や膿性鼻漏、血痰、腎炎などの症状を呈する。1994年の血管炎分類では小-中等大の血管の壊死性血管炎を特徴とする壊死性肉芽腫性炎症とされている。肺は最も侵されやすい臓器の1つである。病理では肺実質の壊死性肉芽腫性炎症と壊死性肉芽腫性血管炎が特徴で、肺胞出血を伴うこともある。胸部単純写真では、多発結節影 (Fig.9) や腫瘍性病変を認め、半数で壁の厚い空洞形成 (Fig.10) を認める<sup>10)</sup>。浸潤影を認めることもある。

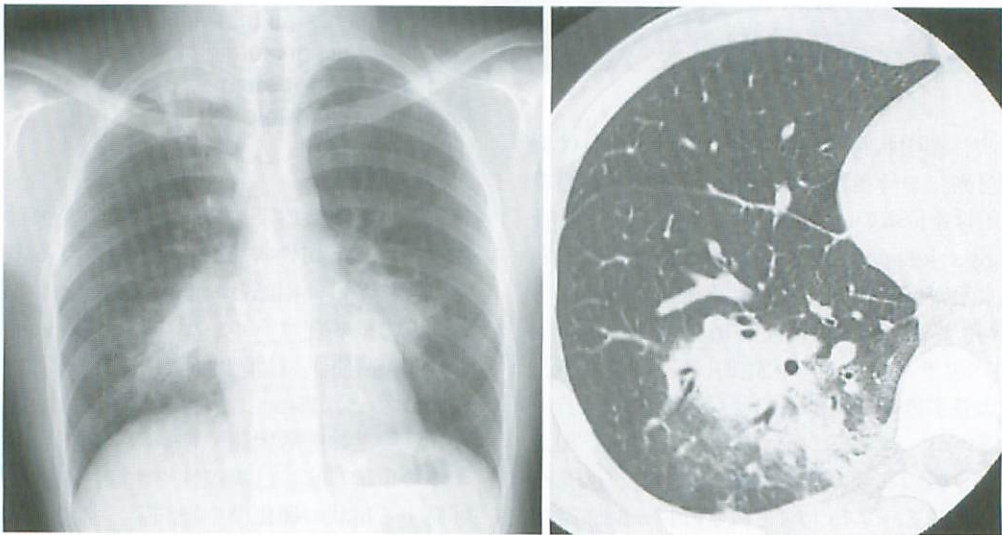
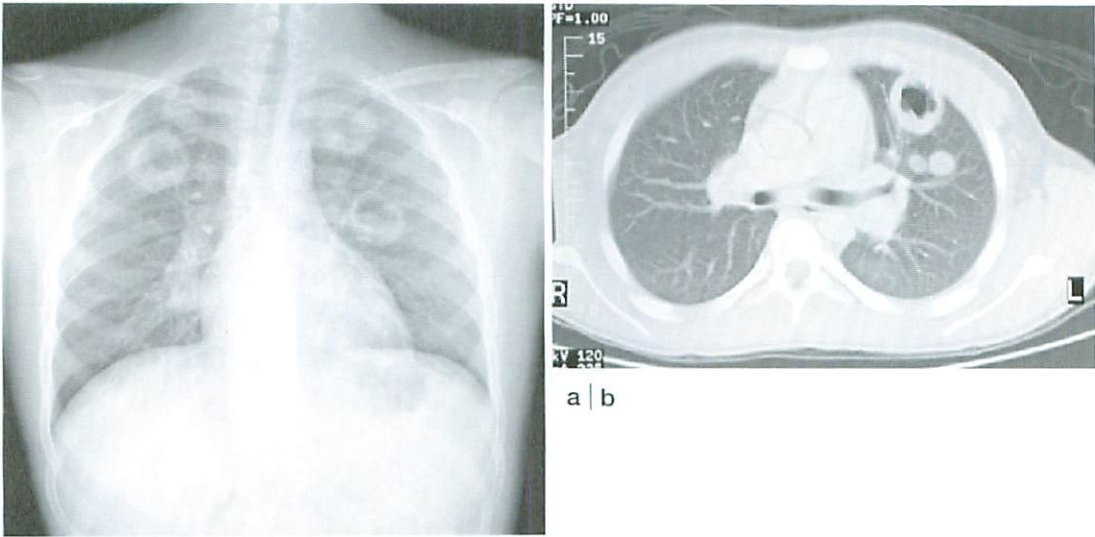


Fig.9 Wegener's granulomatosis

A 21-year-old man with Wegener's granulomatosis.

Chest radiograph (a) demonstrates air space consolidation in right upper lobe, and bilateral lower lobes. Right apical pleural thickening and small pulmonary nodules in the mid lung field are also noted.

HRCT (b) in the right lower lobe shows ill-defined pulmonary nodules surrounded by ground-glass attenuation.



**Fig.10** Wegener's granulomatosis

A 15-year-old boy with Wegener's granulomatosis.

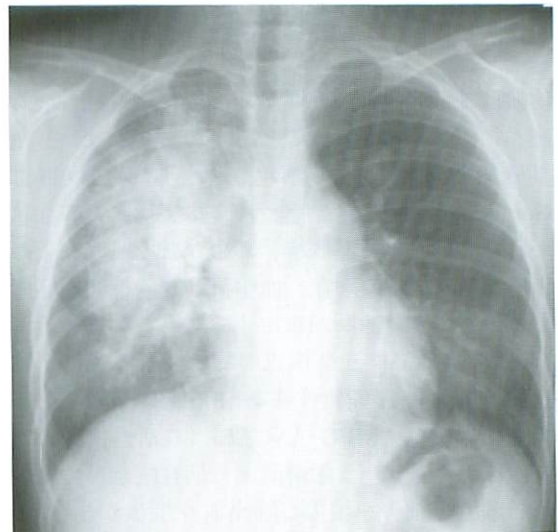
Chest radiograph (a) demonstrates several pulmonary cavities with thickened wall in both lungs. CT (b) shows pulmonary nodules with cavitation in the left upper lobe. (Courtesy of Dr. Sato, University of Iowa Hospitals & Clinics)

CTでは結節影、空洞、結節影の周囲をとりまくすりガラス影、結節影からの帯状影や胸膜肥厚を認める。肺出血はすりガラス影として描出される。小児では肺出血を生じることが多く、結節影や空洞を形成した結節が見られる頻度は成人に比べ低い<sup>11)</sup>。このほか気管支壁肥厚、胸水や胸膜肥厚を認めることもある。

#### B) MPO-ANCA関連肺疾患

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss syndrome) は喘息と末梢血の好酸球増多および全身の壊死性血管炎を特徴とする疾患である。喘息が初発症状である。顕微鏡的結節性多発動脈炎は限局性の壊死性糸球体腎炎を伴う全身性血管炎である。結節性多発動脈炎と、顕微鏡的結節性多発動脈炎との鑑別は、血管炎の所見による。好発年齢は50歳前後で、壊死性糸球体腎炎は必発、1/3に肺出血を認める。

小血管から毛細管レベルの血管炎は肺毛細管血管炎による肺出血に加え、糸球体腎炎を併発することが多い。その成因を、Boschらは抗糸球体基底膜抗体 (Goodpasture症候群)、免疫複合体 (Henoch-Schonlein紫斑病)、免疫複合体沈着のないANCA関連血管炎 (Wegener肉芽腫、顕微鏡

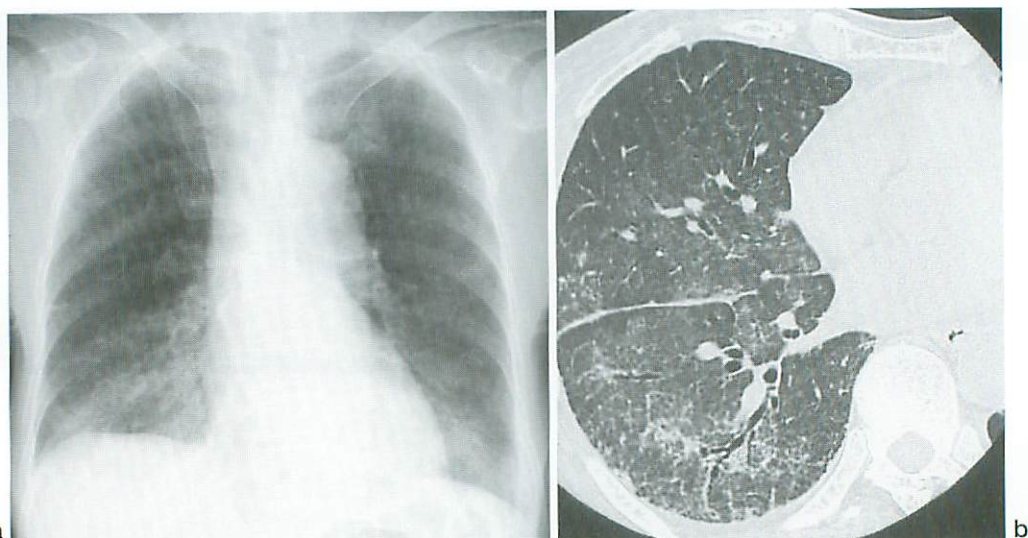


**Fig.11** Acute pulmonary hemorrhage with MPO-ANCA associated vasculitis

A 15-year-old girl with rapidly progressive glomerulonephritis.

Chest radiograph reveals patchy areas of air space consolidation involving right lung. Air bronchogram is identified in areas of major consolidation. The apices and costophrenic angle are invariably spared.





**Fig.12** Interstitial pneumonitis with MPO-ANCA associated vasculitis  
 A 72-year-old woman with chronic renal failure and microscopic polyarteritis nodosa. Chest radiograph (a) reveals a reticular pattern and ground-glass opacities involving mainly lower lung fields. Pleural effusion and cardiomegaly are also seen. High resolution CT (HRCT) of right lower lobe (b) shows thickening of the interlobular septum, traction bronchiectasis, ground-glass attenuation, and pleural effusion. The level of MPO-ANCA is elevated up to 640 EU.

的結節性多発動脈炎，アレルギー性肉芽腫性血管炎，半月体形成性糸球体腎炎)に分類した<sup>12)</sup>。抗基底膜抗体によって惹起される肺腎症候群はGoodpasture症候群と呼ばれ，肺症状，腎の症状が存在し，糸球体基底膜，および肺胞基底膜上のIgGとC3の線状の局在，血中抗基底膜抗体を証明することにより診断が確定する<sup>13)</sup>。

MPO-ANCA関連肺疾患の肺病変としては，肺出血 (Fig.11) と間質性肺炎 (Fig.12) がある。肺出血の機序は，MPO-ANCAにより活性化された好中球からタンパク融解酵素や活性酸素が放出され，肺胞毛細管を損傷し肺出血を生じるとされ，壊死性毛細血管炎が病理組織では認められる<sup>9)</sup>。咳嗽や血痰などの呼吸器症状があれば，その多くは胸部単純写真やCTで異常所見を認める。肺病変は通常両側性で，浸潤性病変と結節影が多い<sup>14)</sup>。浸潤性病変は出血を反映することが多い。結節性病変の大きさは様々であり，大きな結節では空洞を認めることが多い。間質性肺炎もしばしば認められる。胸膜病変も頻度は低いが見られることがある。

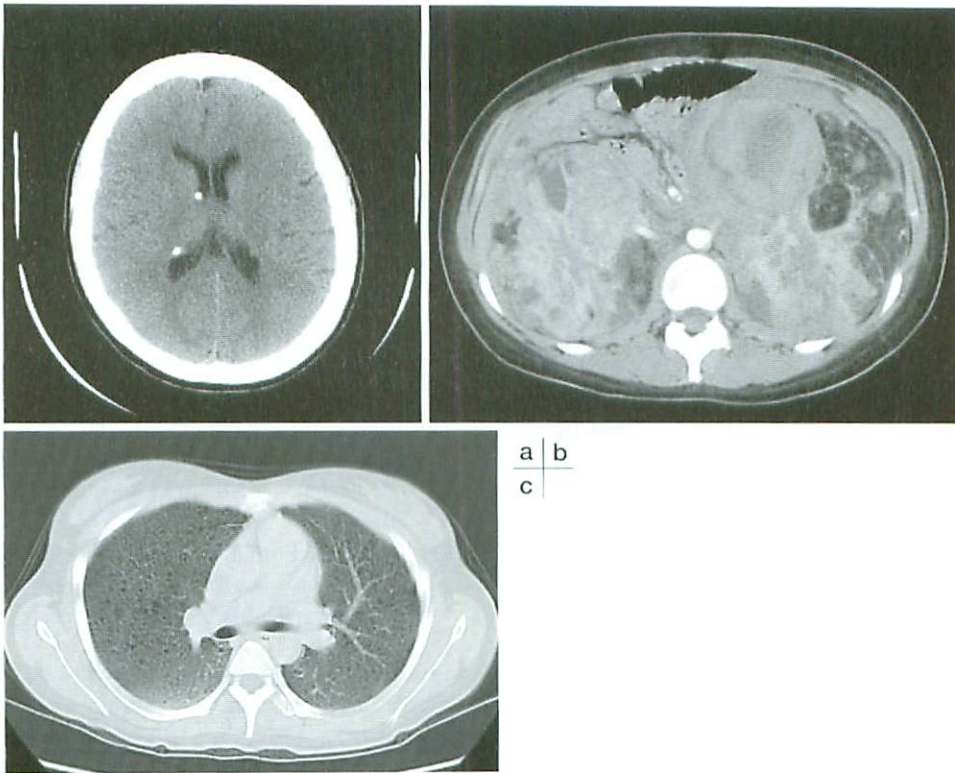
### 3. 肺，腎に病変を生じる症候群

#### A) 結節性硬化症 (Fig.13)

結節性硬化症は精神発育遅滞，痙攣，皮膚の皮脂腺腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患で，神経線維腫症について頻度の高い神経皮膚症候群である。原因遺伝子も明らかになっている (9d34, 16p13.3)。腎には腫大，腎嚢胞，血管筋脂肪腫 (Fig.13b) などが見られる。肺病変の頻度は1～2%で，リンパ管腫や過誤腫，嚢胞，リンパ脈管筋腫症などを認め，気胸を生じることが多い<sup>15)</sup>。肺病変は小児では稀であり，通常は妊娠可能な若年婦人で見られる<sup>16)</sup>。早期の肺病変は単純写真では同定できず，進行すると網状影やすりガラス影が出現する<sup>17)</sup>。CTでは早期には壁が薄い嚢胞性病変 (Fig.13c) が肺野にほぼ均等に分布する所見を呈する<sup>18)</sup>。嚢胞の大きさは様々である。進行すると嚢胞数が増加し，肺実質が破壊され，間質性網状影を認めることもある。

#### B) von Hippel-Lindau病

von Hippel-Lindau病は中枢神経の血管芽腫と



**Fig.13** Pulmonary involvement of tuberous sclerosis  
 A 22-year-old woman with tuberous sclerosis.  
 Head CT (a) demonstrates periventricular calcification.  
 CT (b) shows enhancing large renal mass containing fat, representing angiomyolipoma involving both sides.  
 CT(c) demonstrates multiple small cysts with imperceptible walls scattered in both lungs. These likely represent early changes of lymphangioleiomyomatosis.  
 (Courtesy of Dr. Masaki and Dr. Nosaka, National Center for Child Health and Development)



**Fig.14** Newborn baby boy with Potter sequence  
 Chest radiograph shows bell shaped thorax, pneumomediastinum and pneumothorax.



内臓病変を合併する神経皮膚症候群の1つである。常染色体優性遺伝を示し、第三染色体短腕の異常が同定されている。内臓病変は腎嚢胞、腎細胞癌、褐色細胞腫、脾嚢胞、脾腫瘍などが報告されている。肺病変は稀であるが、血管芽腫や嚢胞の存在が知られている<sup>19)</sup>。

### C) Potter sequence

両側肺低形成、両側腎無形成あるいは形成異常、羊水過少症を呈する疾患をPotter sequenceと呼ぶ。扁平な特有の顔貌を有し、関節拘縮なども認められる。両側肺低形成のために胸郭はbell-shapedであり、気胸や気縦隔を伴うことが多い(Fig.14)<sup>20)</sup>。

### 終わりに

腎疾患に関連した肺病変の画像所見について記載した。肺病変の範囲、分布、性状の把握には単純写真よりCTが優れている。肺病変の画像所見は種々で、各々の疾患に特異的な肺病変はない。しかし臨床症状と組み合わせることにより原疾患を推定することが可能な場合もありうるため、肺病変の画像所見を知っておくことは重要である。

### ●文献

- 1) Gavelli G, Zompatori M: Thoracic complications in uremic patients and in patients undergoing dialytic treatment: state of the art. *Eur Radial* 1997; 7: 708-717.
- 2) 伏見育崇, 野間恵之, 金子智亜紀, 他: 心不全は胸部単純写真にて診断可能か? 画像診断 2002; 22: 376-384.
- 3) 酒井文和, 鎌田憲子, 牛見尚史, 他: 肺水腫. 画像診断 2004; 24: 17-26.
- 4) Kuhn JP: Disorders of pulmonary circulation. in *Caffey's diagnostic imaging* edited by Kuhn JP, Slovis TL, and Haller JO 10th ed. Mosby Philadelphia 2004; p1073-1094.
- 5) Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, et al: Pulmonary hypertension and edema. In *Synopsis of diseases of the chest*. Edited by Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD, 2nd ed. WB Saunders Philadelphia 1994; p574-621.
- 6) Kim JS, Lee KS, Koh E, et al: Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 9-18.
- 7) Muller NL, Fraser RS, Lee KS, et al: Connective tissue diseases, in *Diseases of the lung radiologic*

and pathologic correlations. Edited by Muller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003; p136-155.

- 8) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
- 9) 高橋康二, 花岡秀人, 油野民夫, 他: ANCA関連肺疾患—MPO-ANCA関連血管炎—. 臨床画像 1999; 15: 1333-1339.
- 10) 安原美文, 松田 健, 高橋忠章, 他: ANCA関連肺疾患—Wegener肉芽腫症—. 臨床画像 1999; 15: 1325-1332.
- 11) Wadsworth DT, Siegel MJ, Day DL: Wegener's granulomatosis in children; Chest radiographic manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 901-904.
- 12) Bosch X, Font J, Mirapeix E, et al: Antimyeloperoxidase autoantibody-associated necrotizing alveolar capillaritis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1326-1329.
- 13) 小林 豊: Goodpasture症候群. 医学のあゆみ 別冊. 2003; 517-520.
- 14) 芦澤和人, 福島 文, 阿比留一, 他: 呼吸器—びまん性肺胞出血を中心に—. 臨床画像 2004; 20: 162-173.
- 15) Muller NL, Fraser RS, Lee KS, et al: Miscellaneous pulmonary diseases, in *Diseases of the lung radiologic and pathologic correlations*. Edited by Muller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003, p352-376, 2003.
- 16) Effmann EL: Pulmonary neoplasms, tumor-like conditions, and miscellaneous diseases. in *Caffey's diagnostic imaging* edited by Kuhn JP, Slovis TL, and Haller JO 10th ed. Mosby Philadelphia, 2004, p1128-1159.
- 17) 佐藤輝彦, 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症. 臨床放射線 2004; 49: 9-19.
- 18) Brody AS: Thoracic manifestations of systemic diseases. In *Pediatric chest imaging* edited by Lucaya J, and Strife J, Springer-Verlag Berlin 2002; pp245-263.
- 19) Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al: von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629-642.
- 20) Leonidas JC, Bhan I, Beatty EC: Radiographic chest contour and pulmonary air leaks in oligohydroamnios-related pulmonary hypoplasia (Potter's syndrome) *Investigative Radiology* 1982; 17: 6-10.

## 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

### 3. 血液疾患と肺病変

堀越泰雄

静岡県立こども病院 血液腫瘍科

#### Pulmonary Involvement of Hematological Disease

Yasuo Horikoshi

Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital

#### Abstract

Children with hematological disease not uncommonly have pulmonary diseases, such as infiltration of leukemic cells and opportunistic infections. We should pay attention to the possible presence of pulmonary involvement during treatment of hematological disease and have proper physical examination. The pediatrician must be also aware of chemotherapeutic agents that can injure the lungs. High resolution CT (HRCT) should be done if chest X-ray, serologic test and microbiological tests are not diagnostic in patients with opportunistic infection. We also should decide on the necessity of invasive examination such as biopsy or bronchoscopy to make a definite diagnosis before deterioration of respiratory symptoms. We should pass the patient data to the radiologist and work together to make an accurate diagnosis. The study of HRCT would be done which diseases of childhood lung involvement with hematological disease have benefit or not.

**Keywords:** Hematological disease, HRCT, Pulmonary involvement

#### はじめに

小児血液疾患は、その疾患自体で、あるいは化学療法後の好中球減少期に感染性の肺病変を生じることがまれではない。臨床医は肺病変を生じる可能性を常に認識し、診療にあたることが大切である。本稿では肺病変を生じる血液疾患について概説し、自施設の症例を提示する。

#### 1. 血液疾患の肺病変の分類<sup>1,2)</sup>

血液疾患における肺病変は、非感染性と感染性の病変に分けられる。非感染性のものでは、腫瘍細胞の浸潤、基礎疾患に伴う病変、治療に関連した病変など多岐にわたる。感染性の肺病変の頻度や種類は、基礎疾患や治療の内容により異なる。

#### 2. 鑑別診断<sup>3,4)</sup> (Table 1)

病歴や自覚症状の問診、胸部および全身の所見を綿密にとることが重要である。胸部の診察には呼吸数増加や努力呼吸の有無、聴打診も大切であるが、呼吸病変の存在が疑われる時には、パルスオキシメーターにより潜在的低酸素血症の有無を確認する方法もある。感染症が疑われる場合には、既往疾患や、地域や家庭内の流行状況を確認する。また、使用した薬剤に肺障害をきたすものがないか確認する。

肺病変の存在が疑われたら、まず胸部単純X線写真を撮影する。鑑別診断には、血液生化学検査、CTやその他の画像検査、感染症に関する検査などが必要になる。



画像診断では病変の局在，性状，特徴的なサインなどにより鑑別をすすめる．胸部単純X線写

真のair bronchogramは肺胞性病変の存在を，気管支影の増強では，間質性病変の存在が示唆され

Table 1 Radiological differential diagnosis of pulmonary infiltration in childhood hematological disease

	chest X-ray			CT <sup>3, 4)</sup>
	focal	multiple	diffuse	
<b>I. Non-Infectious</b>				
Infiltration of malignant cells				
Leukemia Infiltration	○	○		infiltrates with alveolar, interstitial, mixed and peribronchial/perivascular patterns
leukostasis			○	
Malignant lymphoma	○	○	○	nodular, bronchovascular, pneumatic-alveolar
Langerhans cell histiocytosis		○	○	micronodular opacities as well as large nodules and honeycombing
Eosinophilia	○	○	○	bilateral diffuse lesions
Pulmonary bleeding	○		○	phenomenon of sedimentation with in the secondary lobules
Pulmonary infarction	○	○		wedge-shaped density
Sickle cell disease	○	○	○	mosaic perfusion
Drug-induced	○	○	○	GGO with transition to consolidations, intralobular septa, air trapping
ATRA			○	small, irregular peripheral nodules and pleural effusions
Radiation	○			GGO with transition to consolidations (the parenchyma within the radiation field)
Graft versus host disease (GVHD)			○	GGO and mosaic pattern
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP)	○	○		nodules surrounded by a halo of GGO
Pulmonary edema			○	thickening of the lymphatic vessels, Kerley lines
Interstitial pneumonitis			○	centrilobular nodules in GGO
Venoocclusive disease of lung			○	GGO and mosaic pattern
Engraftment syndrome			○	ND
Transfusion related acute lung injury			○	ND
ARDS			○	extensive dependent intense parenchymal opacification
<b>II. Infectious</b>				
Bacteria	○	○		positive pneumobronchogram, GGO
Fungus	○	○	○	halo sign, air-crescent sign, cavity within area of consolidation
Pneumocystis Carinii			○	GGO and intralobular septa sparing out the subpleural space
Tuberculosis	○	○		tree-in-bud sign, cavitated ill-defined nodules
Virus		○	○	GGO and mosaic pattern with affected and non-affected secondary lobules lying adjacent to one another
Legionella	○	○		air space consolidation surrounded by GGO
Mycoplasma pneumoniae	○	○	○	mosaic perfusion, bronchiectasis, bronchial wall thickening
Toxoplasmosis		○	○	bilateral nodular pattern, GGO, pleural fluid

GGO : ground-glass opacification, ND : not described  
(Modified from Tanaka K, et al<sup>1)</sup> with permission)

る。また、CTでのair crescent signは真菌性病変に特徴的とされるが、一つの疾患でも肺泡性と間質性病変が同時に存在する場合も少なくなく、また、様々な病理所見を呈し、それも時期により異なるので、鑑別診断に苦慮する場合も少なくない。しかし、画像診断は鑑別疾患を絞り込む上で重要であり、臨床医も画像の特徴とその成り立ちについて理解をしておくとい。

好中球減少時の肺炎で、びまん性すりガラス陰影を呈する場合には、ウイルス、ニューモシテイス・カリニ、真菌、結核などの感染や薬剤、放射線による可能性がある。また、混合感染もありえるので判断に迷う場合も少なくない。感染性肺病変の検査には、塗抹、培養検査、抗体価の上昇、免疫組織化学による同定、抗原検査、PCR法などの方法がある。PCR法の有用性は確立していないが、感度、感受性がよい可能性もあり<sup>5)</sup>、画像診断と合わせて早期の診断が期待される。

治療の種類による感染症の種類と頻度を把握しておくことも大切になる。好中球減少時の早期の感染は、約90%は細菌が原因である。好中球減少の期間が長くなると深在性真菌感染症の頻度が増

加する。また、幹細胞移植後は、好中球回復後でも、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染や、細菌(特に肺炎球菌などのグラム陽性球菌)、真菌、カリニなどによる感染がみられる (Table 2)<sup>6)</sup>。

### 3. エンピリカルセラピー<sup>7)</sup>\*

発熱、あるいは呼吸症状が出現したら、感染症の病原体の確定を待たずに、経験的に病原体を推定して抗菌薬を開始する。通常は、培養(喀痰あるいは血液など)検査を施行後、抗生物質の投与を開始する。種類や投与ルートは、好中球数や患者の状態をみて判断するが、好中球数減少の程度が強い場合には、有効菌種の広い抗生物質を用いて経静脈的に投与する。2~3日後に培養結果と治療の評価を行い、その後の治療方針を決定する。セカンドラインの治療の奏効率が、抗生剤の変更だけでは30%なのに比べて、抗真菌剤を加えることで78%に増加することに留意する<sup>3)</sup>。

臨床医にとって重要なのは、時期を逃さず適切なエンピリカルセラピーを開始し、その後も治療の評価を行いながら治療を続けることである。診断が不明確な場合には、放射線科医とともに診断

Table 2 Pulmonary complications in bone marrow transplantation<sup>5)</sup>

Complications	Days after BMT	Incidence	Pulmonary infiltrates
Pulmonary edema	1-30	Unknown	Diffuse
DAH	1-30	5%	Diffuse
Bacterial pneumonia	1-30	20-50%	Focal
Aspergillus	1-30	20%	Focal
HSV	1-30	5-7%	Diffuse
CMV	31-100	10-40%	Diffuse
IPS	31-100	10-17%	Diffuse
PCP	31-100	<1%	Diffuse
COP	≥31	1-2%	Diffuse
Chronic GVHD	>100	20-45%	No infiltrates
BO	>100	6-10%	No infiltrates
DPTS	>100	Unknown	Diffuse
RLD	>100	<20%	No infiltrates
PAP	>100	<5%	Diffuse
Vasculopathy	>100	<5%	No infiltrates

Abbreviations : DAH, Diffuse alveolar hemorrhage ; HSV, herpes simplex virus ; CMV, cytomegalovirus, IPS, Idiopathic pneumonia syndrome ; PCP, Pneumocystis carinii pneumonia ; COP, cryptogenic organaizing pneumonia ; BO, Bronchiolitis obliterans ; DPTS, delayed pulmonary toxic syndrome ; RLD, restrictive lung disease ; PAP, pulmonary alveolar proteinosis.  
(From Yen KT et al with permission)



に至る努力を継続する。適切な治療を行うことでCTあるいは侵襲的検査を避けられるかもしれないが、必要な場合には生検などの侵襲的検査を行う判断も必要である。また、感染が成立すると治療は困難となる場合も多く、感染症の予防対策はもっとも大切である。

\* エンピリカルセラピー：Empirical therapy（経験的治療）培養検査の結果が判明するのに日数を要するため、経験的に原因菌を推定して、それに対して抗菌力のある抗菌剤を選択すること。

#### 4. 胸部CTの適応と時期<sup>9)</sup>

胸部単純X線写真以上の情報が必要な時、胸部単純X線写真では異常がないが、呼吸症状がある時や発熱が持続する場合には、肺病変の存在を疑ってCTを行うことも考慮する。特にhigh-resolution CT (HRCT) は空間分解能も優れ、肺の微細構造や病変の局在に優れている。

しかし、被曝のことも考慮して、利益が不利益を上回ると考える時に行うべきである。

HRCTは好中球減少時の肺炎の早期診断や鑑別に有用で、幹細胞移植を受けた患者188名で、発熱が48時間続いた場合には、胸部X線が正常な場合でもHRCTで60%に浸潤影がみられたとの報告がある。さらに、浸潤影がみられた場合には、ほとんどの例で5～10日以内に胸部X線、あるいは微生物的に肺炎と診断されている。また、好中球減少時の肺炎の鑑別診断をする上で、感染性であるか否か、また、感染の原因についても有益な情報が得られる可能性がある。

アスペルギルス肺炎と考えられる好中球減少期の25名の患者に対し、1週間後にもHRCTを行った報告<sup>9)</sup>では、CT上特徴とされるhalo signは初回に24名で確認でき、3、7、14日後には68、22、19%と検出頻度が減じたが、より特徴的であるとされるair-crescent signは、8、28、63%と検出頻度が増加した。また、病変の大きさが1週間で約4倍になった<sup>8)</sup>。この報告によれば好中球減少後19日にアスペルギルス肺炎と診断されているが、11日で肺炎を検出した先の報告より遅れている。これは、発熱が持続、あるいは胸部X線で異常陰影がみられてから、アスペルギルス肺炎を疑いCTを行っ

たからと考えられる。また、病変の増大は、好中球の浸潤による免疫的な変化と考えられているが、病的な患者ではARDSに進展するリスクとなりえる<sup>10)</sup>。

ドイツの血液腫瘍グループでは、好中球減少時に48時間以上の発熱が続く場合には、胸部単純写真撮影し、異常がない場合にHRCTを行うことと、肺炎がみつかった場合には気管支肺胞洗浄(BAL)を含めた診断を試みることに、異常のない場合にはエンピリカルセラピーを続けながら、このアルゴリズムを繰り返すことを推奨している<sup>8)</sup>。また、HRCTは、CTガイド化の経気管支肺生検(TBLB)や、アンホテリシンBの空洞内投与などの局所治療について応用可能である。

#### 5. 侵襲的検査の選択

侵襲を伴う検査には、BAL、TBLB、経皮的肺生検、胸腔鏡下肺生検、開放肺生検などがある。一般に後者ほど検出率はあがるが侵襲も大きくなる。乳幼児では、TBLBが困難であり、胸腔鏡下生検か開放肺生検が必要になる。非感染性疾患では、生検は疾患の確定診断のために行われる。感染性疾患では、感染の起炎菌検出のために行うが、微生物学的検査、画像診断でも診断が得られず、検査を行うことで利益となると判断する場合に行うべきである。特に、症状が増悪すると生検自体が困難となる場合もあり、行う時期は慎重かつ大胆な判断が必要になる。患児の年齢や対象となる疾患とその局在部位、検査の目的と合併症を考慮して何を行うか判断する。

#### 6. 非感染性肺病変

##### 1) 腫瘍細胞の浸潤

白血病では、白血球数増多により血流うっ滞と白血病細胞集族による小血管の閉塞(leukostasis)により、低酸素血症を呈する。血液の粘張度は、骨髓芽球が40～60万以上、リンパ芽球が50～100万以上で増加する。急性骨髄性白血病の芽球は変形能が低く、一般に白血球数20万/ $\mu$ 以上でleukostasisをきたす。肺症状は急速に進行し、緊急性を要する。治療に交換輸血や白血球除去、パルス療法などが行われる。

Hyperleukocytosisを起こしている患者に、化



学療法を開始後48時間以内に発症する呼吸不全を Leukemic cell lysis pneumopathy という。化学療法により傷害された腫瘍細胞が肺血管を広範に閉塞することに起因すると考えられている。

悪性リンパ腫の肺浸潤は小児ではまれである。成人の肺病変は、非ホジキンリンパ腫の4%に、ホジキン病の9%にみられたとの報告がある<sup>11)</sup>。HIV 関連リンパ腫は、肺病変が多いとされている<sup>12)</sup>。

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans Cell Histiocytosis ; LCH) は、多臓器に浸潤がみられるが肺病変の頻度は高い。孤立性の肺病変は小児ではまれであるが、成人で報告がある。気胸を合併することが知られている。

好酸球増多では、一次性、二次性ともに浸潤がみられることがある。活性化された好酸球が血管内皮を障害することに起因するとされている。肺浸潤を起こさないように好酸球数をコントロールする必要がある。

## 2) 基礎疾患に伴う肺病変

肺出血は、白血病や化学療法後に血小板減少や血管内凝固症候群を伴いみられる。

肺胞内に出血をきたすが、出血がコントロールされた時の病変の改善は比較的早い。

肺梗塞は、急性白血病の2.9%でみられ、特に急性骨髄性白血病でその頻度が高いとされている<sup>13)</sup>。白血病の児では、中心静脈カテーテルの挿入や、凝固異常の合併、化学療法による血管内皮障害などが危険因子となる。また、鎌状赤血球貧血 (HbS 症) のほか、抗リン脂質抗体症候群、遺伝性や二次性のプロテインCやSの欠乏症、アンチトロンビンⅢ欠乏症などでも生じることがある。

ヘモグロビン異常症の一つであるHbS症は、胸痛、浸潤影、発熱、低酸素血症などの急性肺症候群を呈する。感染が誘引となることが多いが、梗塞が主な病変と考えられている。

新生児の多血症では、ヘマトクリット値が高いと心不全や呼吸症状を呈する。治療には部分交換輸血が行われる。

## 3) 治療に関連した肺病変

薬剤性肺障害は、薬剤の使用後、数日から数週間後にびまん性間質性陰影を呈する。抗腫瘍剤としては、ブレオマイシン (BLM)、プスルフェン (BUS)、メトトレキサート (MTX)、シクロフォス

ファミド (CPA)、キロサイド (Ara-C)、MCNUなどが知られている。治療は一般にステロイドが用いられる。肺障害を起こす可能性のある薬剤は150種類 (<http://www.pneumotox.com>で検索可能) があるとされている<sup>14)</sup>。

レチノイン酸 (ATRA) は、急性前骨髄性白血病の分化誘導剤として用いられる。ATRAの使用による白血球数の増加に伴い、呼吸困難、低酸素血症を起こし、時に致死的となる。治療や予防にステロイドや化学療法を併用する。

放射線肺障害は、照射部位に一致して限局した間質性陰影を示す。一般にステロイドが有効である。

肺水腫は心原性と非心原性がある。血液疾患の肺病変としては、薬剤性、好酸球増多、および幹細胞移植後などにみられる。心毒性を有するアントラサイクリン系薬剤やシクロホスファミドの副作用で、心障害に伴い起こり得る。

G-CSF使用後の好中球回復期に、呼吸困難と発熱がみられ間質性肺炎をきたすことがある。活性化酸素との影響や肺毒性の薬剤との関連が指摘されている。ステロイドのパルス療法が有効である。

特発性の間質性肺炎 (IP) は、移植後30~100日にみられ、35%にみられる。サイトメガロウイルスなどの感染性因子を除外する必要がある。早期のステロイド投与が有効なことがある。

肺静脈閉塞症は、幹細胞移植に間質性陰影と低酸素血症を呈し、生検では肺静脈の閉塞、内膜の肥厚、繊維化などを示す。薬剤性肺障害の病理所見でもみられることがある。

Engraftment syndromeは、自家骨髄移植の生着時にみられ、発熱、皮疹、低酸素血症を伴う肺浸潤影、体重増加などがみられ、ステロイドが著効する。成因にはサイトカインの関連が考えられている。

輸血関連急性肺傷害 (TRALI ; transfusion-related acute lung injury) は、供血者血漿中の好中球やリンパ球に対する抗体によると考えられている。輸血後4時間以内に、寒気、発熱、呼吸困難、喀痰を伴わない咳、低血圧、低酸素血症などの症状を呈する。症状は48時間から96時間以内に改善する。死亡率は5%であり積極的な治療を必要とする。



ARDSは肺血管内皮細胞の損傷とそれに続く炎症により、肺水腫と肺胞の虚脱により低酸素血症をきたす。肺内病変による場合と全身性疾患に起因する場合がある。死亡率も高く、たとえ改善しても長期的に呼吸障害を残すこともあり、ステロイドや人工呼吸管理などの積極的治療が必要である。

### 7. 感染性肺病変

グラム陽性球菌、陰性桿菌はともに日和見感染症の肺炎の原因となる。最近では、耐性菌も増加しており注意が必要である。

真菌による感染では、アスペルギルススの頻度が増加している。カンジダ、ムコールやクリプトコッカスなども重篤な感染となりえる。初期にはCTでhalo signが、やや回復期にはair-crescent signが特徴的とされる。アスペルギルススの場合には後に空洞を形成することがある。

ニューモシスティス・カリニは真菌に分類され免疫不全の状態で肺炎を起こすが、最近ではST

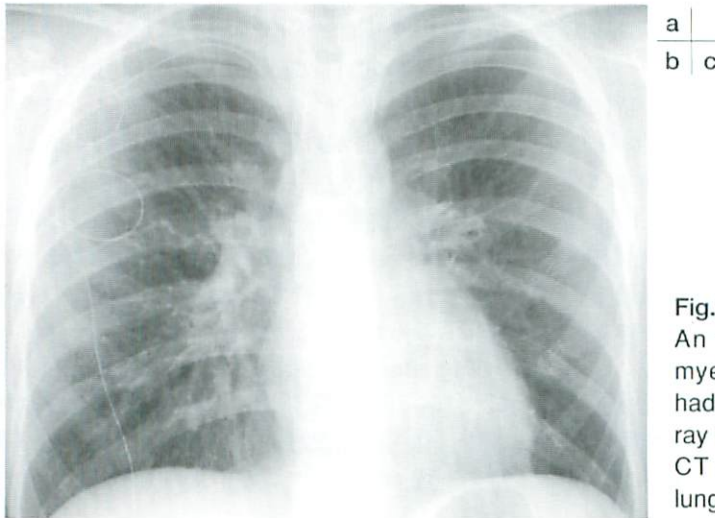
合剤の予防投与により減少している。

呼吸器系ウイルスでは、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルスなどが上気道から侵入し、次第に肺実質へと進展する。RSウイルスは乳幼児に多く感染する。サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルスによる全身感染症では宿主の免疫能の低下によって増殖したウイルスが血行性に散布され、その一つとして肺炎を発症する。ウイルス性肺炎は間質性陰影を呈するが、各ウイルスの区別は画像上困難である。

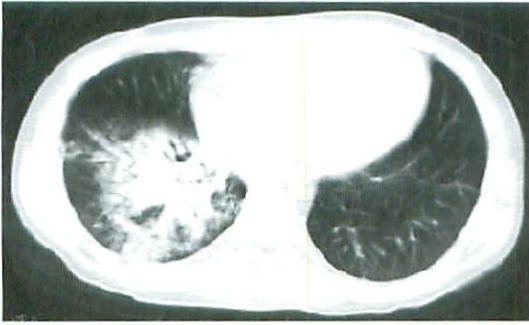
結核も頻度は多くはないが、まれに報告もみられ、鑑別すべき疾患である。

### 8. 自験例の紹介

**症例1 (Fig.1) :** 11歳男児、急性骨髄性白血病 (AML)。化学療法中から咳そうが続き、胸部X線で異常がなかったが、CTで結節性病変がみられた。アスペルギルスも想定し、フルコナゾールか

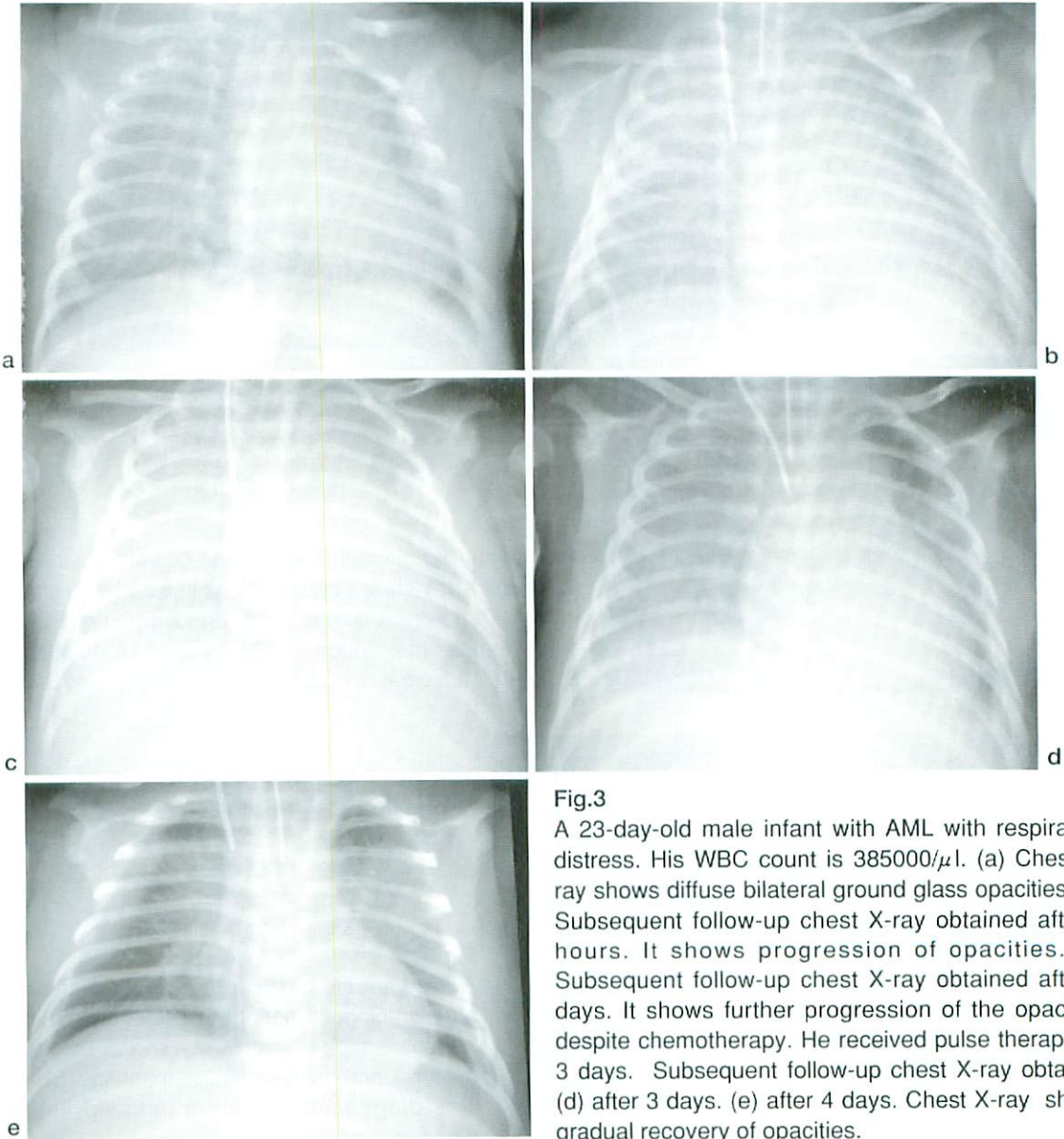


**Fig.1**  
An 11-year-old boy with acute myelogenous leukemia (AML) who had prolonged cough. (a) Chest X-ray shows no pulmonary lesion. (b, c) CT shows small nodules in both lungs.



**Fig.2**

A 13-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who presented with fever and slightly low blood pressure revealed multiple drug-resistant pseudomonas pneumonia. CT shows consolidation with air bronchograms in the right lower lobe.



**Fig.3**

A 23-day-old male infant with AML with respiratory distress. His WBC count is 385000/ $\mu$ l. (a) Chest X-ray shows diffuse bilateral ground glass opacities. (b) Subsequent follow-up chest X-ray obtained after 8 hours. It shows progression of opacities. (c) Subsequent follow-up chest X-ray obtained after 2 days. It shows further progression of the opacities despite chemotherapy. He received pulse therapy for 3 days. Subsequent follow-up chest X-ray obtained (d) after 3 days. (e) after 4 days. Chest X-ray shows gradual recovery of opacities.



らイトラコナゾールに変更し、2週後の画像で改善がみられた。症例2 (Fig.2)：13歳男児，急性リンパ性白血病 (ALL)，寛解導入不能，化学療法終了後，発熱と血圧低下がみられ，胸部CTを施行したところ，右肺野に浸潤影がみられた。ただちに耐性緑膿菌に効果のある抗生物質を投与して回復した。後日喀痰培養から，耐性緑膿菌が検出され

た<sup>15)</sup>。症例3 (Fig.3)：日齢23男児，AML，呼吸障害で発症。WBC38.5万/ $\mu$ l，呼吸障害は半日で急速に進行し，人工呼吸管理となった。LeukostasisからのARDSと考えた。交換輸血後，化学療法を開始した。パルス療法を加えてから呼吸状態の改善傾向がみられた。症例4 (Fig.4)：1歳女児，ランゲルハンス細胞組織球症。肺野にのう胞性病変を認める。皮膚生検にて診断し，化学療法にて病変は消失した。症例5 (Fig.5)：5歳女児，ALL，MCNU

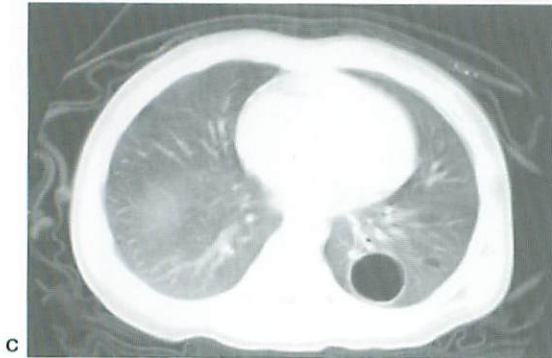
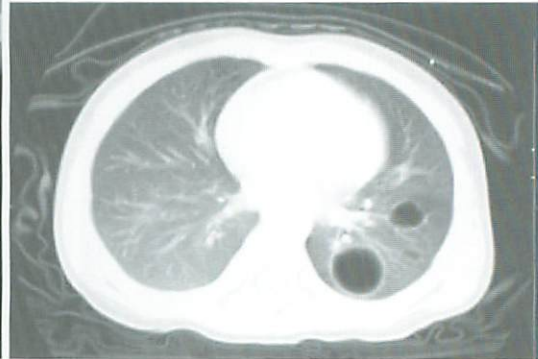
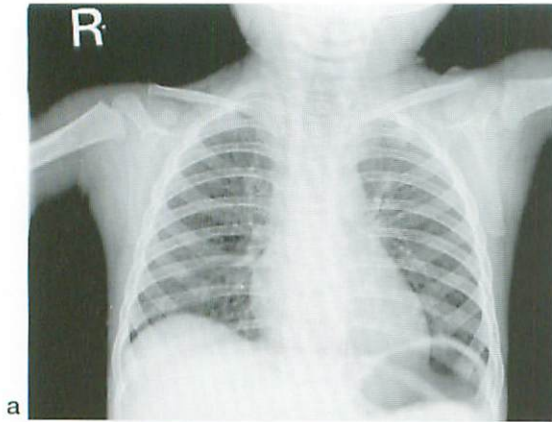


Fig.4

A one-year-old girl with Langerhans cell histiocytosis. (a) Chest X-ray shows cystic lesions in left lower zone. (b, c) CT shows cystic pattern in left lobe and multiple small nodules in both lungs. (Courtesy of Dr. K Muto, Shimada Municipal Hospital)

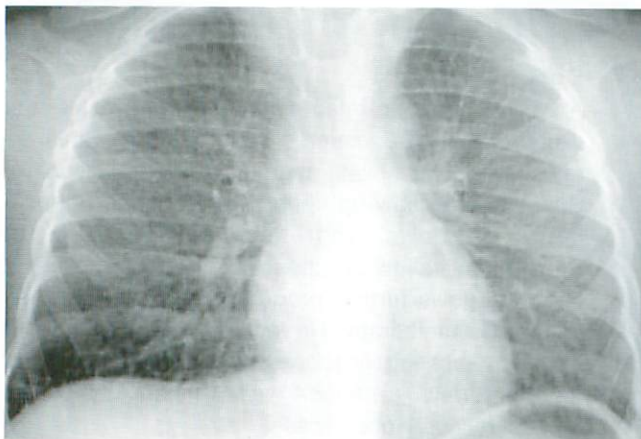


Fig.5

A five-year-old girl with respiratory distress after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Chest X-ray shows diffuse bilateral increased interstitial markings. She was diagnosed with drug induced lung disease by MCNU.

を用いた自家末梢血幹細胞移植後1ヶ月に、発熱と呼吸数増加で発症。MCNUによる薬剤性肺炎と診断した。パルス療法が著効した。症例6 (Fig.6)：12歳女児、periphral neuroectodermal tumor (PNET)。右肺に放射線肺炎がみられるが、ステロイドにて改善した。症例7 (Fig.7)：17歳男性、ALL。骨髄移植後、労作性呼吸困難が出現。特発性間質性肺炎と診断し、ステロイドで改善した。症例8 (Fig.8)：15歳、ALL。再発後寛解導入不能の状態では非血縁者間臍帯血移植を行った。3ヶ月後、呼吸症状が出現し、急速に進行し呼吸不全で

死亡した。剖検で肺からアデノウイルスと真菌が検出された。症例9 (Fig.9)：4ヶ月女児、AML。診断時から咳あり。寛解導入後に、呼吸症状が増悪し人工呼吸管理となる。RSウイルス肺炎からのARDSと診断。種々の治療にもかかわらず呼吸不全で死亡した<sup>16)</sup>。

### おわりに

自施設の経験から、早期の診断と治療介入の判断がもっとも大切と考えられた。CTを含めて画像診断を適切に行うことで、患者の予後改善に期

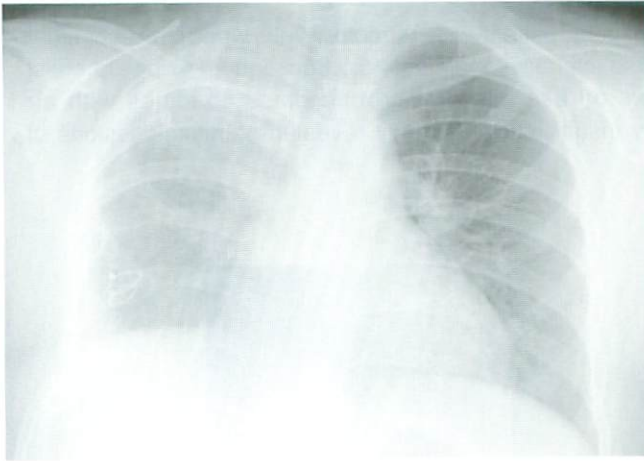


Fig.6

A 12-year-old girl with peripheral neuroectodermal tumor (PNET) who had cough revealed radiation induced pneumonia. Chest X-ray shows interstitial markings in right upper zone.

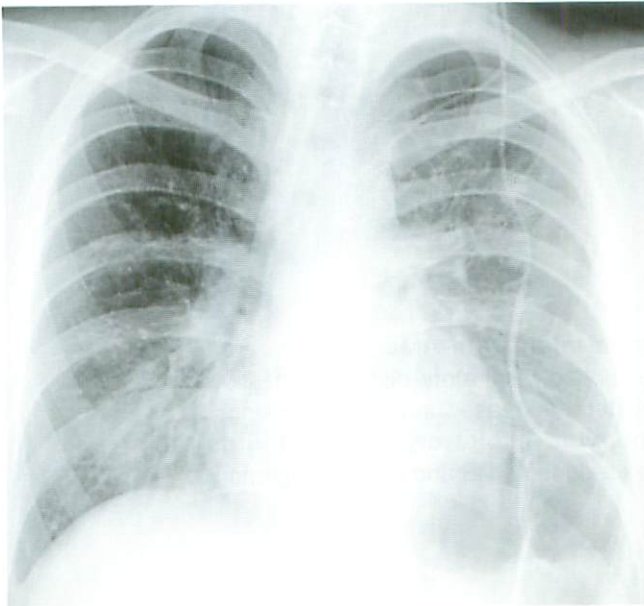
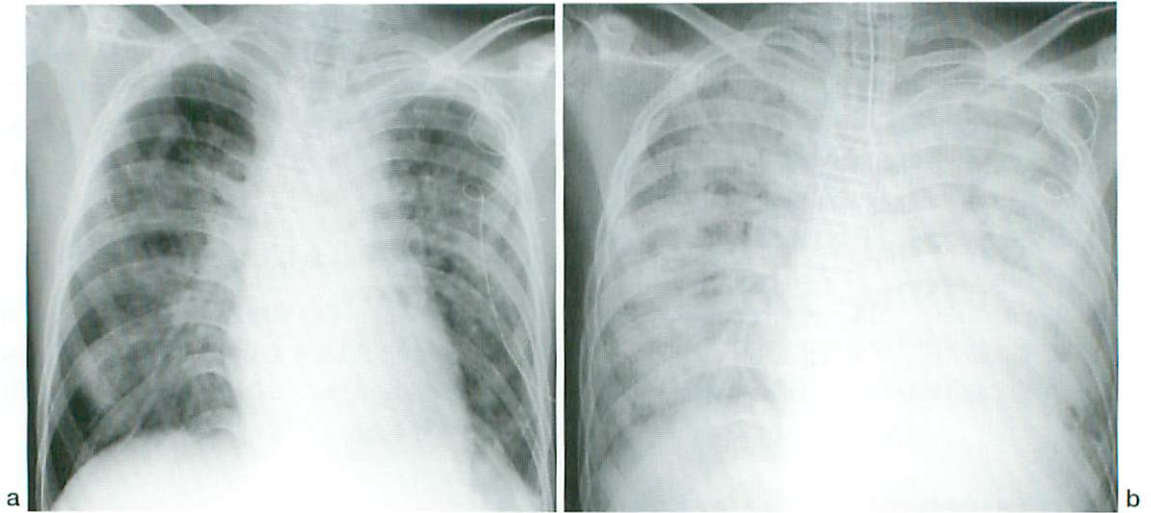


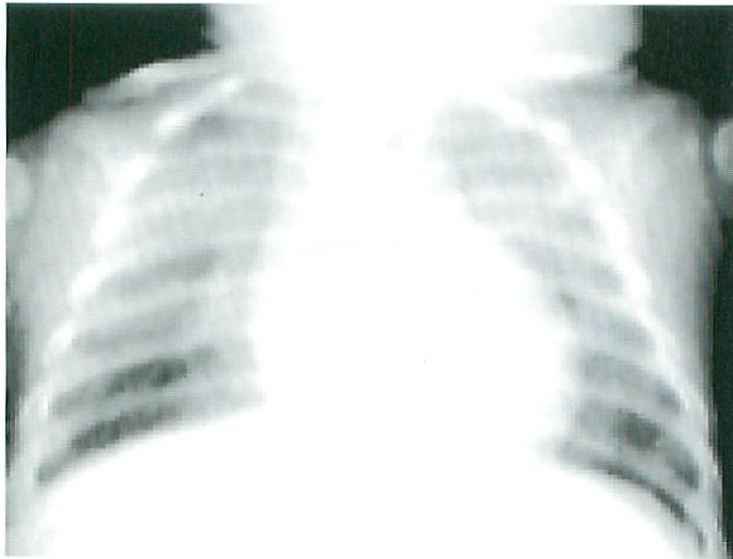
Fig.7

A 17-year-old boy with ALL had mild respiratory distress. He was allogenic blood transplant patient who was diagnosed with idiopathic interstitial pneumonia. Chest X-ray shows increased interstitial markings with Kerley A and B lines.





**Fig.8** A 15-year-old boy, a cord blood transplant patient with refractory ALL who had respiratory distress. (a) Chest X-ray shows diffuse interstitial markings. (b) Subsequent follow-up chest X-ray obtained after 5 days shows diffuse bilateral ground glass opacities with air bronchogram. He died of respiratory insufficiency. Autopsy revealed pathologic lesions of fungus and adenovirus in both lungs.



**Fig.9** A 2-month-old female infant with AML who received induction therapy developed respiratory distress. Chest X-ray shows diffuse bilateral increased interstitial markings. She was diagnosed with respiratory syncytial virus pneumonia. She progressed to ARDS and died of respiratory insufficiency.

待したい。チーム医療は大切であり、我々の行っている多職種による回診に放射線科医、放射線技師の参加を促したい。また、診断に到達することは、臨床医が読影医に症状や検査結果のポイントを伝えた上での、読影医との共同作業であることも忘れてはならない。

### ●文献

- 1) 田中 健, 城島浩人, 深堀茂樹, 他: 血液疾患と呼吸器病変. 呼と循 2003; 51: 263-268.
- 2) 今泉和良, 下方薫: 血液疾患と肺. 呼吸器科 2002; 2: 360-367.
- 3) Heussel CP, Kauczor HU, Ullmann AJ: Pneumonia in neutropenic patients. Eur Radiol 2004; 4: 256-271.
- 4) Collins J: Ct signs and patterns of lung disease. Radiol Clin North Am 2001; 39: 1115-1135.
- 5) 上 昌広: 深在性アスペルギルス症の非侵襲的診断方法: real-time PCR法の応用. Jpn J Med Mycol 2001; 42: 181-188.
- 6) Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, et al: Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. Clin Chest Med 2004; 25: 189.
- 7) 澤 文博: Empirical therapy (エンピリカルセラピー, 経験的治療). 小児科 2003; 44: 243-244.
- 8) Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al: Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high- resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999; 17: 796-805.
- 9) Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol 2001; 19: 253-259.
- 10) Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, et al: Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. Crit Care Med 2002; 30: 781-786.
- 11) Greer JP: Non-Hodgkin lymphoma in adults. Wintrobe's clinical hematology (2ed), 2363-2410, Ed by Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Lippincott William Wilkins pbl, 2004.
- 12) Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, et al: The pulmonary manifestations of AIDS related non-Hodgkin's lymphoma. Chest 1996; 110: 585-587.
- 13) Sloniewsky D, Green TP: Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infarction. Nelson textbook of pediatrics (17ed), 1457-1459, Ed by Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Saunders pbl, 2004.
- 14) Limper AH: Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 53-64.
- 15) 高嶋能文, 梅田雄嗣, 岡田周一, 他: 多剤耐性緑膿菌による感染症を併発した急性白血病の3例. 日小血会誌 1998; 12: 293.
- 16) 寺島慶太, 中村昌徳, 高嶋能文, 他: 寛解導入中にRSウイルス肺炎からARDSを発症した乳児白血病の1例. 日小血会誌 2001; 15: 258.



## 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

### 4. 固形腫瘍の肺病変

平井みさ子

筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床医学系小児外科

#### Imaging of Pulmonary Lesions in Childhood Patients with Solid Tumor

Misako Hirai

Department of Pediatric Surgery, Institute of Clinical Medicine,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

#### Abstract

The aim of this paper was to present important and interesting findings in the radiographic studies of pulmonary lesions related to pediatric malignant tumor for clinicians; including several short case reports from our experience. The images of metastatic pulmonary tumors detected in Wilms tumor, hepatoblastoma, and rhabdomyosarcoma were described with some clinical problems for us. A case of pleuropulmonary blastoma, one of the most important primary pulmonary malignant tumors, was difficult for clinical management because he had had treatment for pyothorax. In the patients with veno-occlusive disease, especially, pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy, chest radiograph and CT provided clues to the diagnosis.

**Keywords:** Metastatic lung tumor, Pleuropulmonary blastoma, Veno-occlusive disease

#### はじめに

固形腫瘍の症状の一部である肺病変といえば、もちろん転移性肺腫瘍が代表選手であり、固形腫瘍治療中の合併症である肺病変といえば、やはり抗がん剤による間質性肺炎や骨髄抑制下の respiratory syncytial virus肺炎等による respiratory distress syndromeなどが代表選手であろう。これらについては、既に諸家による成書が種々出版されており、放射線診断の専門医でもない私が教科書的に記述するのはおこがましい限りである。ここでは、本特集に小児外科医の私が書かせていただく意味を考え、臨床の現場で出会い、戸惑い、悩み、時に感嘆した、幾つかの治療経験のトピックスを簡単に症例提示しつつまとめていきたいと考えている。したがって、表題にある範疇を網羅するような内容にはなり得ないことをまずお断り

申し上げます、ご容赦いただきたいと思う。

#### 1. 転移性肺腫瘍

固形腫瘍の肺病変として最もポピュラーな分野が転移性肺腫瘍である。代表的な肺転移を来す疾患としては、頻度的にNo.1, 2を占めるのは骨肉腫、Wilms腫瘍で、Ewing肉腫などの軟部組織肉腫がこれらに次ぐ<sup>1)</sup>。一方、小児の悪性新生物のなかで白血病に次いで発生頻度の高い神経芽腫では肺転移は稀である。ここでは、グループスタディを組織しプロトコル治療の確立や治療成績の向上と取り組んでいる小児悪性固形腫瘍の中で、肺転移を来す代表的疾患における肺転移、すなわち病期Ⅳという進行症例との戦い方、治療上の落とし穴などを順次症例提示しつつ紹介していきたい。

##### i) Wilms腫瘍(腎芽腫)

Wilms腫瘍はアクチノマイシンDや放射線治療が

有効で、肺や肝に遠隔転移を伴う進行例でも、今では予後不良とは言いがたい悪性腫瘍である(National Wilms Tumor Study Group (NWTS) 4によれば、Wilms腫瘍全体の2年生存率は90%以上)<sup>2)</sup>。したがって、その治療についても、より副作用や晚期障害を軽減化する方向へプロトコルも変わってきている。しかし、病理組織型によっては腎芽腫と言いながら治療に抵抗性で未だ予後不良のものもあり、またその組織学的診断が非常に難しいのも事実である。NephroblastomaでもAnaplasiaを伴うものではFavorable histologyに比し注意が必要で、選択する治療プロトコルも異なる。症例1は、9ヶ月時発症の左腎原発Wilms腫瘍、Stage I、組織型はnephroblastic typeで、術後化学療法中に(平成元年の症例でNWTS 3のプロトコルEEで治療)術後9ヶ月で多発肺転移(Fig.1)を来した。臨床的に予後良好因子が揃った症例での肺転移再発に正しく油断大敵の感があったが、やはり本症例でのポイントは組織分類(Focal Anaplasiaであった可能性)であったと考えている。'96年からはNWTS 5をベースにした日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWTS)により中央組織診断が行われており<sup>3)</sup>、ここで診断を受けることが治療上非常に重要であることを銘記して頂きたい。なお、症例1は肺転移再発時1歳半で、放射線治療はせずにNWTS 3プロトコルDDで化学療法追加し、現

在16歳で健在である。Wilms腫瘍の肺転移巣に関しては化学療法と放射線療法で治療可能で、骨・軟部組織肉腫や肝芽腫などの肺転移と異なり、その治療成績に必ずしも外科的切除は影響しない<sup>1,4)</sup>。

## ii) 肝芽腫

肝芽腫治療の基本は外科的切除である。それに加えてシスプラチンとTHP-アドリマイシンの化学療法が有効で、完全切除可能例の治療成績は日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)の報告でも治癒率ほぼ100%と非常に良好である<sup>5,6)</sup>。しかし一方で非完全切除例や肺転移例は無病生存率がそれぞれ50%、30%程度と難治性で、治療成績向上のため'99年のプロトコルからは造血幹細胞移植併用超大量化学療法(HDC)も組み込まれた<sup>6)</sup>。しかし、肝芽腫治療の基本はやはり外科的切除で肺転移巣に関しても考え方は同様である。多くの臨床家が肝芽腫の肺転移に対する積極的な切除術、複数回の肺転移巣再発に対する手術の有効性を報告している<sup>1,7,8)</sup>。症例2は、1歳3ヶ月時発症の巨大肝芽腫(PRETEXT-IV、組織型は高分化型)で初診時に両肺に20箇所以上の多発肺転移を認めた(Fig.2a)。'99年改訂JPLTプロトコルに則り術前化学療法6クール施行後、原発巣摘除術(拡大左葉切除)施行。肺転移巣は右下葉の1ヶ所まで縮小(Fig.2b)したが、肝脾膿瘍の為に術後化学療法ができず、肝切除後1ヶ月で増大傾向が見られた



Fig.1 Metastatic pulmonary tumors detected in a one-year-old girl with stage I Wilms tumor after chemotherapy

a : Enlarged left hemithorax of high-resolution enhanced CT image clearly shows a mass in the left upper lobe.

b : Enlarged right hemithorax of high-resolution enhanced CT image demonstrates a mass in the right lower lobe.



ため (Fig.2c) 右肺下葉切除術を施行し、画像上完全寛解 (CR) となった。肝腫瘍改善後にHDCを追加し腫瘍マーカーの $\alpha$ -fetoprotein (AFP)も正常化した。シビアな腎尿管障害を来し以後の化学療法は断念、2歳3ヶ月で治療終了。その後、2歳4ヶ月で残肝断端再発・左肺下葉転移再発 (Fig.3a) し各々部分切除して2nd CR、2歳11ヶ月で肝内転移 (尾状葉1箇所)・左胸膜転移 (2箇所)

(Fig.3b) 出現し各々切除して3rd CR、3歳3ヶ月に肝内転移 (残肝中央に1箇所) に対しラジオ波焼灼し、左胸膜転移再発 (1箇所) (Fig.3c) を切除。いずれの再発・転移巣も長径数mm程度で発見し積極的に早期に切除することで、化学療法ができずとも治療効果を上げてきた。複数回の手術を行う覚悟ならば、切除によって機能障害を来さないよう、できるだけ小さな再発腫瘍を検出する努

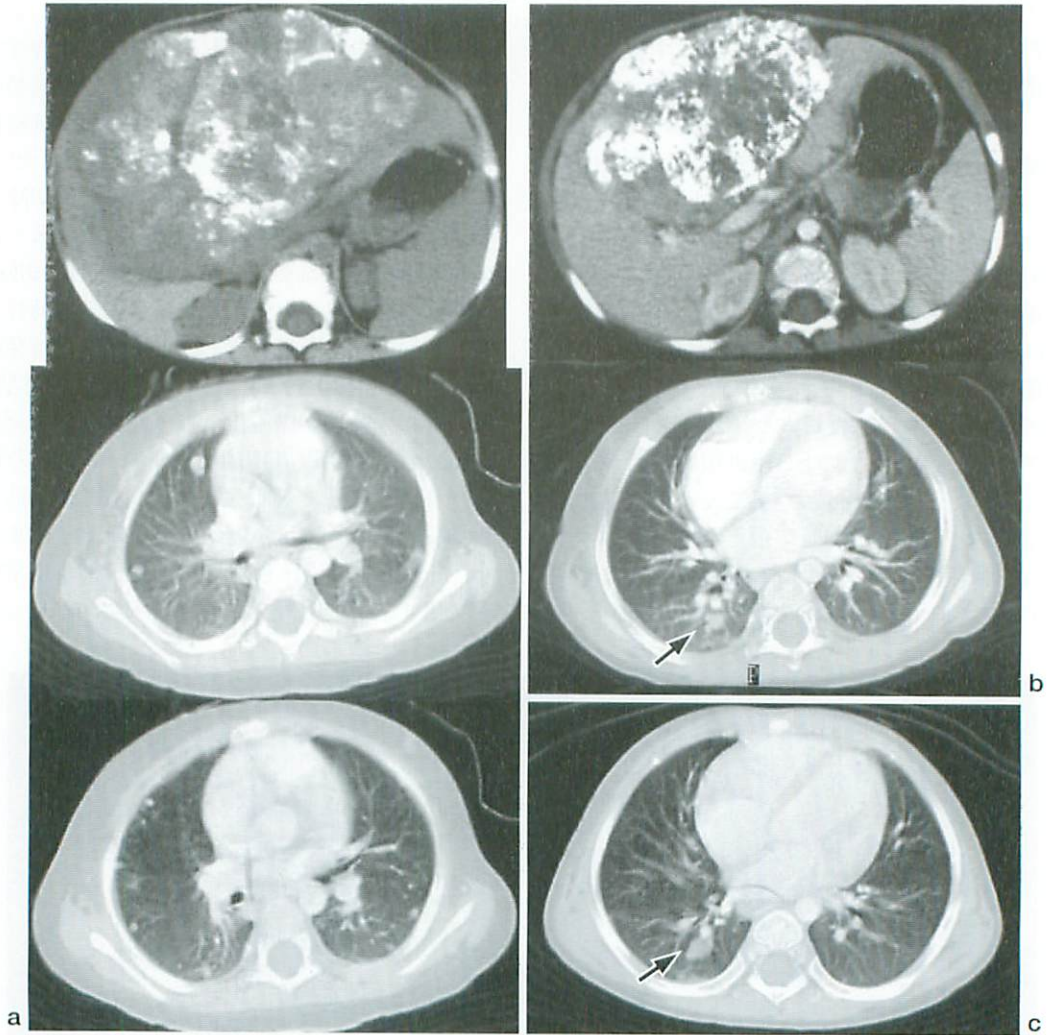


Fig.2 Multiple pulmonary metastases in a one-year-old boy with hepatoblastoma  
 a : Unenhanced CT shows a huge hepatic mass with calcification. Enhanced CT images demonstrate multiple pulmonary metastases. (before treatment)  
 b : Enhanced CT images show a hepatic tumor and a residual pulmonary mass (arrow) after chemotherapy.  
 c : Enhanced CT shows that the residual pulmonary tumor increases in size (arrow) after hepatectomy.

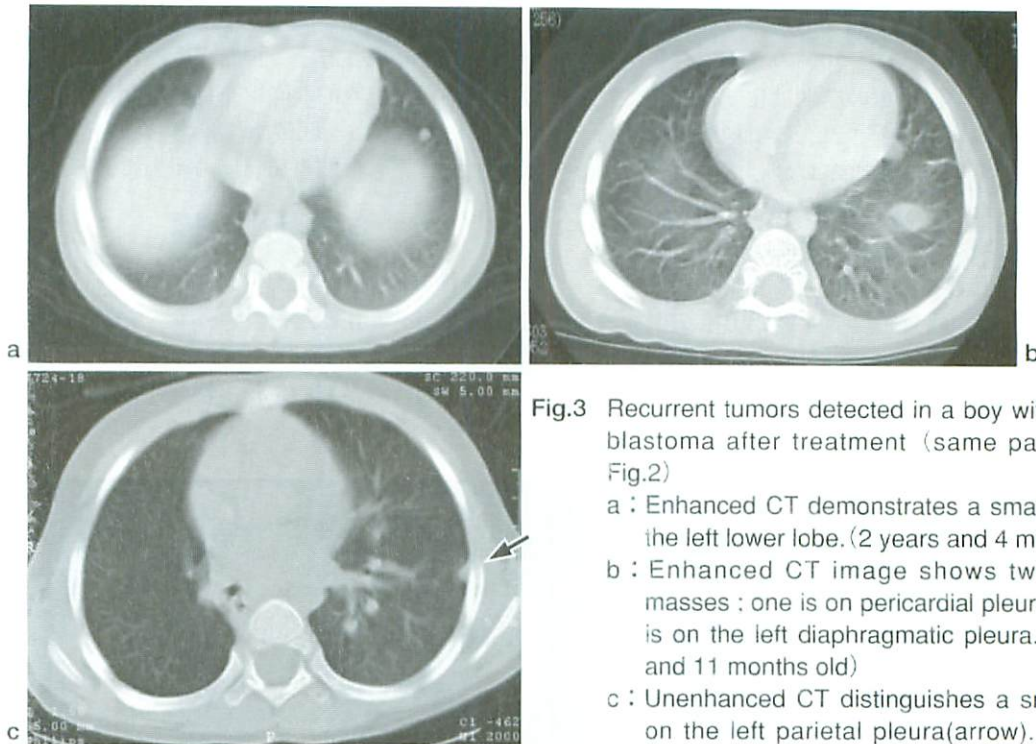


Fig.3 Recurrent tumors detected in a boy with hepatoblastoma after treatment (same patient with Fig.2)

- a : Enhanced CT demonstrates a small tumor in the left lower lobe. (2 years and 4 months old)  
 b : Enhanced CT image shows two pleural masses : one is on pericardial pleura, another is on the left diaphragmatic pleura. (2 years and 11 months old)  
 c : Unenhanced CT distinguishes a small mass on the left parietal pleura(arrow). (3 years and 3 months old)

力は当然の要件である。肺・胸膜病変に関する評価はCTが最も有効であった。その後ついに肝内多発転移を来したが、幸い1年間の休薬で腎機能が回復し3歳4ヶ月から化学療法を再開、現在3歳7ヶ月で肺・胸膜病変の再発はなく元気に治療継続中である (never give up! )。

### iii) 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は、将来骨格筋となる胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性骨軟部腫瘍で、発生部位は様々である。治療成績も病理組織型や腫瘍の進展度、年齢、発生部位、初回手術での残存腫瘍の程度により大きく異なる為、米国Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) ではリスク分類をした上で治療プロトコルを設定している<sup>9)</sup>。本邦でも2003年に日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) がIRS-IVおよびVをベースに低リスク群A・B、中間リスク群、高リスク群と4種類のリスク別治療プロトコルを発行し<sup>10)</sup>、グループスタディがスタートした。他の要因に関わらず肺転移がある症例は全て高リスク群となるが、低リスクおよび中間リスク群 (基本はVAC療法) と高リスク群 (半分は神経芽腫new A1レジメン様) では化

学療法の内容が全く異なる。すなわち、治療開始時点で肺転移の有無は必ず診断されていなければならない。症例3は、17歳時発症の前立腺原発横紋筋肉腫で、初診時胸部レントゲン写真では異常所見なく胸部CT上ごく小さな結節を数箇所認めた (Fig.4a) が、放射線診断上は多発肺転移 (または胸膜播種) とは決定できなかった。他の要因が中間リスク群適当であった為、最初の化学療法はそのプロトコルに則り施行。1ヵ月後のCTで前述の小結節が消失したことで改めて肺転移と診断し高リスク群プロトコルへ変更。本症例にとっては治療開始の化学療法がリスク群により全く異なることは非常に悩ましい事態であった。現在治療開始後半年で腫瘍はほぼ消退し、HDCを施行して順調に加療中である。Fig.4b)に10歳女児の骨盤部原発横紋筋肉腫多発肺転移症例のはっきり肺転移を診断できる初診時胸部レントゲン写真と胸部CTを対照として示す。(この症例も高リスク群プロトコルを完遂しCRを獲得している。)

### iv) 悪性胚細胞性腫瘍

悪性胚細胞性腫瘍は白金製剤を組み込んだ化学



療法プロトコルにより、画期的に治療成績が向上し、遠隔転移症例でも60~70%の5年生存率が報告されている<sup>11, 12)</sup>。治療の原則は化学療法で、外科治療は機能温存手術とされ、放射線感受性は高いがその必要性について定説はない。症例4は、10歳女児の巨大な卵巣原発卵黄嚢癌で、初診時に癌性胸膜炎(著明な両側胸水・細胞診class V)、腹膜播種、腰椎転移を認め既にカヘキシー様であった(Fig.5)。が、原発腫瘍切除後PVB療法1クールで胸水消失、2クールで腹腔内残存腫瘍消失、3クール後に腰痛のため腰椎転移部に20Gy照射し、

4クールで腫瘍マーカー(AFP)完全正常化。以後治療終了し現在21歳で再発なく健在である。末期状態からの驚異的な回復を目の当たりにした症例であった。なお、胚細胞性腫瘍(奇形腫群腫瘍)は良性悪性ともに肺原発腫瘍の報告もある。

## 2. 原発性肺腫瘍

原発性肺腫瘍はきわめて稀である。(’93年にHancockらが集計した報告<sup>13)</sup>から、文献1に疾患の頻度別表があるのでご参照いただきたい。)その中で、悪性度が高く予後不良な悪性腫瘍の代表



Fig.4 Metastatic pulmonary tumors detected in patients with rhabdomyosarcoma  
 a : Unenhanced CT images show small parenchymal opacities (arrowheads) in a 17-year-old boy with rhabdomyosarcoma (arrowheads). These lesions are too small and too indistinct to establish as for metastatic tumors by radiological examinations.  
 b : Radiograph and unenhanced CT images clearly demonstrate multiple pulmonary metastases (arrows) in a 10-year-old girl with rhabdomyosarcoma.

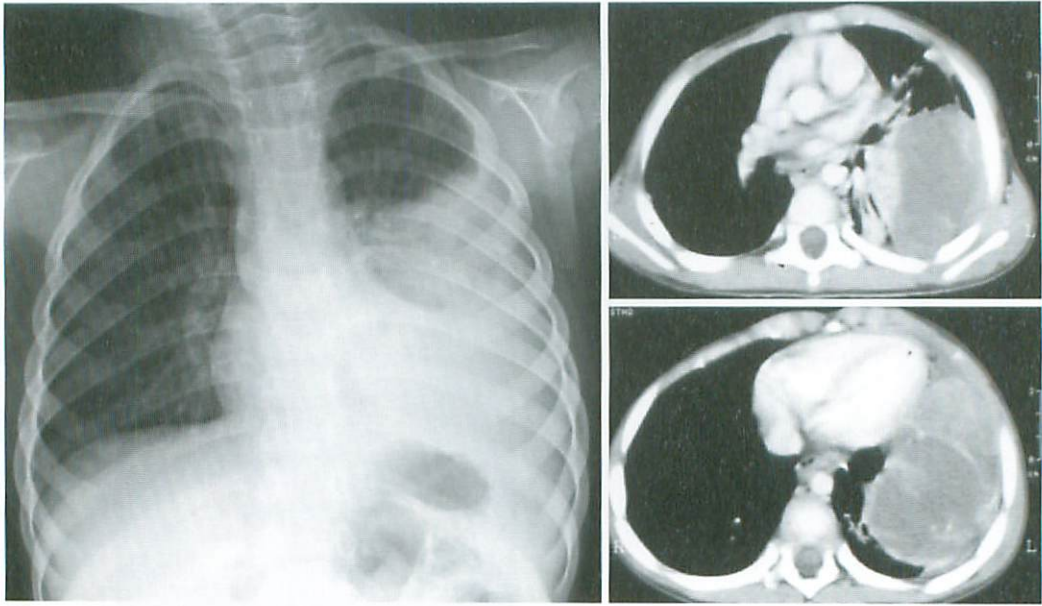


**Fig.5** Carcinomatous pleurisy and peritonitis related to yolk-sac carcinoma in a 10-year-old girl  
 a : Chest radiograph shows bilateral massive pleural effusion.  
 b : Enhanced CT images demonstrate a huge ovarian tumor and disseminated masses with ascites.

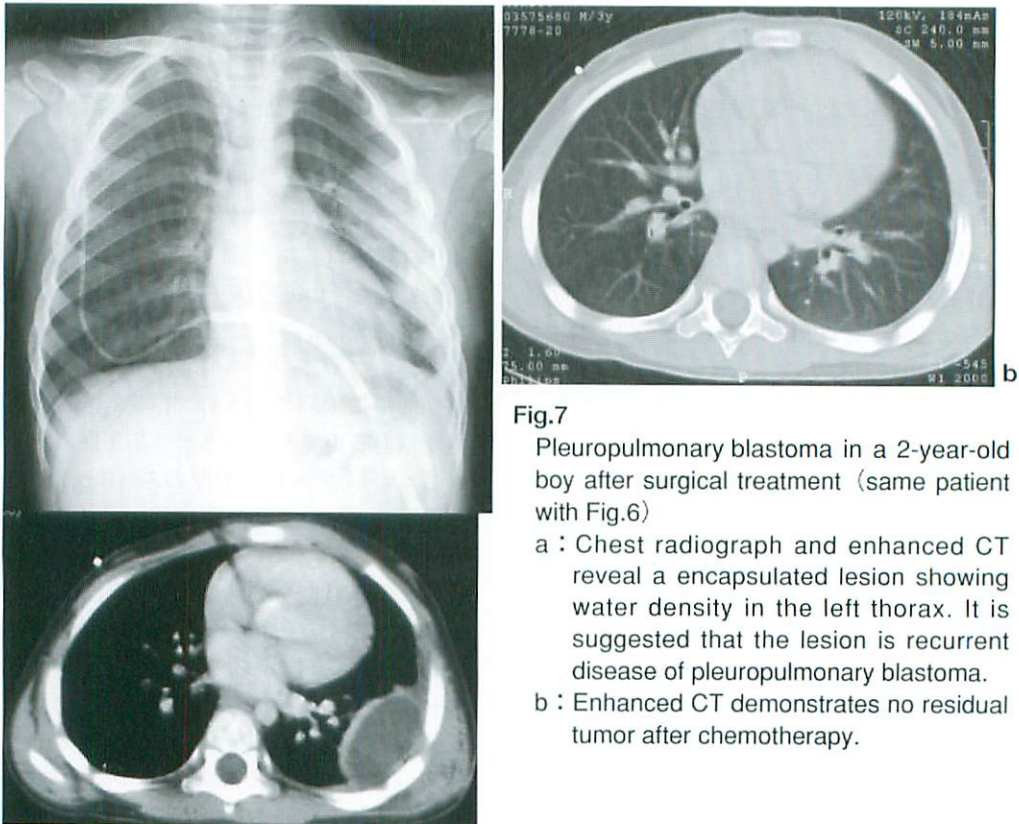
である肺芽腫について、その診断および治療上の問題点を紹介する。症例5は、2歳8ヶ月時発症の左下葉原発肺芽腫(現在投稿中)、主訴は発熱と不整脈、1週間以上続く高熱、CRPの上昇、LDH高値、胸部レントゲン写真より肺炎と診断され前医入院、抗生剤投与で解熱せず、CTにて隔壁形成を伴う左胸水を診断(Fig.6)され胸腔穿刺で血性胸水150ml吸引されるも改善なく、胸腔ドレナージ施行されるも無効、バリダーゼ(ワイスレダリー、武田)胸腔内投与も無効であった。胸水培養は陰性、細胞診class 2で、無菌性難治性胸膜炎および膿胸と診断され、前医で開胸手術を施行。術中所見では胸水はほとんど無く左肺舌区に連続した囊胞成分が混在する充実性腫瘍で、非常に軟らかく崩れ易く吸引で崩しながらの切除となった。左下葉は強く圧排されて無気肺となっていたが、肺実質とのつながりは僅かで、舌区のごく一部を切除するに留まっている。2週間後に病理診断で肺芽腫が疑われて加療目的に当科へ紹介された。(pleuropulmonary blastomaの病理組織学的確定

診断は、国立成育医療センター研究所の秦順一先生にご高診いただいた。)来院時は既に画像上評価できる病変がなく、術中播種は確実であり、術後3週間近く経過しており、肺芽腫に有効とされる治療プロトコールがないことから治療方針の決定に苦悩した。VAC療法やnew A1レジメンが選択された症例報告が多いことから、横紋筋肉腫高リスク群治療プロトコールを選択した。治療経過中、原発部位に限局性胸水様の陰影(Fig.7a)が消長を繰り返し再発を疑ったが、半年間の化学療法後ごく軽微な胸膜の肥厚のみ(Fig.7b)となり、その後HDCを1回施行、画像上CRで治療終了し最近(3歳6ヶ月)退院した。放射線治療は、術中播種などから照射範囲の設定に悩み(左全胸部照射するか否か)、標的病変がなくその有効性も不確定なため今回は行っていない。肺芽腫は非常に珍しい腫瘍で、症状も基本的には肺や気管を圧排して生じる無気肺や肺炎によるものなので、診断当初に本疾患を思い浮かべることは困難である。しかし、肺炎等の治療経過や画像診断の経過が非





**Fig.6** Pleuropulmonary blastoma in a 2-year-old boy  
Chest radiograph and enhanced CT images demonstrate a huge mass with solid and cystic pattern in the left thorax. The left lower lobe is unclear. It is necessary to make a differential diagnosis from pyothorax.



**Fig.7**

Pleuropulmonary blastoma in a 2-year-old boy after surgical treatment (same patient with Fig.6)

- a : Chest radiograph and enhanced CT reveal a encapsulated lesion showing water density in the left thorax. It is suggested that the lesion is recurrent disease of pleuropulmonary blastoma.
- b : Enhanced CT demonstrates no residual tumor after chemotherapy.

定型的な場合、侵襲的な診断治療手技を実施する前に、やはり腫瘍性病変も疑うことが重要であろう。本症例でも、胸水の分布としてはカプセル化しているような所見もみられ、膿胸と断定するには充実性部分の形状が腫瘤状 (Fig.6) で、前医では外科的治療を行う前にかかなり悩まれていた経緯がある。小児悪性腫瘍の治療経験のある施設へのコンサルテーション・システム作りも、これからの小児医療のあり方として重要であると考え、肺芽腫 (Pulmonary blastoma, 小児ではPleuropulmonary blastoma) は、その形態的性状から、Cystic pattern, Solid and Cystic pattern, Solid patternと分類され (本症例はSolid and Cystic pattern)、その画像所見も多彩である。Cystic patternの方が比較的予後が良く、Solid patternが最も予後不良と言われている<sup>14)</sup>。治療の基本は外科的切除である。系統的リンパ節郭清や胸膜 (心膜も含む)・横隔膜の合併切除、胸壁合併切除など、腫瘍浸潤や伸展が疑われる部位を含めた徹底的な手術も試みられているが、必ずしも肉眼的完全切除が治癒に結びつかないのも事実である。'90年に雨海らが報告<sup>14)</sup>した過去30年間の40例の肺芽腫症例報告のまとめによると、死亡率は47.2%、うち80%は術後1年以内死亡で、初発時年齢2歳未満症例の死亡率が78%に対し、2歳以上症例の死亡率は41%である。最近はHDCも含め術直後からの手を緩めない化学療法で粘り強く戦っている症例報告 (学会報告) も少なくない。

### 3. 固形腫瘍治療中の合併症としての肺病変 ～VOD (veno-occlusive disease)

最近の強力な化学療法プロトコール治療で注目されている副作用として、VOD (静脈閉塞性疾患) がある。血液腫瘍におけるHDCや横紋筋肉腫IRS-IV以降のVAC療法での発症<sup>15)</sup> がある。通常は肝VODで、①高ビリルビン血症、②肝腫大・右上腹部痛、③腹水または原因不明の2%以上の体重増加、のうち2つ以上を満たす場合とされる<sup>16)</sup>。症例6は1歳3ヶ月の傍髄膜原発横紋筋肉腫で、中間リスク群プロトコールで治療中に重症VODを発症した。本症例では肝VODと言いつつ、著明な胸水と心拡大 (Fig.8) や腎尿細管障害も来し、VODの病態は肝に限局されるものではないことを認識

した (現在投稿中)。治療には厳重な水分管理と利尿剤、利胆剤のほか、フラグミン (ファルマシア、キッセイ)、フサン (鳥居)、ステロイド、が有効であったが、最も重要なことはVOD発症を早期に疑い、これらの治療を早急に開始することである。本症例では最も鋭敏な指標は血小板の異常な減少と体重増加であった。なお、原発腫瘍はVAC療法2クールで著明に縮小している。症例7 (当院小児科症例) は、5歳のパーキットリンパ腫で、寛解導入されながら非常に稀な肺VOD (pulmonary veno-occlusive disease)<sup>17~19)</sup> を発症し死亡した (現在投稿中)。本症例では肝VODの所見は乏しく、多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難となった。病態的には原因不明の肺高血圧症である。肺VODの確定診断は肺生検による広範な微小肺静脈の内膜の線維性肥厚による狭小化または閉塞の証明である<sup>17)</sup>。早期診断には胸部レントゲン写真 (肺動脈の拡大とうっ血) とCT (血管陰影の増強、葉間の肥厚) (Fig.9) が有用だが、治療は困難で致死的かつ急速な経過を辿ることが多い<sup>17~20)</sup>。第一に本病態の

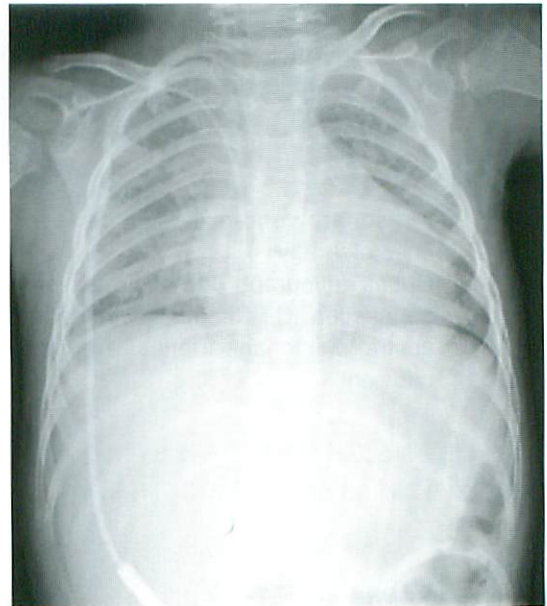


Fig.8 Veno-occlusive disease occurred to a one-year-old boy with rhabdomyosarcoma treated with VAC regimen  
Chest radiograph demonstrates pleural effusion and cardiomegaly in a child with severe veno-occlusive disease of the liver.



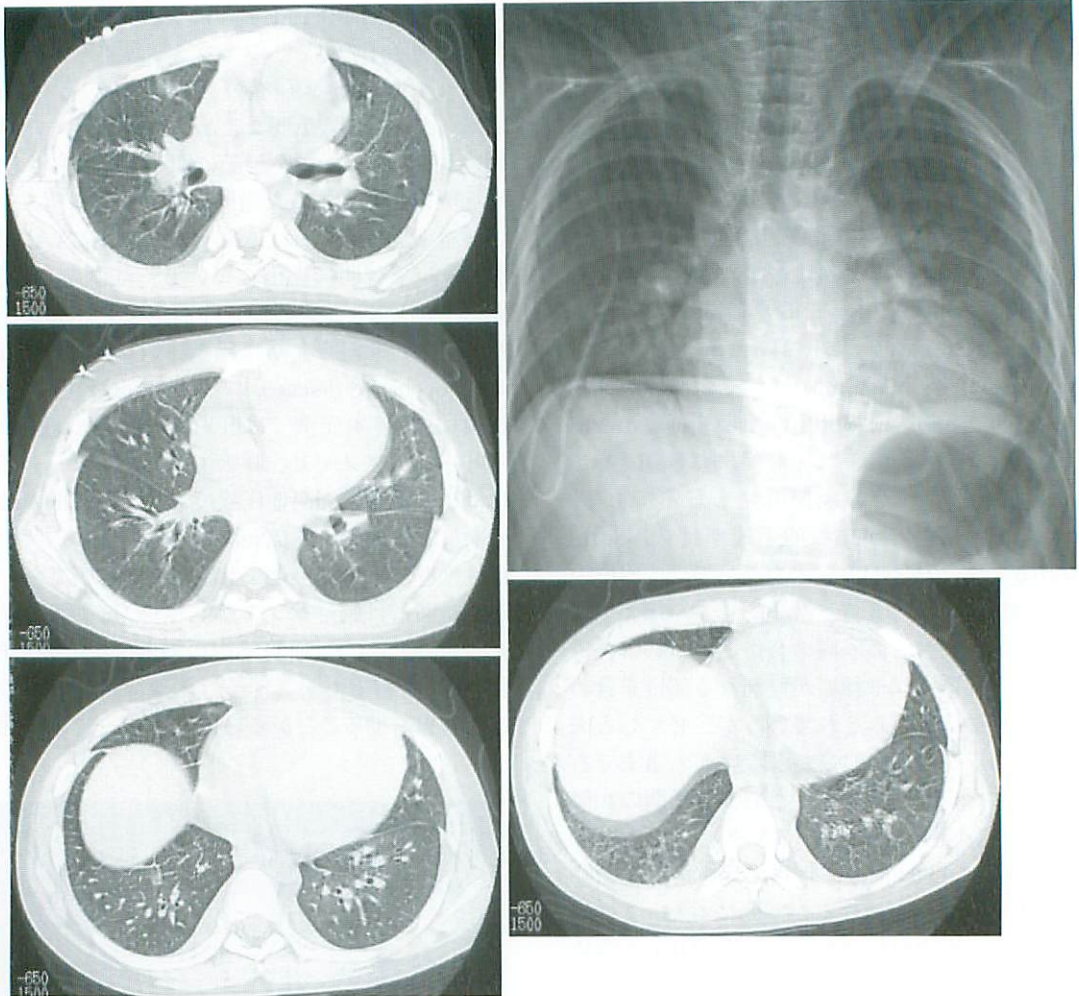


Fig.9 Pulmonary veno-occlusive disease in a 5-year-old boy with Burkitt's lymphoma after chemotherapy

Chest radiograph demonstrates prominent proximal pulmonary arteries and pulmonary congestion. CT images reveal bilateral smooth interlobular septal thickening, enlarged central pulmonary arteries, a ground-glass attenuation and small pleural and pericardial effusion.

存在を認識することが重要であると考え、原疾患は固形腫瘍ではないが、あえてここに紹介する。

#### おわりに

小児の固形腫瘍に関連する肺病変について、筆者の乏しい治療経験を幾つか交えて簡単に症例提示しつつまとめてみた。臨床上少しでも参考にしていただけの情報となり得れば幸甚である。

#### ●文献

- 1) 山崎洋次：まれな腫瘍（胸壁、縦隔、肺、消化管など）、小児がん、赤塚順一、土田嘉昭、藤本孟男、山崎洋次編、大阪、医薬ジャーナル社、2000、p693-696.
- 2) 横森欣司：腎腫瘍1) Wilms腫瘍、小児がん、赤塚順一、土田嘉昭、藤本孟男、山崎洋次編、大阪、医薬ジャーナル社、2000、p534-555.
- 3) 日本ウィルムス腫瘍グループスタディ：治療試験及び生物学的検討（治療プロトコール集）、1997発行、2001更新版.

- 4) LaQuaglia MP : The surgical management of metastases in pediatric cancer. *Semin Pediatr Surg* 1993 ; 2 : 75-82.
- 5) 日本小児肝癌スタディグループ：グループスタディによる小児肝癌の治療（2）治療成績について，*小児がん* 1995 ; 32 : 121-124.
- 6) 日本小児肝癌スタディグループ：小児肝癌治療プロトコール，JPLT-2. 1999改訂版.
- 7) 岩瀬 眞，他：肝芽腫の肺転移因子について，*小児外科* 1991 ; 23 : 450-456.
- 8) Black CT, et al : Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 1082-1086.
- 9) 上井義之：軟部腫瘍1) 横紋筋肉腫，*小児がん*，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編，大阪，医薬ジャーナル社，2000，p608-616.
- 10) 日本横紋筋肉腫研究グループ：高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法 第II相試験実施計画書（治療プロトコール集） 第1版，2003.
- 11) 金子道夫：奇形腫群腫瘍（胚細胞性腫瘍），*小児がん*，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編，大阪，医薬ジャーナル社，2000，p665-674.
- 12) Wollner N, Ghavimi F, Wachtel A, et al : Germ cell tumors in children: gonadal and extragonadal. *Med Pediatr Oncol* 1991 ; 19 : 228-239.
- 13) Hancock BJ, et al : Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 1133-1136.
- 14) 雨海照祥，真田 裕，宮野 武，他：小児肺芽腫の治療経験—小児肺芽腫報告例の検討—，*日小外会誌* 1990 ; 26 : 839-845.
- 15) Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al : Venooclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Childrens Cancer Group, the Pediatric Oncology Group, and Pediatric Intergroup Statistical Center. *Cancer* 1997 ; 79 : 2435-2439.
- 16) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al : Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984 ; 4 : 116-122.
- 17) Mandel J, Mark EJ, Hales CA, et al : Pulmonary Venooclusive Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1964-1973.
- 18) Maeda K, Yamaki S, Murakami A, et al : Severe unilateral pulmonary vascular changes in a child with polysplenia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002 ; 10 : 359-361.
- 19) Holcomb BW, Loyd JE, Ely EW, et al : Pulmonary venooclusive disease. A case series and new observations. *Chest* 2000 ; 118 : 1671-1679.
- 20) Murakami T, Horigome H, Yamaki S, et al : Pulmonary venooclusive disease associated with partial anomalous pulmonary venous connection. *Pediatrics International* 2003 ; 45 : 747-750.



## 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<sup>1)</sup>, 松下竹次

国立国際医療センター 小児科, 愛媛大学 小児科<sup>1)</sup>

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

Noriko Sato, Kiriko Tokuda<sup>1)</sup>, Takeji Matsushita

Department of Pediatrics, International Medical Center of Japan

Department of Pediatrics, Ehime University<sup>1)</sup>

#### 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<sup>1,2)</sup>。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 syncytical 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。

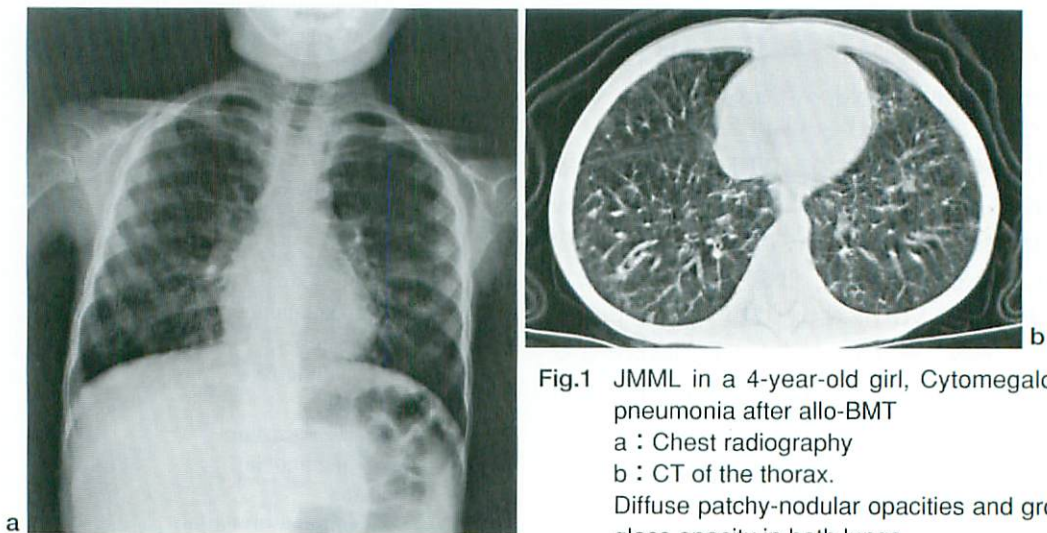
移植後早期(1ヶ月以内)は、末梢白血球数が回復する時期で好中球低値が続く。この時期には細菌感染症、とくにグラム陰性菌感染症(緑膿菌など)が問題となるが、近年抗生剤の予防投与や発熱時の早期のbroadな抗生剤投与により、重症例は減少している<sup>2,3)</sup>。肺炎球菌やブドウ球菌などグラム陽性菌も見られる。ウイルス感染では単純ヘルペス(HSV)肺炎やRSウイルス(RSV)<sup>4)</sup>肺炎などが多い。真菌感染症ではaspergillus, candidaが見られる。aspergillusでは多くはangio-invasive type<sup>3)</sup>でhaloを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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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 syndrome<sup>7)</sup> (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

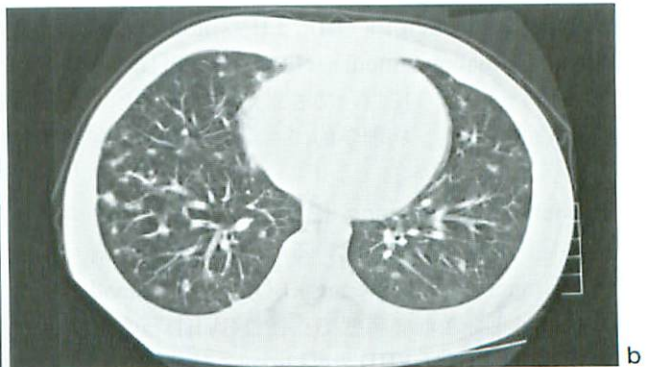
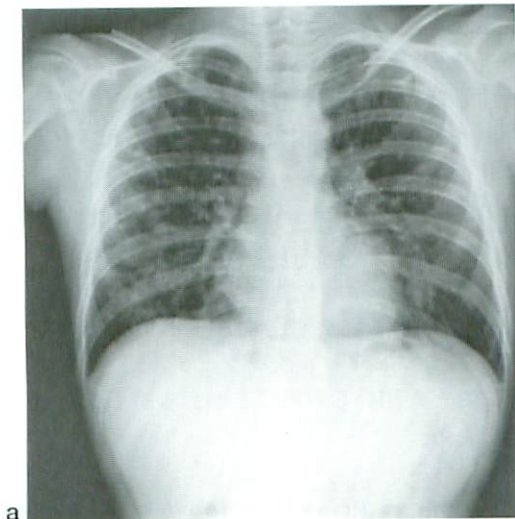
**Table 2** Noninfectious pulmonary complications of BMT

### 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<sup>8)</sup>。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DLI) という総称で呼ばれるようになった<sup>9)</sup>。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<sup>10, 11)</sup>。これらは慢性GVHDとの関連が大きい<sup>10)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。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着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と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<sup>9, 15)</sup>。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 $\mu$ 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<sup>16)</sup>。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<sup>14)</sup>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。高熱をとともなう乾性咳

嗽、呼吸困難が見られ、亜急性進行性の喘鳴も見られる<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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

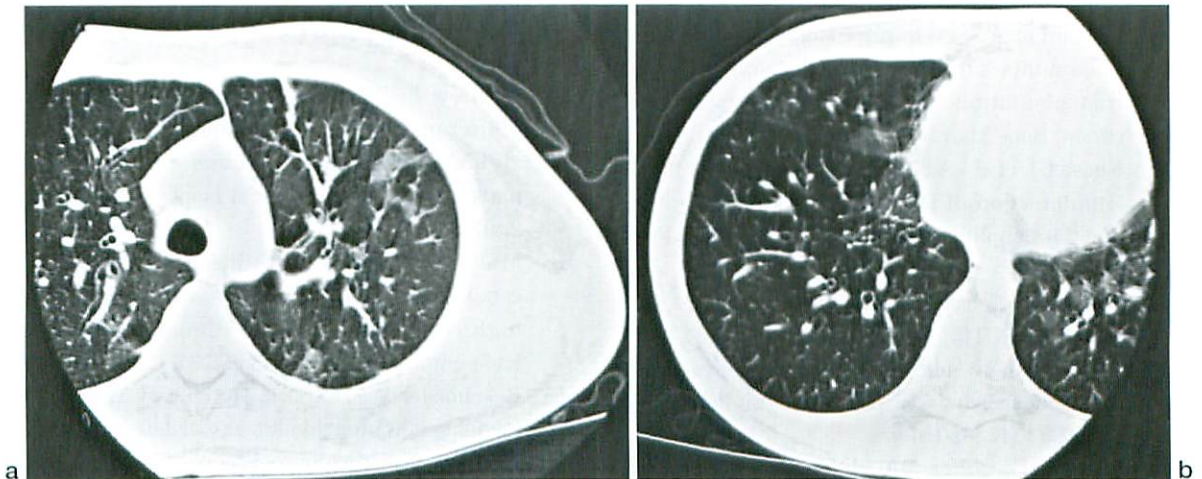


Fig.3 CML in a 10-year-old-girl, Bronchiolitis obliterans after allo-BMT ; CT of the thorax Focal or diffuse areas of decreased parenchymal attenuation contrasted against normal lung (mosaic attenuation), focal air trapping. Expiratory CT views shows accentuate the air trapping observed in bronchiolar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



ていて、B細胞系の増殖が見られる<sup>20)</sup>。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) Beschoner 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.

## 症 例 報 告

## 小児のX線不透過性異物の治療経験 —特に、診断時と治療開始時に位置が変化していた X線不透過性異物症例について—

大塩猛人, 日野昌雄, 朝川貴博, 篠原久光  
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 小児外科

### Experience of Radiopaque Foreign Bodies in Childhood —Movement of Radiopaque Foreign Body at the Time of Diagnosis and Its Treatment—

Takehito Oshio, Masao Hino, Takahiro Asakawa, Hisamitsu Shinohara  
Department of Pediatric Surgery, National Kagawa Children's Hospital

**Abstract** Some foreign bodies depending on their form, location, and material have to be removed quickly from their place. When a decision for removal has been made, the interval between diagnosis and treatment is usually short but the foreign body has a chance to change its location. Before treatment, if reconfirmation of its location, especially in the case of a radiopaque foreign body, is not done, the patient will rarely receive unnecessary procedures such as general anesthesia and endoscopy. We experienced four such cases among 100 radiopaque foreign bodies during the past 29 years.

Case 1 : A four-year-old boy swallowed a dental prosthesis during treatment. A plain radiograph finding showed a foreign body in his right bronchus. One hour later, he received general anesthesia for removal of it, but it was found in his stomach. It was excreted 16 hours later.

Case 2 : A four-year-old girl swallowed a small toy magnet. A plain chest X-ray film revealed it in her right bronchus. Two hours later, general anesthesia was given to remove it. It had already moved into her stomach. It was extracted using tube with a strong magnet.

Case 3 : A three-year-old boy swallowed a 10-yen coin. The radiograph showed it in his upper esophagus. One hour later performing an endoscopy under general anesthesia the coin was not found in his esophagus. Fluoroscopy showed it was inside the stomach and it was removed using gastroendoscopy.

Case 4 : A one-year-old female swallowed a clothespin spring. It stayed in her stomach for two days. Four hours after its confirmation with a gastric contrast study, a general anesthesia was done. But, it had already moved into her small intestine. It was excreted spontaneously after 18 hours.

**Keywords** Foreign body, Bronchus, Esophagus, Stomach, Radiopaque

原稿受付日：2004年2月23日、最終受付日：2004年5月21日

別刷請求先：〒765-8501 善通寺市善通寺町2603

独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 小児外科 大塩猛人



## はじめに

小児の日常の診療において、異物の誤嚥はしばしば遭遇する疾患である。単純X線写真にて異物を画像として描出できる際には、その診断は比較的容易である。しかし、誤嚥された異物は時間の経過と共に位置が変化することがあり、診断時と治療時に存在部位が異なっていることもある。その結果、治療時に異物の存在位置の再確認を怠れば、不適切な診療を行ってしまうことが起こり得るので診断のみならず治療には慎重を要する。当科にて経験した症例について検討し報告する。

## 対象と方法

1975年1月から2003年12月までの29年間に、当科にて異物誤嚥が疑われて入院した症例のうちで誤嚥が確定診断され、後に消化管異物となった2例を含む気道異物59例（58例は全身麻酔下に摘出し、1例は便中に異物を確認し確定診断）と消化管異物93例（経口的に摘出し、または便中に異物を確認し確定診断）の合計152例を対象とした。これらの症例において、単純X線写真にて異物が描出できた100例（66.7%）の病歴記録およびX線写真をretrospectiveに検討した。

## 結果

同期間内に経験した気道異物59例中単純X線写真にて異物が描出された症例は11例（18.6%、後に消化管異物となった2例を含む）であった。消化管異物では93例中89例（95.7%）において単純X線写真にて異物が描出された（Table. 1）。合計100例の性別頻度は男児64例・女児36例で男児に多かった。また、年齢別構成は生後7ヶ月から12歳（平均2.4歳）であった（Table. 2）。

これらの症例の中で、初診時に気道異物であった2例と消化管異物2例の4症例（入院加療した症例の2.6%、異物が単純X線写真に写った症例の4.0%）において、診断時と全身麻酔を施行した後の治療開始時に異物の位置が大きく変化していた。以下、症例を呈示する。

## 1. 受診時に気道異物と診断されたが消化管異物となった症例

**症例1:** 4歳男児、1991年1月16日初診：2日前から感冒に罹患しており咳き込んでいた。歯科にて奥歯の治療中に口腔内に落とした補綴物を誤嚥した。2時間後の当科受診時の胸部単純X線写真（Fig.1, 2）にて補綴物を気道に認め気道異物と診断した。位置は右中間気管支幹と思われた。1時間後に気管支鏡下に異物摘出のため全身麻酔を施行した。その後にX線透視にて異物の位置を再確認すると、異物は胸部には認められず胃内に存在していた（Fig.3）。気管支鏡摘出を中止し経過を観察したところ、16時間後に自然排泄した。大きさは12×5×5mm大の金属であった。

**症例2:** 4歳女児、2000年12月8日初診：喘息に罹患しており平生から咳をしていた。自宅でおもちゃ用の磁石のみを飲み込み、2時間後に受診した際の胸部単純X線写真（Fig.4）で磁石を認め気道内と診断した。部位は右下葉気管支と思われた。2時間後に気管支鏡下摘出を予定して全身麻酔を施

Table.1 Materials of Radiopaque Foreign Bodies

Air Way System	9	Alimentary tract	89
Tooth	6	Coin	40
Dental prosthesis	1	Button battery	15
Injection needle	1	Pin	9
Fish bone	1	Safety pin	3
		Spring	3
		Marking pin	3
Air Way to Stomach	2	Nail	2
Magnet	1	"Go" stone	2
Dental prosthesis	1	Others	12

Table.2 Cases of Radiopaque Foreign Bodies

Ages	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Male	7	12	7	11	5	4	5	1	3	3	2	1	3	64
Female	8	10	1	7	5	3	1	1						36
Total	15	22	8	18	10	7	6	2	3	3	2	1	3	100

行した。その後、異物の位置を再確認するためにX線透視を施行した。異物は胸部になく胃内に存在していた。造影にて確認後に磁石付きチューブ

で摘出した (Fig.5)。大きさは5×4mm大であった。  
 2. 受診時に食道異物であったが胃内に移動した症例

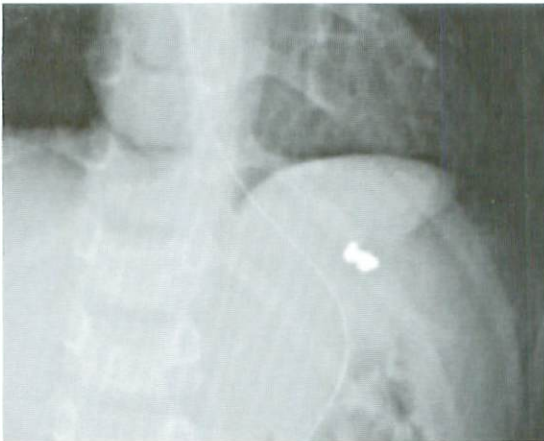
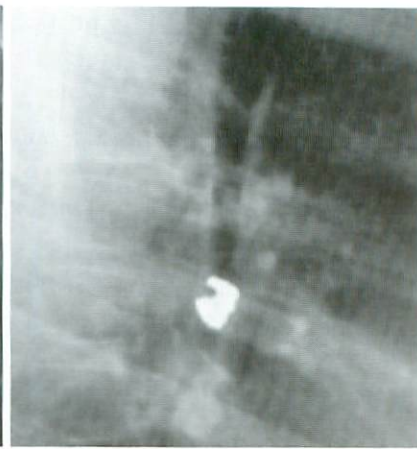
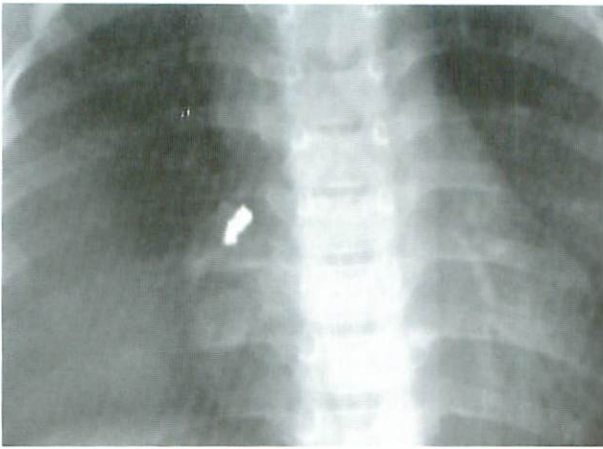


Fig.1	Fig.2
Fig.3	

Fig.1 Case 1 : Plain chest radiograph of frontal view shows a dental prosthesis located in the right bronchus.

Fig.2 Case 1 : Lateral view of chest X-ray film shows the dental prosthesis in the airway system.

Fig.3 Case 1 : Plain abdominal radiograph reveals the dental prosthesis moved into his stomach.



Fig.4 Case 2 : Plain chest X-ray film shows a toy magnet in the right bronchus.



Fig.5 Case 2 : Under fluoroscopy the magnet is removed from stomach the using a tube extractor.



症例 3 : 3 歳男児, 1975 年 7 月 17 日初診 : 10 円硬貨を飲み込み受診した。誤飲 2 時間後の単純 X 線写真 (Fig.6) にて異物は食道上部にあり疼痛を訴えた。1 時間後に全身麻酔を施行し、内視鏡で異物摘出を試みた。しかし、内視鏡下の検索では異物は食道内に存在しなかった。X 線透視にて異物は胃内に認め、これを内視鏡にて摘出した。

3. 胃内異物として全身麻酔下に摘出を試みたが小腸側へ移動していた症例

症例 4 : 1 歳女児, 1987 年 4 月 2 日初診 : 洗濯鉄のバネの部分飲み込んだ。30 分後に近医で撮影された単純 X 線写真では異物は食道下部に存在した。紹介され受診した際の単純 X 線写真では、異物は胃内に移動しており、自然排泄を期待した。2 日後、異物の移動はなく胃造影にて幽門に存在

していた (Fig.7)。異物が長期間胃内に存在しており、また特異な形態でもあり経口的に磁石または内視鏡下鉗子摘出を試みることにした。造影 4 時間後に全身麻酔を施行して異物の位置を再確認したところ、異物は既に十二指腸を越え小腸に移動しており摘出を断念した。異物は 18 時間後に自然排泄した。1 辺 12mm 程度でコ状を呈した鋼鉄製であった。

考 察

小児の日常の診療において異物誤嚥はよく遭遇する疾患であり、それに関する発表や論文は多い。その診断には問診、臨床所見の他に、特に画像検査が重要である。画像検査として単純 X 線写真の撮影が常用されている。気道異物の場合には X 線

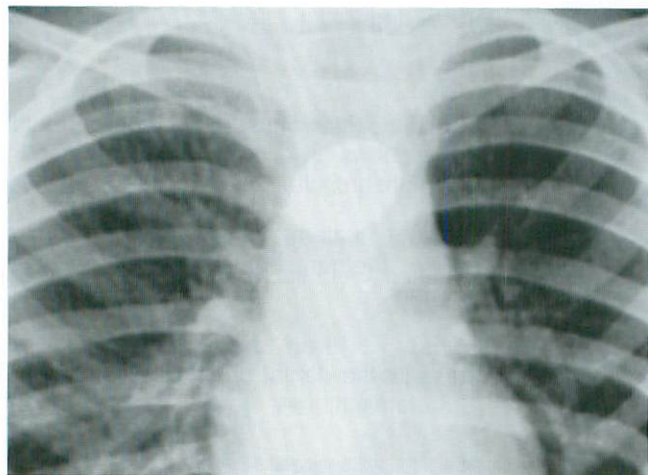


Fig.6  
Case 3 : Plain radiograph reveals a coin located in his upper esophagus.



Fig.7  
Case 4 : Gastric contrast radiography shows a clothespin spring in her stomach.

透過性異物が多く<sup>1)</sup>、単純X線写真では異物に随伴する所見(肺炎、無気肺、肺含気量増加、横隔膜・縦隔移動など)が描出され、異物描出にはMRIスキャンなど他の検査手段が用いられている<sup>2)</sup>。気道のX線不透過異物の頻度は少ないが単純X線写真の撮影にて存在部位および形態が描出可能であり、その確定診断は比較的容易となる。一方、消化管異物の場合にはX線不透過性異物が高頻度であり、単純X線写真の撮影により異物の形態や存在する消化管を同定することができる。われわれの今回のX線撮影し入院加療した症例に限れば、X線不透過性異物は気道では18.6%と低率、消化管では95.7%と高率であった。異物の材質は気道異物では歯が、消化管異物では硬貨が多く他の報告例<sup>3)</sup>と大差が無かった。年齢別頻度においても2歳までの幼児が約半数を占めており、異物誤嚥の好発年齢に一致していた。気道異物ではピーナツなど誤嚥した食物も容易に異物となりえるが、一方消化管では食物以外の物しか異物と成りえないのが、X線不透過異物は気道異物で少なく消化管異物で多い理由と思われる。

誤嚥した異物の多くは時間の経過と共にその存在位置を変化させる。気道異物では生理的な咳嗽反射が働き異物が喀出される<sup>4,5)</sup>。喀出されやすい異物として果物の種子やそれに近い形態の玩具などであり、ボタンなどの扁平なものの喀出は困難<sup>5)</sup>といわれるが、棒状の異物<sup>6)</sup>も喀出されていた。消化管異物では、嘔吐により排出される場合もあるが、一般に蠕動により末梢側の消化管へ移送される。

異物誤嚥が確定診断され治療法として中枢側からの摘出を選択した場合には、一般的に治療方針の決定から治療開始までの期間は比較的短時間である。今回のわれわれの4症例ではその間に異物の位置が大きく変化していた。その期間は気道異物で胃内に移動した2症例は2時間後であった。消化管異物症例では、食道から胃内に移動した症例では1時間後で、胃造影し小腸に移動した症例では4時間後であった。異物が短時間にその存在部位を変えた理由として以下のことが考えられる。気道異物では、歯の補綴物と小さな磁石であり、いずれも粘着性のない金属であった。また、患児は感冒や喘息の罹患による咳嗽をしていたことに

より咽頭まで喀出され易い状態であった。その後、咽頭の異物は口腔外へ排出されることなく、嚥下して胃内に移動したと考えられた。消化器異物では、症例3の食道異物は10円硬貨で3歳の年長児であり、異物の大きさと食道の内腔の口径差に差があり容易に移動したと思われる。本例は古い症例であり、異物が食道に残っておれば現在では無麻酔下に外来でバルーンカテーテルにて摘出する対象となる。胃内の洗濯鉢のパネの異物の症例4は、胃の造影を施行することによりその刺激で蠕動が亢進して末梢側へ移動したと考えられる。

異物が気道内に吸引されたのちに、咳嗽によって自然喀出される頻度は0~9.5%と言われている<sup>4,5)</sup>。さらに咽頭まで喀出された異物は消化管内へ再誤飲される可能性がある。X線不透過性異物で消化管内に再誤飲された症例の報告が小児から老人まで散見される<sup>6-10)</sup>。小児例の報告は稀である。伊藤<sup>7)</sup>は10歳の女児例を報告した。待ち針を誤嚥し、単純X線写真にて胸部正中に存在しており食道穿孔を疑い緊急消化管内視鏡を施行したが、食道から十二指腸までに異物を認めず側面X線撮影を追加して左気管支異物と診断した。翌日に気管支鏡前のX線透視で胃内異物となっており内視鏡にて摘出した。林らの症例<sup>10)</sup>は5歳の男児で歯科用補綴物を誤嚥した。単純X線写真にて左主気管支に異物を認め、他医へ救急車で搬送して直ちに全身麻酔下に異物摘出術を行ったが気道内には異物はなかった。腹部X線透視にて胃内に異物を認め、2日後に自然排泄された。

消化管では異物の位置移動はよく経験される。治療開始後に異物の位置が変化してしまっていた同様な症例が近医で経験され紹介され、同期間に消化管異物症例の1例として当科に入院した。症例は4歳の男児で、100円硬貨を飲み込み5時間後に全身麻酔下に内視鏡で食道異物摘出を試みたが、異物は食道に存在しなかった。誤嚥10時間後に当科へ紹介された際には、単純X線写真で異物は胃内に認められた。誤嚥2日4時間後に自然排泄された。なお、同期間内に入院した症例のなかに、単純X線写真にて胃内異物と診断し1時間以内に無麻酔下に磁石付きチューブで異物摘出を試みたが、既に十二指腸以下に移動していた3例(ボタン型電池2例、床用押しピン1例)が経験



された。

われわれの診断時の単純X線写真にて異物が気道上から胃内に移動していた2例では、異物がX線写真または透視にて容易に描出可能であり全身麻酔を施行する前にその位置を再確認すべきであった。再確認にて胃内異物と診断すれば少なくとも無用な全身麻酔を避けることができ、自然排泄を待つか、無麻酔下に磁石付きチューブで摘出可能であり、入院の必要性も無かったと思われる。全身麻酔を施行した食道および胃内異物の2症例でも同様であり、全身麻酔施行の前に位置の再確認を行うべきであった。林ら<sup>10)</sup>は救急病院へ患者を搬送後直ちに全身麻酔下に気道異物摘出を試みた症例で異物が胃内に移動していたことより、到着時にX線撮影を再度行うべきであった報告している。

異物摘出術を予定した場合には、X線画像所見による診断時から比較的短時間後に摘出術が開始されるが、その間にも異物が移動する可能性がある。摘出術は原則として異物の種類にかかわらずX線撮影または透視が可能である部屋で施行されている。異物誤嚥の診療において、特にX線不透過性異物の場合には、全ての治療行為の開始直前に異物の位置を再確認する慎重な配慮が肝要である。

### 結 語

入院加療した気道異物と消化管異物において、4例で異物の位置が診断時と全身麻酔を施行した治療開始時に大きく変化していた。異物は短期間

でも位置を変化していることがあり、特に容易に位置を確認できるX線不透過性異物では治療開始前に位置を再確認して、不必要な診療行為を避ける慎重な配慮が望まれる。

### ●文献

- 1) 菊守 寛, 神島俊子, 佐野光仁: 誤診されやすい小児の気道異物. 小児科30; 1185-1192: 1989.
- 2) 大塩猛人, 日野昌雄, 大下正晃: 小児気道異物におけるMRI検査の有用性について. 日小放会誌 17; 90-97: 2001.
- 3) 窪田昭男: 消化管・気道異物. 系統小児外科学, 岡田 正編. 大阪, 永井書店, 2001, p190-193.
- 4) 小倉義郎, 安原皓三, 遠藤洋一, 也: 気管気管支異物の自然咯出について. 気食会報 19; 126-130: 1968.
- 5) 野々山勉, 原田輝彦, 大川親久, 他: 当教室過去16年間の気管・気管支異物の集計. 日気食会報 48; 249-255: 1997.
- 6) 四方田孝, 三塚大悦, 湯元牧雄, 他: 消化管より自然排泄を見たる右気管支異物の1例. 耳喉 33; 148-150: 1961.
- 7) 伊藤康文: 気管支内に誤嚥した待ち針が自然に胃内に移動していた女児の1例. 日救医誌 7; 566: 1996.
- 8) 水野道成, 岡本吉彦, 山本晴彦: 歯科補綴物を誤嚥した後に再誤飲した1症例. 老年歯科 2; 185-188: 1998.
- 9) 椋山加綱, 佐藤 裕, 西原正弘, 他: 歯科補綴物を誤嚥したのち誤飲した症例. 日歯麻会誌 25; 102-103: 1979.
- 10) 林 三美, 本間敬和, 間宮秀樹, 他: 異物を肺内吸引したのちに再誤飲した2例. 日歯麻会誌 27; 634-635: 1999.

## 症 例 報 告

胎児超音波検査にて巨大腹腔内嚢胞として発見された  
原発性閉塞性巨大尿管症の1例小高哲郎<sup>1,2)</sup>, 仁科孝子<sup>1)</sup>, 村越孝次<sup>1)</sup>東京都立八王子小児病院 外科<sup>1)</sup>, 東京大学医学部 小児外科<sup>2)</sup>Primary Obstructive Megaureter, Discovered as a Large Abdominal Cyst  
by Prenatal Ultrasonography : A Case ReportTetsuro Kodaka<sup>1,2)</sup>, Takako Nishina<sup>1)</sup>, Takatsugu Murakoshi<sup>1)</sup>Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital<sup>1)</sup>Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo<sup>2)</sup>

**Abstract** We report a case of primary obstructive megaureter without hydronephrosis, which was discovered as an abdominal cyst by prenatal ultrasonography. A large abdominal cyst was detected by prenatal ultrasonography at 21 weeks and 4 days of gestation. It grew rapidly from 37 weeks. Caesarean section was performed at 38 weeks and 3 days when a boy was born. His abdomen was too distended for him to breathe freely. Abdominal CT showed a large cyst occupying almost all the abdominal cavity. Since bilateral kidneys seemed normal, we considered the cyst to be mesenteric or omental origin and performed laparotomy. At operation, we found it originated from the right urinary system. After the drainage operation, we discussed why he had no hydronephrosis despite his megaureter. We supposed his right urinary system should be completely duplicate, and performed the second operation. But the operative findings showed his right urinary system was composed of double renal pelvises and a single megaureter.

Some cases of primary obstructive megaureters are reported to be discovered as abdominal cysts. We should take into consideration that many large abdominal cysts of the male are derived from disorders of the urinary system.

**Keywords** Megaureter, Abdominal cyst, Prenatal diagnosis, Ultrasonography, Hydronephrosis

## はじめに

胎児診断される腹腔内嚢胞性病変は多岐にわたるが、急激な増大を示す男児の嚢胞は尿路系疾患であることが多い。われわれは、胎児期に腹腔内

嚢胞として発見され、最終的に水腎症を伴わない原発性閉塞性巨大尿管症と診断された1例を経験したので、その画像的特徴につき報告する。

原稿受付日：2003年12月3日，最終受付日：2004年2月4日

別刷請求先：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部 小児外科 小高哲郎



症 例

患者：生後2時間の男児。

現病歴：在胎21週4日、胎児超音波検査にて34×43mm大の嚢胞性病変を指摘された(Fig.1)。このとき両側腎は正常像を示していた。37週頃より嚢胞が急速に増大したため、38週3日緊急帝王切開にて出生。出生時体重3,726g。腹部膨満による呼吸抑制強く、気管内挿管され当院搬送となった。

入院時現症：腹部膨満著明、腹囲；臍上33.5cm、最大37.5cm。両側横隔膜挙上。呼吸数56回/分、血圧56/38mmHg。脈拍数130回/分。

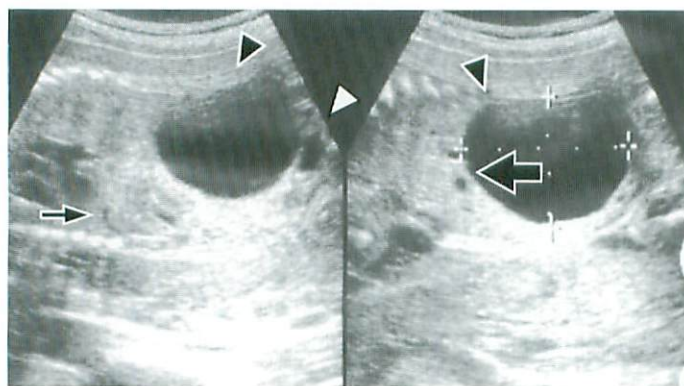
入院時画像所見：腹部超音波及び腹部CT(Fig.2)にて、肝下面から骨盤腔までほぼ腹腔内全体を占拠する巨大な嚢胞を認めた。両側腎実質は正常であり、尿路系病変は否定的と思われた。

以上の所見より腸間膜嚢腫または大網嚢腫等が疑われた。巨大嚢胞の圧排による呼吸抑制と消化管通過障害が認められたため、緊急手術を施行した。

初回手術所見：開腹に先立ち、超音波誘導下に穿刺吸引した。吸引内容は黄色透明漿液性で尿と思われた。右上腹部横切開にて開腹すると、嚢胞は後腹膜に存在し、肝を頭側、腸管を左方に圧排していた。また嚢胞より尾側には細い尿管が連続していたため、右水尿管症と判断し、尿管瘻を造設した。

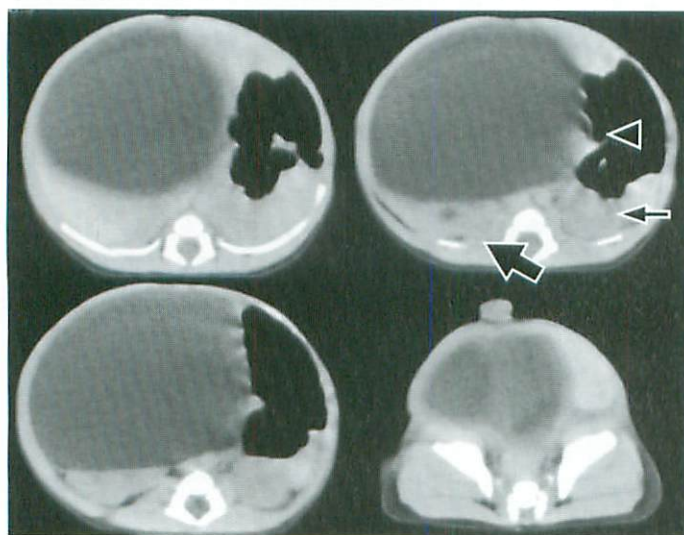
初回手術の術後経過：尿管瘻からの尿の流出は順調で、尿量・尿電解質とも特に問題なく、右腎機能は保たれていると思われた。日齢13より以下の精査を進めた。

術後画像所見：日齢13に施行した尿管瘻造影では著明に拡張した尿管が造影され、体位変換する



black arrowhead : cyst  
white arrowhead : bladder  
small arrow : left kidney  
large arrow : right kidney

Fig.1 Fetal ultrasonography (at 24 weeks and 4 days of gestation)  
Beside the bladder, a 3×4 cm sized cystic lesion is shown. The right kidney looks normal.



black arrowhead : cyst  
small arrow : left kidney  
large arrow : right kidney

Fig.2 Abdominal CT (plain)  
It shows a big cystic lesion occupying almost all the peritoneal cavity, same as abdominal ultrasonography. The bilateral kidneys seem to be normal, so we judged that it was not related with the urinary system.

と細い下部尿管及び膀胱が造影された (Fig.3). 日齢17に施行した造影CTでは右腎盂が2個並んで認められ, また左腎盂の代償性拡張が認められた (Fig.4). 同時に撮影した排泄性腎盂尿管造影



Fig.3 Ureterography

It shows the narrow right ureter following the large cyst. It also assures us of the passage to the bladder.

arrowhead : bladder  
arrow : right ureter

では腸管ガスのため尿管は不明瞭であった. また日齢31に施行した排尿時膀胱造影では, 膀胱尿管逆流は認めなかった.

以上より, 尿管の重複は描出できないものの腎盂の重複が認められることから, 右重複腎盂尿管の一方の水尿管症と診断した. 日齢39より尿路感染症を発症したため, 日齢40に水尿管側半腎切除の予定で手術施行した.

第2回手術所見 (Fig.5): 前回の皮切に沿って開腹した. 嚢胞を切開し, 術中造影及び手術所見にて腎盂は重複しているが, 単一の拡張尿管に開いていることが判明した. 拡張尿管は屈曲や外部からの圧迫なしに急激に細くなり, 未熟な下部尿管へと続いていた. 拡張尿管を縫縮形成し, 尿管瘻を再造設した. 術後経過順調にて尿管瘻のまま退院となった.

病理組織所見 (拡張尿管壁): 全体的に壁肥厚著明. 粘膜は一部を残し脱落している. 粘膜下層には小円形細胞浸潤あり. 筋層の肥厚もあるが, 筋層より外側部分の結合織が浮腫状に肥厚している.

外来経過: 尿管瘻のまま, 外来にて経過観察中である. 7ヶ月後の尿管瘻造影でも, 下部尿管は細く通過が不十分であるため (Fig.6), 尿管瘻はそのままとしている. 今後の方針としては, 体重増加を待ち膀胱鏡が挿入可能になったら内ステント留置して下部尿管の成長を待つか, 手術的に切除して膀胱尿管新吻合とするか決定する予定である.

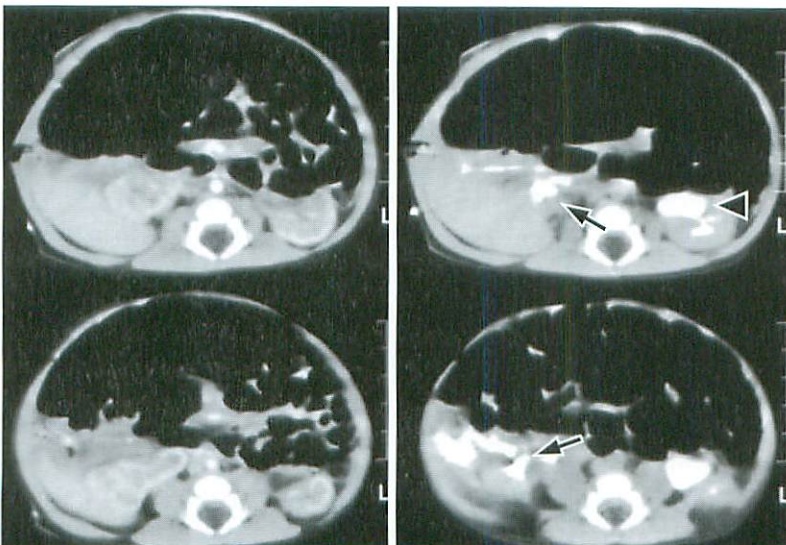


Fig.4 Abdominal enhanced CT (a : early phase, b : delayed phase)

Right double renal pelvises are shown along inside and outside. It is suspected to be duplication of urinary system.

arrowhead : left renal pelvis  
arrow : right double renal pelvises



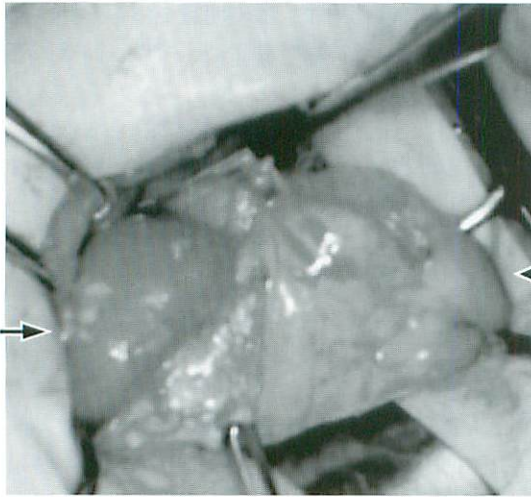


Fig.5 Operative findings of the second operation  
Laparotomy reveals the single megaureter following the right double renal pelvises.  
The megaureter is shown to narrow abruptly proximal to the bladder.  
arrowhead : megaureter  
arrow : right kidney

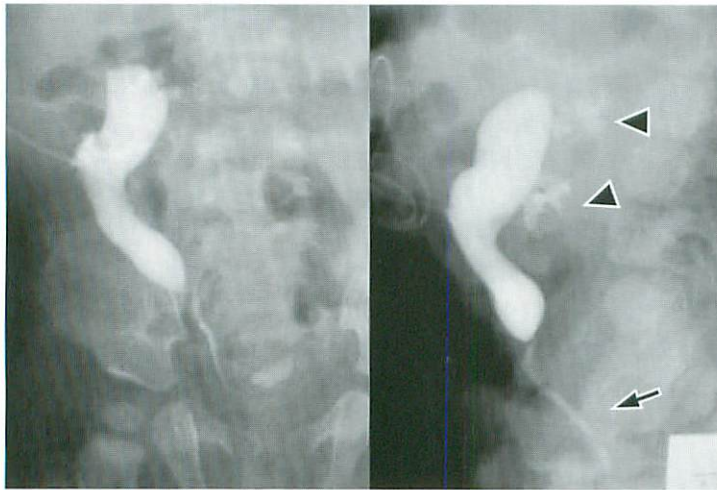


Fig.6 Postoperative ureterography  
(7 months after the second operation)  
The lower part of the ureter is still narrow, so that the passage to the bladder is not enough and the ureterostomy is not yet to be closed.  
arrowhead : duple renal pelvises  
arrow : narrow segment

## 考 察

胎児診断される腹腔内嚢胞性病変は、Table 1のように多岐にわたる<sup>1)</sup>。頻度的には、女児では卵巣嚢腫が大半を占めるが、男児では種々の報告があり一定しない。鑑別診断において、さらに重要なのは位置関係である。小さい嚢胞であれば、周囲臓器との関係から診断可能であるが、巨大な嚢胞では位置関係が同定しにくい。内容液の産生能や壁の強度を考慮すると、急激に増大する巨大嚢胞は尿路系・胆道系・卵巣嚢腫など一部の疾患に限定されるものと思われる。Goldsteinは経験上、巨大嚢胞は尿路系であることが多く、その特徴は嚢胞が椎体と接していることであると述べてい

る<sup>2)</sup>。統計的な根拠がないので断定はできないが、確かに巨大嚢胞の報告は尿路系に多い。

尿管は膀胱に比べ平滑筋がよく発達し、その蠕動運動によって尿を移送している。通常尿管内圧が上昇すると圧依存性に蠕動運動が促進されるため、高度に拡張することはない。しかし胎生期の尿管形成の未熟な時期に膀胱尿管移行部に機械的あるいは機能的閉塞が起こると、尿管に過剰な圧が持続的にかかるため、この圧依存性の調節機構が破綻し、容易に拡張するようになる。これらは巨大尿管症と呼ばれ、拡張の強いものは画像上嚢胞を呈し、他の腹腔内嚢胞との鑑別を要する。川口はラットの下部尿管の完全結紮により実験的水尿管症を作成したところ、結紮5週以内では平滑

筋細胞の肥大により尿管内圧に対応するが、結紮8週以後では尿管の蠕動運動に障害をきたすと述べている<sup>3)</sup>。

巨大尿管症は、大きくは逆流性、閉塞性、非逆流性非閉塞性の3通りに分類される (Table 2)<sup>4)</sup>。中でも原発性閉塞性巨大尿管症は膀胱尿管移行部

のadynamic segmentによる機能的閉塞で、尿管末梢部の筋構築の異常が認められ、胎生期の血行障害や外部からの圧迫によるものと考えられている<sup>5, 6)</sup>。すなわちadynamic segmentは尿管鞘の平滑筋の肥厚や膠原線維増生などが関与した尿管アカラシア状態で、その長さはたいてい0.5~4cmで

Table 1 Differential diagnosis of abdominal cyst

Anomaly	Location	Appearance	Other anomalies	Gender
Choledochal	Right upper	Single cyst near gallbladder, dilated adjacent hepatic ducts	Rare	Usually female
Hepatic	In liver	Usually single	None	Usually female
Multicystic renal disease	Dorsal, left, and/or right	Cysts of variable size, which are noncommunicating	Various syndromes	Either
Hydronephrosis	Dorsal, left, and/or right	Often multiple communicating cysts with renal fossa	Other GU anomalies	Usually male
Megaureter	Lateral	Often tubular communicates with kidney or bladder	Other GU anomalies ; associated obstructed, enlarged bladder	Usually male
Ureterocele	In bladder	Single cyst or "separated" bladder	Hydronephrosis, megaureter, MCDK	Usually male
Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome	Mid-abdomen	Increased bladder, hydronephrosis, megaureter	Dilated bowel	Either
Meconium pseudocyst	In mid-abdomen	Thick or calcified wall ; echogenic debris	Associated bowel obstruction	Either
Bowel atresia	Dependent on site of obstruction	"Double bubble" to dilated bowel	Common; trisomy 21	Either
Mesenteric/omental	Mobile, middle	Variable : small-large, unilocular- septated	None	Either
Ovarian	Pelvis, lower	Unilocular, round, occasional septae ; bilateral uncommon	None	Female
Umbilical vein varix	Cord insertion	Single "cyst", Doppler venous flow	High MSAFP, stillbirth	Either
Urachal	Ventral	Smooth cyst, communicates with bladder	None	Either
Sacrococcygeal teratoma	Off coccyx with both internal and external extension	Usually solid but may be cystic	None	Either
Anterior meningocele	Sacral	Cystic to complex	CNS malformations	Either
Hydrometrocolpos	Pelvis, retrovesical	Cyst or solid	Frequent GU	Female



Table 2 Classification of megaureter

<b>1. Refluxing megaureter</b>
Primary- bladder/urethra normal, e.g. lateral ectopia, postop. reflux
Secondary- bladder/urethra abnormal, e.g. bladder neck constricture, urethral valves, stenosis
<b>2. Obstructive megaureter</b>
Primary- intrinsic ureteral obstruction
Mechanical obstruction- stricture, ectopia, ureterocele
Functional - muscular defect, adynamic extravascular ureter
Secondary- extra-ureteral obstruction :
Extrinsic ureteral compression- trauma, tumor, fibrosis, vascular
Infra-ureteric obstruction :
Bladder- neuropathic
Urethra-valves (adynamic transmural ureter)
<b>3. Non-refluxing, non-obstructive megaureter</b>
Primary- dysmorphic ureter, e.g. prune belly syndrome, megacystis, megalourethra
Secondary- metabolic, toxic, decompensated :
Polyurea or hypokalemia- Bartter's syndrome
Infection- endotoxin aperistalsis
Postop.- remains dilated, irrecoverable

多くは2 cmである<sup>7)</sup>。治療としては、一般的に尿管形成術と膀胱尿管新吻合術が行われているが<sup>8)</sup>、新生児期のものに対しては保存的に経過観察を主張する文献もある<sup>9)</sup>。

巨大尿管症では、多くの場合腎盂も拡張するが、腎盂尿管移行部狭窄による水腎症の場合と比べ軽度で、腎実質も正常な場合が多い。また中には全く腎盂の拡張のみられないものもある。その理由はまだはっきりしないが、次のことが考えられる。尿がnarrow segmentを通過する際に尿管に持続的に一定の圧がかかるため、壁構造が崩壊する。尿管が容易に拡張するため尿管内圧が外へ逃げ、腎盂に圧がかからず、腎盂の拡張をきたさないのではないかとと思われる。これが腎盂尿管移行部狭窄との大きな違いであり、胎児診断の際のpitfallになるとと思われる。

胎児期に腹腔内嚢胞として発見される原発性巨大尿管症は稀ではあるが、調べた限りでは本邦で3例の報告があり、水腎症があっても軽度なため術前診断されていないことが多い。水腎症を伴わないものもあることは前述のとおりであり、男児の胎児・新生児期の腹部巨大嚢胞の診断に際しては、第一に尿路系の嚢胞を考慮すべきであると思われる。

尚、本症例において水腎症がないにも関わらず尿管の拡張をきたした理由として、重複腎盂尿管

症の存在を疑ったが、実際の手術所見は不完全型重複腎盂・単一拡張尿管であった。残念ながら現段階では、不完全型重複腎盂については文献が少なく<sup>10)</sup>、巨大尿管症との関係は不明である。

#### まとめ

1. 胎児期に腹腔内嚢胞として発見された、水腎症を伴わない原発性閉塞性巨大尿管症の1例を経験した。
2. 胎児・新生児期男児の巨大腹部嚢胞に遭遇した場合、水腎症の有無にかかわらず、頻度的に見て尿路系の嚢胞を考慮すべきであると思われた。

#### ●文献

- 1) Porto M, McGahan JP: The fetal abdomen and pelvis. Diagnostic Obstetrical Ultrasound, Ed by McGahan JP, Porto M. Philadelphia, JB Lippincott com, 1994, p343-385.
- 2) Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. Ultrasonography Obstetrics and Gynecology (3ed), Ed by Callen PW. Philadelphia, WB Saunders com, 1994, p347-369.
- 3) 川口正一: ラットの実験的水尿管症における尿管の超微構造的変化. 日泌尿会誌 1981; 72: 1399-1412.
- 4) Lockhart JL, Singer AM, Glenn JF: Congenital

- megaureter. J Urol 1979 ; 122 : 310-314.
- 5) McLaughlin AP, Pfister RC, Leadbetter WF : The pathophysiology of primary megaureter. J Urol 1970 ; 109 : 805-811.
  - 6) Gosling JA, Dixon JS : Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron Microscopic study. Br J Urol 1978 ; 50 : 145-152.
  - 7) Williams DI, Hulme-Moir I : Primary obstructive megaureter. Br J Urol 1970 ; 42 : 140-149.
  - 8) 寺島和光, 藤本健吉 : 原発性巨大尿管の治療方針. 小児外科 1992 ; 24 : 629-637.
  - 9) Keatin MA, Escala J, Synder HM, et al : Changing concepts in management of primary obstructive megaureter. J Urol 1989 ; 142 : 636-640.
  - 10) Weinstein AJ, Bauer SB, Retik AB, et al : The surgical management of megaureters in duplex systems : The efficacy of ureteral tapering and common sheath reimplantation. J Urol 1988 ; 139 : 328-331.
-



## 症 例 報 告

# 著明な胆嚢壁肥厚を呈したA型肝炎の1例

阿部祥英, 子安ゆうこ, 北林 耐, 渡邊修一郎, 小田島安平,  
貞升健志<sup>1)</sup>, 新開敬行<sup>1)</sup>

昭和大学医学部 小児科, 東京都立衛生研究所微生物部 ウイルス研究科<sup>1)</sup>

## Hepatitis A Complicated by a Thickened Gallbladder Wall

Yoshifusa Abe, Yuko Koyasu, Taeru Kitabayashi, Shuichiro Watanabe, Yasuhei Odajima,  
Kenji Sadamasu<sup>1)</sup>, Takayuki Shinkai<sup>1)</sup>

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine  
Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health<sup>1)</sup>

**Abstract** We describe a 9-year-old Japanese boy with hepatitis A. Acute hepatitis A in our patient was characterized by jaundice, an increase in AST and ALT, a positive serologic test for the IgM antibody to HAV, and negative serologic test for hepatitis B, C, infectious mononucleosis, cytomegalovirus infection, and mycoplasmal infection. Ultrasonography showed a thickened gallbladder wall without pericholecystic fluid in transverse projection. Computed tomography indicated a gallbladder wall of more than 10 mm thickness. Gallbladder wall thickening appears as a thin rim of enhancing mucosa, surrounded by a thicker zone of near-water attenuation, representing submucosal edema. We also studied a viral strain collected from a serum sample of our patient. The nucleotide variation within a 168 base region encoding the putative VP1/2A was not detected and the viral strain was classified as subtype IA.

While epidemics of hepatitis A have not occurred recently in Japan, cases of hepatitis A are not infrequent. We should still pay attention to hepatitis A.

**Keywords** *Hepatitis A, Genotype, Pediatric case, Epidemic, Thickened gallbladder wall*

### Introduction

Hepatitis A virus (HAV) is a member of the Picornavirus family. HAV infections occur throughout the world but are most prevalent in developing countries. In addition to the liver, other organ systems can be affected by HAV infection. For example, regional lymph nodes and the spleen

may be enlarged; even acute pancreatitis or myocarditis has been reported, although rarely<sup>1)</sup>.

This study reports a child with hepatitis A whose gallbladder wall was remarkably thickened during the acute phase of the disease. We also investigated the HAV genotype in serum from the patient.

原稿受付日: 2003年12月20日, 最終受付日: 2004年3月30日

別刷請求先: Yoshifusa Abe, M.D., Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine,  
Hatanodai 1-5-8, Shinagawa-Ku, Tokyo 142-8666, Japan.

TEL: +81-3-3784-8565 FAX: +81-3-3784-8362 E-mail: YoshifusaA@aol.com

## Case report

On March 22, 2002, a 9-year-old Japanese boy was taken by his mother to a physician because of fever. The patient was diagnosed as tonsillitis. On March 31, he ate sushi and by April 2, began feeling easily tired. Then, on April 4, he ate sushi again. The day after, he lost his appetite. On April 8, he became nauseated and vomited once. Then, on April 12, he vomited again and began to have right upper quadrant pain and systemic itching. The urine was noted to be dark-colored. He was taken by his mother to a physician again. Because his blood chemistry revealed high levels of total bilirubin at 4.0 mg/dl, aspartate aminotransferase 1119 IU/l and alanine aminotransferase 1668 IU/l, he was referred to our hospital.

On admission, his body weight was 44 kg, height was 143 cm, body temperature was 36.4°C, pulse was 96 per minute, respiration was 20 per minute, blood pressure was 110 mmHg systolic and 68 mmHg diastolic, bulbar conjunctiva was slightly icteric, heart examination was within normal limits on auscultation, the liver was palpable 3 cm below the costal margin, smooth and of normal consistency, and the gallbladder region was slightly tender on pressure. The laboratory test results are shown in Table 1 and 2. Hepatitis studies were negative for hepatitis B, C, infectious mononucleosis, cytomegalovirus infection, and mycoplasmal infection. However, acute HAV infection was diagnosed by detecting immunoglobulin M (IgM) antibodies (anti-HAV) by enzyme immunoassay. Urinalysis showed bilirubinuria.

Abdominal ultrasound of the gallbladder revealed a thickened wall without stones (Fig.1). A contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the abdomen also indicated a thickened gallbladder wall (Fig.2).

Although antibiotics were administered because of signs of cholecystitis, the patient mainly rested and displayed symptomatic improvement.

**Table 1.** Hematological values on admission

Red-cell count	456×10 <sup>4</sup> /μℓ
Hemoglobin	13.0 g/dl
Hematocrit	37.5 %
White-cell count	5.8×10 <sup>3</sup> /μℓ
Differential count	
Neutrophils	52.0 %
Lymphocytes	39.0 %
Monocytes	8.0 %
Eosinophils	1.0 %
Platelet count	30.3×10 <sup>4</sup> /μℓ

**Table 2.** Blood chemistry values, coagulation tests, and serological data on admission

Total protein	7.6 g/dl
Albumin	3.7 g/dl
Thymol turbidity test	35.0 U
Zinc sulfate turbidity test	20.5 U
Total bilirubin	4.4 mg/dl
Direct bilirubin	3.1 mg/dl
Urea nitrogen	4.5 mg/dl
Creatinine	0.4 mg/dl
Sodium	137.2 mEq/l
Potassium	4.5 mEq/l
Chloride	103.2 mEq/l
Aspartate aminotransferase	425 IU/l
Alanine aminotransferase	1105 IU/l
Lactic dehydrogenase	1450 IU/l
Alkaline phosphatase	1027 IU/l
γ-glutamyl transpeptidase	171 IU/l
Leucin aminopeptidase	1450 IU/l
Calcium	8.9 mg/dl
Glucose	107 mg/dl
Ammonia	43 μg/dl
C-reactive protein	<0.2 mg/dl
IgM anti-HAV (EIA)	4.9 (positive)
Prothrombin time	90 %
Activated partial thromboplastin time	30.9 seconds
Fibrinogen	226 mg/dl

HAV, hepatitis A virus ; EIA, enzyme immunoassay

Now, the patient is well and free from hepatitis A.

We also investigated a viral strain. To analyze the sequence, viral RNA from serum was extracted. The semi-nested PCR targeting the VP1-P2a regions followed by sequence analysis was performed<sup>(2)</sup>. Primer sequences BR-5, BR-9 and BR-



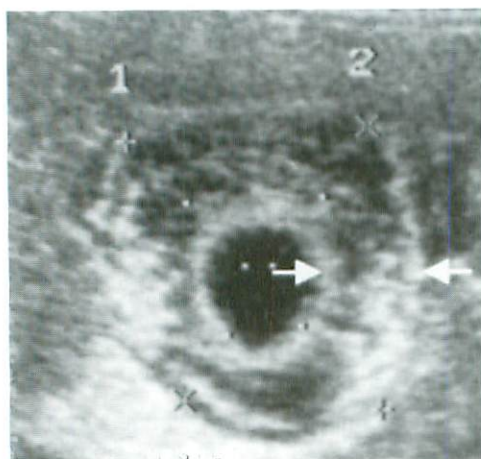


Fig.1

Ultrasonography showed a thickened gallbladder wall without pericholecystic fluid in transverse projection (arrows). A minor axis of the gallbladder measured approximately 4 cm. Partly hypoechoic gallbladder wall and no gallstones were detected.

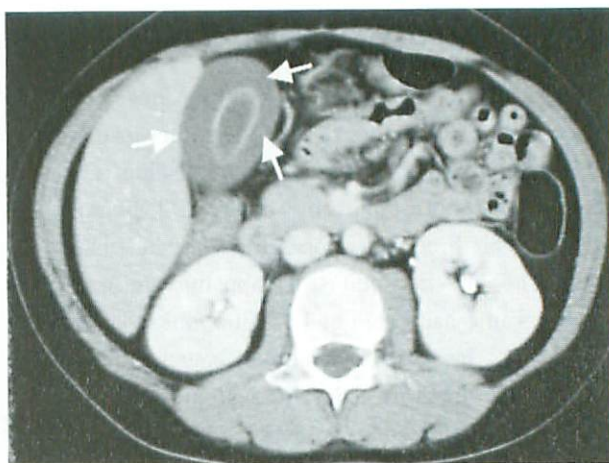


Fig.2

Computed tomography indicated a gallbladder wall of more than 10 mm thickness. Gallbladder wall thickening appears as a thin rim of enhancing mucosa, surrounded by a thicker zone of near-water attenuation, representing submucosal edema. The presence of small structures was enhanced within the wall (arrows). Ascitic fluid was not elicited.

6 were derived from published sequences<sup>27</sup>. BR-9 was used for reverse transcription. Outer primer sets were BR-5 and BR-9 for the VP1-P2a region. The inner primer set was BR-6 for the VP1-P2a region. The nucleotide variation within a 168 base region encoding the putative VP1/2A was not detected and the viral strain was IA subgenotype.

### Discussion

In our case, the right upper quadrant pain and jaundice were suggestive of cholestasis. Furthermore, contrast enhanced CT scan showed apparent pericholecystic fluid. However, his acute infection was diagnosed by accepted methods, indicating that the jaundice was induced as not cholestasis but a secondary condition from injury in viral hepatitis. Goldstein et al. suggested three clues that allow CT to distinguish a pericholecystic fluid collection from a gallbladder wall thickening<sup>3</sup>. The first clue is detection of two concentric enhancing rims with intervening low density material. The second clue is to identify small enhancing punctate structures within the apparent

fluid. The final clue is recognition that an inflammatory pericholecystic fluid collection is typically focal whereas gallbladder wall thickening is typically diffuse. The first and second clues were consistent with our patient.

A normal gallbladder wall is no more than 3 mm thick<sup>4-6</sup>. CT revealed a remarkably thickened gallbladder wall, maximum measurement of which was 14 mm in our case. There are a few reports of gallbladder wall thickening associated with hepatitis A infection<sup>7,8</sup>. As in these reports, pathogenesis of the thickened gallbladder wall in our patient was not clear. Jüttner et al. reported that thickening of the gallbladder wall may be secondary to the inflammatory process in the adjacent liver<sup>9</sup>. Yamada et al. discussed associations with mononucleosis syndrome in which immunologic reactions might cause gallbladder wall thickening<sup>6</sup>. Furthermore, they also reported that hypoproteinemia and hypoalbuminemia were pathogenic mechanisms. However, our data were not consistent with their report. As another possibility, Sharma et al.

reported direct invasion by the hepatitis virus<sup>4)</sup>. We had too few patients to attempt any correlation between the etiological agent and gallbladder wall thickening. Clarification of the pathogenesis of gallbladder wall thickening due to hepatitis A requires further study.

CT revealed a remarkably thickened gallbladder wall in our case. However, CT radiation dose optimization is an important issue. The benefit to the patient of an accurate diagnosis should always be balanced against radiation risk and thereby, if possible, we should reduce radiation dose due to CT<sup>10)</sup>.

Robertson et al. reported a comprehensive analysis of sequence data derived from the VP1/2A junction region, resulting in the definition of seven unique genotypes (I to VII)<sup>11)</sup>. Four of these genotypes (I, II, III, and VII) have been associated with human disease<sup>11)</sup>.

According to the investigation of the public health center from March 25 to April 19, 22 patients including our patient and his mother were also suffering from hepatitis A. Of the total 22 patients, 19 were male and 3 were female. Our patient was the only pediatric case. They all ate sushi at the same sushi shop. Individual viral isolates were assembled from clinical specimens containing HAV (stools or serum). Of the total 22 patients, 17 patients who included 15 males and 2 females were investigated for the viral strain. The viral strain from the specimens of all these patients was classified as IA subgenotype. Therefore, there was an epidemic of hepatitis A. Our findings that the majority of HAV in our patients is of subgenotype IA is consistent with the previous report<sup>11)</sup>.

To our knowledge, there are no reports that genomic differences of HAV are responsible for the gallbladder wall thickening. Fujiwara et al. suggested that viral factors might be involved in determining the severity of the disease. However, they reported that disease severity was not associated with the HAV genotype-determining

region<sup>12, 13)</sup>. It was not clear whether genotypes would correlate to the pathogenesis of gallbladder wall thickening in this case. Therefore further analysis is required.

While epidemics of hepatitis A have not occurred recently in Japan, cases of hepatitis A are not infrequent. We should still pay attention to hepatitis A.

### Acknowledgements

We would like to acknowledge Dr. Takehiko Gokan, Dr. Kunio Odagiri, and Dr. Masashi Yatsuzuka for grateful advice as well as Mr. Zachary Beecroft and Mr. Paul Arenson for assisting in manuscript preparation.

A preliminary report was presented at the 29th Annual Meeting of The Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 21-22 September, 2002.

### References

- 1) Snyder JD, Pickering LK. Viral hepatitis. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 2000, p768-776.
- 2) Bruisten SM, van Steenberghe JE, Pijl AS, et al : Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands. J Med Virol 2001 ; 63 : 88-95.
- 3) Goldstein RB, Wing VW, Laing FC, et al : Computed tomography of thick-walled gallbladder mimicking pericholecystic fluid. J Comput Assist Tomogr 1986 ; 10 : 55-56.
- 4) Sharma MP, Dasarathy S : Gallbladder abnormalities in acute viral hepatitis : a prospective ultrasound evaluation. J Clin Gastroenterol 1991 ; 13 : 697-700.
- 5) Memel DS, Balfe DM, Semelka RC. The biliary tract. In : Lee J, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP, editors. Computed body tomography with MRI correlation. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 779-844.
- 6) Yamada K, Yamada H : Gallbladder wall thickening in mononucleosis syndromes. J Clin Ultrasound 2001 ; 29 : 322-325.
- 7) Foulner D : Sonographic gallbladder wall thickening in children : association with acute



- hepatitis A. *Australas Radiol* 1991 ; 35 : 333-335.
- 8) Klar A, Branski D, Nadjari M, et al : Gallbladder and pancreatic involvement in hepatitis A. *J Clin Gastroenterol* 1998 ; 27 : 143-145.
  - 9) Jüttner H, Ralls PW, Quinn MF, et al : Thickening of the gallbladder wall in acute hepatitis : ultrasound demonstration. *Radiology* 1982 ; 142 : 465-466.
  - 10) Kalra MK, Maher MM, Toth TL, et al : Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology* 2004 ; 230 : 619-628.
  - 11) Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, et al : Genetic relatedness of hepatitis A virus strain recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992 ; 73 : 1365-1377.
  - 12) Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, et al : Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. *Hepato Res* 2003 ; 25 : 124-134.
  - 13) Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, et al : Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 112-119.
-