

頻回再発する肺へモジデロシスに対して ベクロメタゾン吸入が奏効した1例

三 条 雅 敏, 高 柳 勝, 木 島 一 己
小 島 加 奈 子, 大 沼 祥 子, 西 井 重 紀
山 本 克 哉, 村 田 祐 二, 大 竹 正 俊
中 川 洋

はじめに

特発性肺へモジデロシス(IPH)は、原因不明の肺胞内出血を繰り返し、次第に呼吸不全に陥る予後不良の疾患として知られている。今回我々は、頻回の発作を繰り返していたIPHに対しベクロメタゾン吸入療法を試み、著明な再燃予防効果の得られた一症例を経験したので報告する。

症 例

症例：15歳 男児。

主訴：呼吸困難，咳嗽，血痰

既往歴：出生時より21-trisomyの診断。1990年，食道裂孔ヘルニア。97年より，気管支喘息。

現病歴：1990年より，時に顔色不良と全身倦怠感を訴え，貧血，呼吸困難を伴う発作症状を認めていたが肺炎として治療され，軽快していた。91年3月に呼吸困難，血痰を認め，喀痰よりへモジ

表1. 検査成績

| 1998年10月29日 | | | | | |
|------------------|------------------------------|-----------|--------------|------------------|--------------|
| WBC | 18,500/ μ l | GOT | 19 IU/l | C3 | 120.0 mg/dl |
| RBC | 450×10^4 / μ l | GPT | 9 IU/l | C4 | 22.2 mg/dl |
| Hb | 14.5 g/dl | LDH | 755 IU/l | CH50 | 46.5 mg/dl |
| Ht | 40.5% | TP | 8.4 g/dl | IgG | 1,210 mg/dl |
| Plt | 29.2×10^4 / μ l | Alb | 4.5 g/dl | IgM | 248 mg/dl |
| CRP | 6.3 mg/dl | BUN | 12 mg/dl | IgA | 92 mg/dl |
| | | Cr | 0.6 mg/dl | β_2 MG | 1.7 mg/dl |
| | | | | β_2 MG (尿) | 71 μ g/l |
| pH | 7.396 | IgE | >5,000 IU/ml | | |
| PCO ₂ | 39.7 mmHg | ダニ RAST | スコア (6) | 1999年6月7日 | |
| HCO ₃ | 24.0 mmHg | 動物上皮 RAST | スコア (3) | 抗 SS-DNAIgG 抗体 | (-) |
| BE | 0.5 mmol/l | カモガヤ RAST | スコア (1) | 抗 DS-DNAIgG 抗体 | (-) |
| | | 牛乳 RAST | スコア (1) | 抗 RNP 抗体 | (-) |
| | | | | 抗 Sm 抗体 | (-) |
| | | | | IgG4(牛乳) | (-) |
| | | | | 抗核抗体 | (-) |
| | | | | 抗基底膜抗体 | (-) |

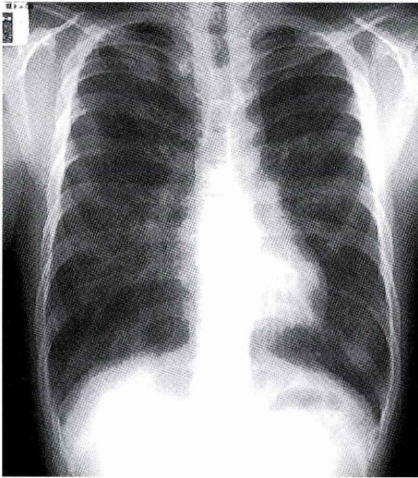


図1. 発作時胸部 X 線
両肺野に、びまん性の網状、斑状陰影を認めた。

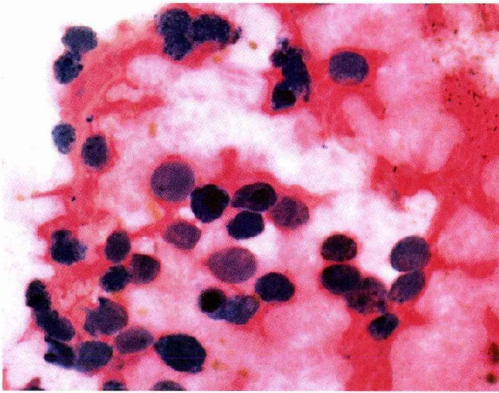


図2. 胃液のトルイジンブルー染色
ヘモジデリン含有マクロファージを多数認めた。

デリン貪食細胞を確認、IPH と診断されプレドニゾロン (PSL) の全身投与により軽快した。その後、91年、92年、95年、97年10月、11月に発作を認めたが、いずれも PSL 全身投与にて速やかに軽快していた。98年9月28日、再び血痰を認め、翌日に呼吸困難を呈したため入院となった。

入院時現症：意識清明、呼吸数 40 回/分 と頻呼吸を認め、酸素飽和度は 90%、軽度チアノーゼを認めた。肺野にラ音聴取せず、心雑音、肝脾腫は認めなかった。

入院時検査所見：白血球数、血清 CRP 値の上

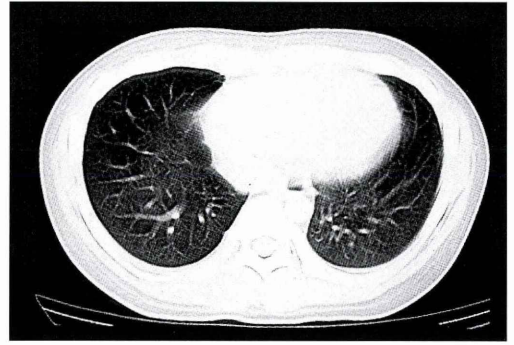


図3. 寛解時胸部 CT
明らかな器質的変化を認めなかった。

昇を認めたが、著明な貧血は認めなかった。生化学検査では血清 LDH 値の軽度上昇を認めたが、腎機能、尿所見に異常なし。自己抗体は陰性で免疫学的異常も認めなかった。IgE 値は著明な高値を示した (表 1)。

入院後経過：IPH の再燃と診断し、酸素投与、1日あたり PSL 60 mg 静脈注射にて治療開始した。翌日には呼吸状態は改善した。その後、PSL を 5 mg まで漸減した 10 月 16 日、再び呼吸困難、血痰が出現した。そのため PSL 60 mg に増量し、軽快を得たため、漸減したところ、PSL 10 mg となった 11 月 5 日に再燃し、PSL 40 mg に増量して症状は改善した。このように PSL を減量すると再燃を繰り返かえていたため、PSL を 15 mg まで漸減したところで、ベクロメタゾン吸入を 1 日あたり (BDP) 400 μ g でリザーバパック (Inspir-Ease[®]) を用いて開始した。PSL の漸減は 6 ヶ月かけて行い、中止したところで、BDP 吸入を 600 μ g に増量した。その後、12 ヶ月以上経過したが、症状の再燃を認めていない (図 4)。

考 察

IPH は広範な肺胞内あるいは肺間質への微小出血を繰り返すことによっておこるヘモジデリンの肺組織沈着を含めた種々の病態を総称した疾患群である。咳嗽、血痰、鉄欠乏性貧血を来とし、咯痰もしくは胃液中にヘモジデリン貪食細胞を認め、さらに血痰を来すほかの疾患を除外することにより確定する¹⁾。IPH をはじめとするびまん

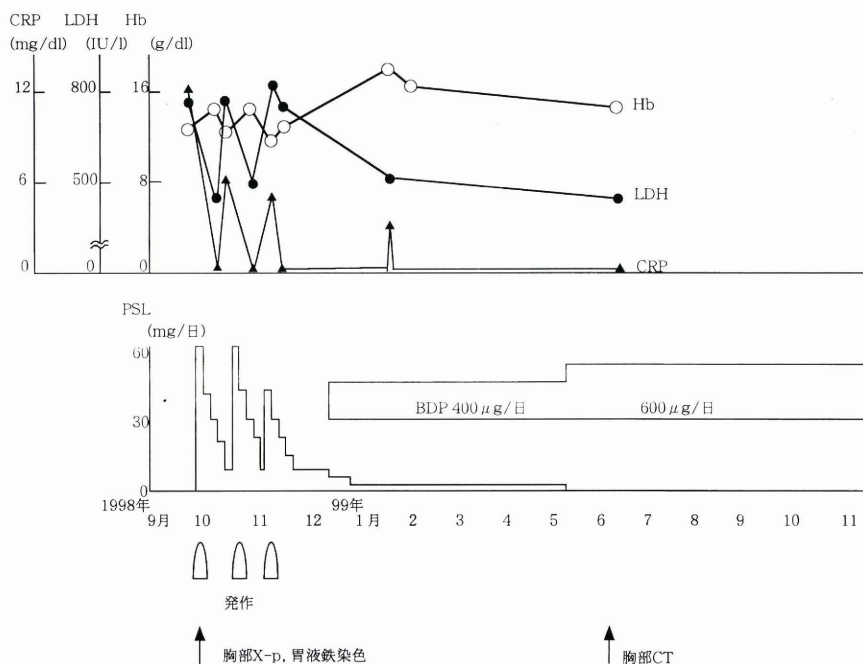


図4. 臨床経過

性肺胞内出血の胸部レ線所見は、両肺野に小斑点状の陰影が見られ出血の程度に応じてその数と大きさが増す。主として肺門部を中心に、中・下肺野に出現することが多く、上肺野に出現することは少ない。この陰影は1~2週間で消失するが、長期間にわたって肺胞内出血を繰り返すと肺にヘモジデリンが沈着し二次的に肺の繊維化も生じるため、不可逆的な間質性陰影を呈するようになる。本症例においては肺生検は施行しなかったが胸部CT上間質性的変化は認めなかった。

治療は、主としてステロイド剤が使用されるが、再燃と寛解を繰り返す疾患であり、長期投与が必要とされることがある。しかし、ステロイド剤は急性期の出血を抑える効果はあるが長期予後を改善する効果はないといわれている^{2),3)}。また、免疫抑制剤が発作の再発抑制に有効との報告もあるが、副作用を考慮すると第一選択薬としてはためらわれる。

本症例では、幼少期より急性肺炎の診断で頻回入院歴があり、90年の入院時には、高度の鉄欠乏性貧血 (Hb 3.2 g/dl, Fe 15 µg/dl, TIBC 4,841

µg/dl) を認めており、それ以前よりIPHの発作があったのではと考えられた。Nelson⁴⁾はダウン症には反復する呼吸器感染症、体重増加不良、鉄欠乏性貧血を示す率が高く、牛乳抗体価が高いと報告している。すでにIPHの発生要因としてミルクアレルギーの関与が重視されており、IPHとダウン症に何らかのアレルギーが関係しているものと思われるが、本邦での合併例の報告は少なく、明確な関連性は証明されていない。本症例では血液検査上ミルクアレルギーの関与は認めていないが、気管支喘息の既往やIgE値5,000 IU/l以上と高値を示しており、やはり免疫学的異常の寄与が疑われる。

橋本⁵⁾はLDHが病勢の指標となると報告しているが、本症例においても血清LDH値が発作と相関していた。これは出血部位における組織障害と赤血球の破壊によるものと考えられている。また、CRP値も発作時に高値を示していたが、そのメカニズムは明確ではない。発作を予期するのに、喀痰・胃液の鉄染色の定期的な検査が有用と考えたが、本症例では社会的な理由から施行し得な

かった。

本症例はダウン症であるため、増悪因子として先天的な肺毛細血管弾力繊維の脆弱性や免疫学的異常が存在した可能性がある。IPH は1型アレルギーが関与していると考えられており、肺を標的器官とする免疫学的な反応による疾患とすれば、ステロイドの局所投与が有効と考えた。文献的には、IPH に対して吸入ステロイドを施行した症例は4例あり、3例は発作の予防に対し有効との報告で、そのうち2例においては、吸入ステロイドを減量または中止した直後に発作を認めている。もう1例は、吸入ステロイドのみでは不十分で、経口ステロイドの併用が必要であった^{5),6),7)}。

気管支喘息の治療において気管支拡張剤やステロイドのエアゾルを吸入する際に用いるリザーバーバックは、口腔咽頭沈着率を $86.4 \pm 1.3\%$ から $9.5 \pm 0.5\%$ に低下させ、肺内沈着率を $6.5 \pm 1.2\%$ から $14.8 \pm 1.4\%$ に増加することができるが、一方で肺胞内分布をも増加させている⁸⁾。このことは、肺胞内での出血が生じているIPHでは、リザーバーバックの使用によって病変部である肺胞内に、より多くの薬剤を直接投与できると考えられた。我々は、PSLを15mgまで漸減したところで、気管支喘息の吸入治療薬であるベクロメタゾン $600 \mu\text{g}$ をリザーバーバックを使用し、吸入ステロイドを効率良く吸入することによって、PSLの全身投与を中止することに成功した。吸入ステロイドは肺・気管支で吸収され局所で作用し、全身循環に達すると急速に代謝される。局所的な副作用として、口腔・咽頭カンジタ症、嗄声、咳嗽があるが、これらはリザーバーバックを使用することにより軽減できる。また、ベクロメタゾン吸入は

$400 \mu\text{g/day}$ 以下では、全身的な副作用を生じにくいという研究結果が多数報告されており⁹⁾、我々は次の段階として、 $400 \mu\text{g}$ 以下でコントロールできることを目標としている。

本症例のような発作を繰り返すIPH例では、ステロイドの全身投与によりコントロールの得られたところで吸入ステロイドに移行すれば、副作用の心配がなく長期の予防効果が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) 岡野裕二 他: 肺ヘモジデローシス. 小児内科 **28** (増刊): 580-581, 1996
- 2) Soergel KH et al: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. Am J Med **32**: 499, 1962
- 3) Matsaniotis N et al: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. Arch Dis Child **43**: 307, 1968
- 4) Nelson TL: Amer J Dis Child **108**: 494, 1964
- 5) 橋本剛太郎 他: 特発性肺ヘモジデローシス3歳女児の1例とその免疫学的検討. 小児科臨床 **30**: 1078-1083
- 6) James DT et al: Treatment of idiopathic pulmonary hemosiderosis with inhaled flunisolide. Southern Med J **88**: 984-986, 1995
- 7) Elinder G: Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary haemosiderosis (Letter). Lancet **I**: 981-982, 1985
- 8) Newman SP et al: Effect of InspirEase on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. Chest **89**: 551-556, 1986
- 9) Geddes DM: Inhaled corticosteroids: benefits and risks. Thorax **47**: 404-407, 1992