

●原 著

重症の急性呼吸不全を呈し、血漿交換を行った肺胞出血7例の検討

佐々木 信¹⁾ 望月 吉郎¹⁾ 中原 保治¹⁾ 河村 哲治¹⁾ 守本 明枝¹⁾
 塚本 宏壮¹⁾ 宮川 倫子¹⁾ 真弓哲一郎¹⁾ 田畑 寿子¹⁾ 磯部 尚志²⁾

要旨：重症のMPO-ANCA関連肺胞出血の1例を2004年に血漿交換で救命することに成功して以来、当院では重度の呼吸不全を呈する肺胞出血に対して、早期より血漿交換を行ってきた。今回血漿交換の意義を探索する目的で、その効果と臨床的背景との関係について後ろ向きに検討した。性別は男性3名、女性4名で平均年齢は68歳。7例とも抗生剤に不応で急速に進行するびまん性の浸潤影を主体とし、血性の気管支肺胞洗浄液により肺胞出血と診断した。ステロイド大量投与と人工呼吸管理に加え、速やかに血漿交換を行った。MPO-ANCA陽性例は3例で、全例救命できたが、それ以外の4例は1例を除き死亡した。ANCA関連血管炎に伴う肺胞出血は呼吸不全の進行が早く一般に予後不良とされるが、血漿交換が有用な症例が確実にあるものと考えられる。

キーワード：肺胞出血、血漿交換、MPO-ANCA

Alveolar hemorrhage, Plasma exchange, MPO-ANCA

緒 言

一般に、びまん性の肺胞出血は重篤な呼吸不全に急速に進行すること多い予後不良の疾患である¹⁾が、一部の重篤な肺胞出血症例に血漿交換が有効であったとする報告も散見されるようになってきた^{2)~4)}。当院においても、重症のMPO-ANCA関連肺胞出血の1例を2004年に血漿交換で救命することに成功して以来⁵⁾、重度の呼吸不全を呈した肺胞出血に対して、早期から血漿交換を行ってきた。今回、その有用性を検討したので報告する。

研究対象および方法

当院で2004年から2007年の間に経験した、人工呼吸管理を要する急性呼吸不全を呈し、血漿交換を行った肺胞出血7例を後ろ向きに検討した。

全例、一般抗生剤に反応なく急速に進行するびまん性の浸潤影を呈していた。中葉ないしは舌区で気管支肺胞洗浄(BAL)を温生食水50mlずつ計3回行い、回数を重ねるごとに洗浄液がより血性になることから、肺胞出血と診断した(参考所見として、BAL液内のヘモジデリン貪食マクロファージの有無も確認した)。なお、BAL液による細菌学的検索では、全例、菌の発育を認めず、

臨床的にも感染症の関与は否定的であった。

治療については、ステロイドホルモンの大量投与(メチルプレドニゾン500mg~1g 静注/日)と人工呼吸管理を行い、呼吸不全から早期に脱するのが難しいと臨床的に判断された症例に対し、本人ないしは家族による同意を取得した後、血漿交換を行った。サイクロフォスファミドの大量投与(サイクロフォスファミド500mg 静注/月×2~4コース)については、MPO-ANCAの結果が陽性と判明した場合にのみ併用した。

血漿交換は、新鮮凍結血漿40単位を用いた単純血漿交換(1回の所要時間は3時間)を、連日で計2回行うことを基本とし、その後は主治医とICU専任医師の判断により、最大6回までの追加の血漿交換を行った。

結 果

7症例のまとめをTable 1に示す。

入院時の主訴としては、呼吸困難感・血痰・発熱を多く認めた。

炎症反応は全例ともに高値であった。症例6では腎機能障害(Cre 1.6mg/dl)を認めたが、20年来の糖尿病あり、以前より腎機能障害を認めていたことから、糖尿病性腎症と考えられた。

MPO-ANCA陽性は3例(症例1~3)に認めた。MPO-ANCA以外の自己抗体については、抗核抗体・抗ds-DNA-IgG抗体・抗基底膜抗体・PR3-ANCAなど、一般病院で検索可能なものを各種検索したが、関節リウマチの既往を持つ症例4(リウマチ因子陽性)以外では、陽

〒670-0012 姫路市本町68

¹⁾独立行政法人国立病院機構姫路医療センター内科

²⁾同 救急救命科

(受付日平成21年6月29日)

性例はなかった。

BAL 液中のヘモジデリン貪食マクロファージについては、きわめて急性な経過をたどった症例3（後で症例提示あり）を除く6例で認めた。

血漿交換前のPaO₂/FiO₂比は、100前後のものが多く、全例重度の呼吸不全を呈していた。

治療については、全例に大量ステロイド投与と人工呼吸管理を行った上で（症例1は本人が挿管を拒否したため非侵襲的人工呼吸管理（NPPV）を行った）、血漿交換を行った。

血漿交換の導入時期については、症例1と2においては肺出血の診断を得てからそれぞれ4日、2日を経てから行ったが、その他は肺出血の診断当日に、血漿交換を開始していた。血漿交換の回数は2から6回であった。

血漿交換の合併症としては、血漿交換中止決定後、血漿交換用のIVHカテーテル抜去時に肺塞栓症を発症したケースが1例あった（症例5）。肺塞栓症は速やかに末梢静脈からの持続ヘパリン療法を行うことで改善したが、その後MRSAによる肺炎を発症し、2カ月後に死亡した。

MPO-ANCAが陽性であった3例（症例1, 2, 3）は、厚生省の難治性血管炎班会議の診断基準⁶に基づき、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の疑い例であり、臨床的にMPAと診断した。

残り4例のうち2例（症例5, 6）は、慢性の間質性肺炎で経過中に急激な呼吸不全が出現したケースである。症例5は数年来、特発性間質性肺炎として無治療で近医フォロー中、特に誘引なく1週間の経過で急激に呼吸器症状・胸部陰影の悪化を認め、紹介・緊急入院となった症例で、感染や心不全を示唆する所見なく、特発性間質性肺炎の急性増悪の定義⁷を満たす症例と考えられた。症例6は、特発性間質性肺炎に対して本人の強い加療希望によりプレドニゾロンを高用量（50mg/日）から開始するも治療に反応しないため、3カ月間で20mg/日まで減量し2週間維持したところで呼吸器症状・胸部陰影の悪化を認めた症例で、当初感染の関与を強く疑われたが、血液・喀痰・肺胞洗浄液から起炎菌は検出されず、抗生剤投与で病状の改善なく、心不全を示唆する所見もなく、特発性間質性肺炎の急性増悪と考えられた。

症例4では、小児期より皮膚に紫斑が多発していたこと、肺出血のエピソードの3年後に全身（皮膚・消化管・尿路）の出血傾向をきたし死亡したことから、何らかの出血傾向が素因としてあったものと推測されたが、凝固系などに明らかな異常はなく、病因は不明である。

症例7は、生来健康、発熱・咳嗽を主訴に近医受診、びまん性の肺炎像をみとめ、他院で抗生剤の入院加療受

けるも10日間の経過で増悪するため、当院へ緊急転院となった症例で、入院当日に肺出血と診断し治療を開始するも、転院後1週間で死亡し、その病因は不明である。

呼吸不全が改善し退院できたのは、7例中4例（症例1~4）であり、うち3例はMPO-ANCA陽性であった。症例1は報告済み⁵であり、それ以外のMPO-ANCA陽性の2例（症例2, 3）を以下に提示する。

症例2は、73歳男性。2カ月前より全身倦怠感・体重減少を自覚。3日前より血痰あり、肺炎疑いにて他院より紹介となる。入院後、抗生剤投与で反応なく、3日間で急激に進行するびまん性陰影と呼吸不全を呈した（Fig. 1-a）。第4病日に気管支肺胞洗浄にて肺出血と診断しステロイド大量療法を行うも、急激に呼吸状態の悪化を認め（Fig. 1-b）、第5病日より人工呼吸管理ならびに血漿交換を施行。MPO-ANCAが1,180EUと高値と判明し、サイクロフォスファミド大量療法も併用した。血漿交換を計4回施行した後、第12病日に抜管、第25病日からは酸素吸入は不要となった。ステロイド漸減後、退院（Fig. 1-c）。

この症例は2年後に、MPO-ANCAの再上昇とともに腎機能障害をきたしており、その時点で腎生検は行われていないが、MPAに矛盾しない臨床経過と考えられた。

症例3は、78歳女性。非結核性抗酸菌症（肺 *Mycobacterium avium* 症）で1年間の加療歴あり。2カ月前より、微熱・咳嗽あり。抗生剤に反応なく、不明熱として当院紹介（Fig. 2-a）。入院待ちの2週間の間に咳嗽の増悪あり。胸部レ線上也陰影の悪化を認めた（Fig. 2-b）。薬剤性肺炎の可能性を考え、入院後いったん抗生剤を含む全薬剤を中止としたが、第5病日に血痰の増悪と急激な呼吸不全を認めた（Fig. 2-c）。ステロイド大量療法を開始するも反応なく、第6病日に人工呼吸管理開始。気管支肺胞洗浄にて肺出血と診断後、血漿交換も開始した。MPO-ANCAが153EUと判明し、サイクロフォスファミド大量療法も併用した。血漿交換を計3回行った後、第13病日に抜管、第17病日からは酸素吸入は不要となった。ステロイド漸減し、2カ月後に近医へ転院となった（Fig. 2-d）。

考 察

びまん性の肺出血は、ANCA関連血管炎症候群、Goodpasture 症候群、SLE、薬剤性肺炎など多様な疾患でひきおこされ、急性の経過で呼吸不全を呈し、死の転帰に至るものも少なくない。一方、症例報告レベルではあるが、MPO-ANCA陽性に伴う肺出血²⁽³⁾や、SLEに伴う肺出血⁴では、血漿交換が有効であったとの報告がある。我々も2004年に血漿交換にて救命できた

Table 1 Clinical data of the patients

Patient No.	Age/ Sex	Past history	Medication before admission	Smoking history (Brinkman smoking index)	Clinical symptoms on admission
1	65/M	Asbestosis Right upper lobe lobectomy due to pulmonary aspergillosis	None	Never	Dyspnea, fever
2	73/M	None	None	Ex-smoker (1920)	Bloody sputum, fever
3	78/F	Non-tuberculous mycobacterial lung disease (<i>Mycobacterium avium</i>)	Levofloxacin, loxoprofen, famotidine	Never	Dyspnea, fever
4	68/F	Rheumatoid arthritis (with low dose of PSL * and MTX **)	PSL *, MTX **, nizatidine	Never	Cough, Dyspnea, Bloody sputum
5	80/F	Idiopathic pulmonary fibrosis (without immunosuppressants)	Atenolol	Never	Cough, dyspnea, fever
6	62/M	Idiopathic pulmonary fibrosis (with low dose of PSL *) Diabetes mellitus	PSL *, valsartan, ranitidine, insulin lispro	Ex-smoker (960)	Bloody sputum, dyspnea, fever
7	50/F	None	Meropenem, levofloxacin, fluconazole	Never	Dyspnea, fever

PSL *: prednisolone, MTX **: methotrexate

Table 1 (continued)

Patient No.	WBC (/μl)	Hb (g/dL)	CRP (mg/ml)	Creatinine (mg/dl)	MPO-ANCA (EU)	Auto-antibodies (except MPO-ANCA)	Hemosiderin-laden macrophages in BALF *
1	11,000	13.4	12.5	0.6	205	(-)	(+)
2	10,200	10.7	23.8	1.1	1,820	(-)	(+)
3	9,600	8.2	14.1	0.5	153	(-)	(-)
4	8,400	7.5	10.1	0.5	< 10	Rheumatoid factor: 152IU/ml	(+)
5	15,200	12.3	8	0.7	< 10	(-)	(+)
6	14,700	9.8	12.4	1.6	< 10	(-)	(+)
7	27,300	10	18.6	0.5	< 10	(-)	(+)

BALF *: Bronchoalveolar lavage fluid

Table 1 (continued)

Patient No.	PaO ₂ /FiO ₂ before first apheresis treatment	Pulse methyl-PSL * therapy followed by oral PSL *	Intravenous CYA ** therapy	Days on ventilator	Interval between definite diagnosis of pulmonary hemorrhage and first apheresis treatment (days)	Number of apheresis treatment	Adverse events relevant to apheresis	Clinical conditions supposedly related to pulmonary hemorrhage	Lung symptoms outcome	Vital status on discharge
1	65	Yes	Yes	11	4	6	None	MPA +	Resolved	Alive
2	89	Yes	Yes	7	2	4	None	MPA +	Resolved	Alive
3	141	Yes	Yes	8	1	3	None	MPA +	Resolved	Alive
4	103	Yes	No	5	1	3	None	Unknown	Resolved	Alive
5	125	Yes	No	25	1	2	Pulmonary embolism	Acute exacerbation of interstitial pneumonia	Worsened	Died of hospital-acquired pneumonia
6	134	Yes	No	15	1	4	None	Acute exacerbation of interstitial pneumonia	Worsened	Died of ventilator associated pneumonia
7	87	Yes	No	7	1	3	None	Unknown	Worsened	Died of respiratory failure

PSL * ; prednisolone, CYA ** ; cyclophosphamide, MPA + ; microscopic polyangitis

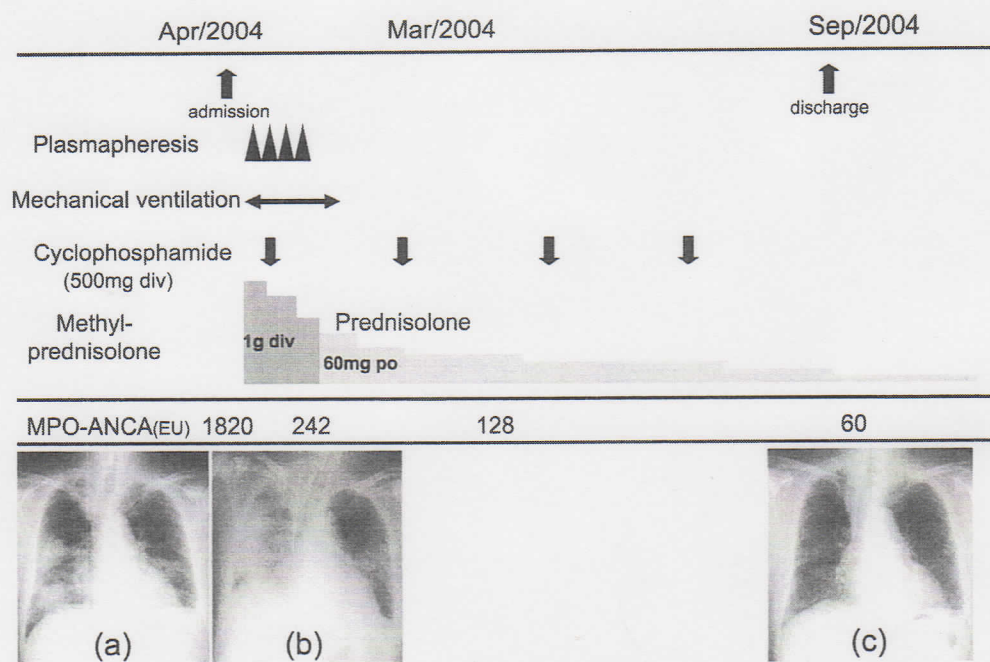


Fig. 1 (Clinical course of case 2) . (a) Chest X-ray film on admission. (b) Chest X-ray film following exacerbation (5th hospital day) . (c) Chest X-ray film at the time of discharge from hospital (120th hospital day) .

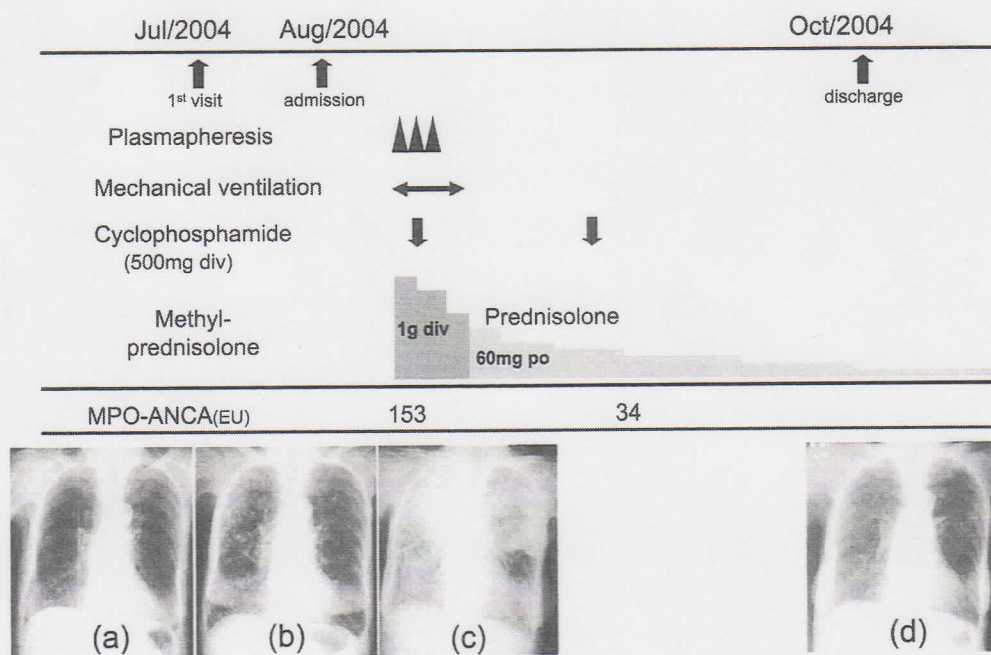


Fig. 2 (Clinical course of case 3) . (a) Chest X-ray film on first examination at our hospital. (b) Chest X-ray film on admission to our hospital (2 weeks after first examination) . (c) Chest X-ray film following exacerbation (5th hospital day) . (d) Chest X-ray film at the time of discharge (60th hospital day) .

ANCA 関連肺出血の1例を経験した⁵⁾ことから、重度の肺出血の症例の中に、早期の血漿交換が有用な症例があるのではないかと考え、救命を目指して積極的に行ってきた。

今回のまとめでは、症例数が7例と少なく、統計学的な検討は行えていないが、MPO-ANCA 陽性症例（症例1～3）では、3例とも救命できており、血漿交換が有効であるように思われた。Klemmer ら⁸⁾も ANCA 関連肺出血において早期の（数日以内の）血漿交換が有用である可能性があると報告している。また MPO-ANCA 陽性に伴う肺出血では、MPO-ANCA そのものが血管炎や肺出血を惹起している可能性が高く⁹⁾、血漿交換で MPO-ANCA と未知の液性病原因子を排除できる可能性があり、免疫抑制療法が効果を呈するまでの一時的な呼吸不全を乗り切るために、血漿交換が有効ではないかと考えられる。

一方、MPO-ANCA 陰性群（症例4～7）では、肺出血と診断した直後から、全例とも血漿交換を行っているにも関わらず、その効果は乏しかった。その原因は不明であるが、サイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤を加えなかったことが、予後の悪化につながった可能性は否定できない¹⁰⁾。しかし、肺出血では感染症合併予防が重要であるとの報告もあり^{3,5,11)}、我々は、血管炎や膠原病を示唆する所見の乏しいこれらの陰性群に対して、サイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の投与は行わなかった。また、間質性肺炎の急性増悪例に対して PMX 吸着が有効であったとの報告もある¹²⁾が、症例5, 6のような、肺出血が同時に診断された症例での PMX 吸着療法の報告例はない。特発性間質性肺炎の急性増悪とびまん性肺出血の合併症例については、我々が調べた限りでは、桑野らの症例報告¹³⁾が1例あるのみであった。大量ステロイド投与に関わらず発症3日で呼吸不全死した重症例で、剖検時の病理所見ではびまん性肺障害（Diffuse alveolar damage）と肺出血を認めたものの血管炎は認めず、肺出血をきたす機序について、炎症の強弱のみならず他の因子の関与が推察されるが不明であると報告されている。間質性肺炎の急性増悪と肺出血の合併症例における機序の解明・治療方法の進展については、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

血漿交換に伴う重大な合併症としては、今回の7症例中1例で肺梗塞を認めた。一般に血漿交換に伴う合併症として、血栓症は0.02～0.7%との報告¹⁴⁾があり、基本的に安全な手技とされているが、Klemmer らの報告でも20例中1例で肺梗塞による死亡例を認めており⁸⁾、注意が必要と考える。

血漿交換には、ウイルス感染のリスクや高コストなどの問題点もあるため、現在我々は、人工呼吸管理を要す

る重症呼吸不全を呈し、大量ステロイド投与で速やかな反応がないという条件のもと、MPO-ANCA 陽性症例¹⁵⁾のほか、SLE¹⁶⁾や Goodpasture 症候群¹⁷⁾が臨床的に疑われる肺出血に対し、血漿交換を考慮している。

確固としたエビデンスがないという限界はあるが、MPO-ANCA 陽性の肺出血など、一部の重症肺出血症例で、急性呼吸不全を乗りきるために血漿交換が有用である症例は、確実にあると思われる。標準治療となるために、厳密な前向き無作為比較試験の実施が強く望まれる。

本論文の要旨は第48回日本呼吸器学会学術講演会で発表された。

謝辞：稿を終えるにあたり、当院ICUのスタッフ、および臨床工学技士の玉垣健児・柴田智子・西島章の各氏に対し、深謝いたします。

文 献

- 1) Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004; 25: 583—592.
- 2) 大眉寿々子, 倉石 博, 齊藤郁子, 他. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群の2例. 日臨救医誌 2002; 5: 329—335.
- 3) 高原 健, 難波倫子, 高橋篤史, 他. 肺出血を合併した ANCA 関連血管炎に対する血漿交換とステロイド併用療法の有用性. 透析会誌 2008; 41: 371—376.
- 4) Ericson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. Semin Arthritis Rheum 1994; 24: 114—123.
- 5) 東 正徳, 佐々木信, 望月吉郎, 他. 血漿交換にて救命できた ANCA 関連肺出血の1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 21—24.
- 6) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. ANCA 関連血管炎の治療指針. 2001.
- 7) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 2004.
- 8) Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1149—1153.
- 9) Folk RJ, Jenette JC. ANCA are pathogenic. Oh yes, They are! J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1977—1979.
- 10) Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Chest 1996; 110: 1305—1316.
- 11) 石田一雄, 積 玲子, 井上健夫, 他. びまん性肺出血症候群の臨床的検討（予後を中心として）. 日

- 呼吸会誌 2003;41:851—856.
- 12) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006;45:1033—1038.
- 13) 桑野和義, 福山 聡, 池上智美, 他. 急性増悪に伴いびまん性肺出血をきたした特発性間質性肺炎の1剖検例. *日呼吸会誌* 2001;39:787—791.
- 14) Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange; Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817—827.
- 15) 吉田雅治. ANCA 関連血管炎の最近の知見. *アレルギー* 2008;57:32—36.
- 16) Pagnoux C, Korach JM, Guillevein L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005;14:871—877.
- 17) Papiris PA, Manali ED, Kalomenidis I, et al. Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndrome. *Crit Care* 2007;11:213—223.

Abstract

Seven cases of diffuse alveolar hemorrhage with acute respiratory failure treated by plasma exchange

Shin Sasaki¹⁾, Yoshiro Mochizuki¹⁾, Yasuharu Nakahara¹⁾, Tetsuji Kawamura¹⁾, Akie Morimoto¹⁾, Hiroaki Tsukamoto¹⁾, Michiko Miyagawa¹⁾, Tetsuichiro Mayumi¹⁾, Hisako Tabata¹⁾ and Naoshi Isobe²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

²⁾Department of Critical Care Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

We conducted a retrospective analysis of 7 cases of diffuse alveolar hemorrhage at our hospital, diagnosis of which was made on the presence of bloody bronchoalveolar lavage fluid. There were 3 men and 4 women, with a mean age of 68 years. A rapidly progressing diffuse infiltrative shadow on chest X-ray film and failing to respond to antibiotic therapy were the major signs of the condition in these cases. Respiratory failure was seen in all cases. In addition to high-dose steroid therapy and mechanical ventilation, we immediately performed plasma exchange. All of the 3 MPO-ANCA-positive patients survived, but 3 of the 4 MPO-ANCA-negative patients died. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to ANCA-associated vasculitis usually advances rapidly and its prognosis tends to be poor. However, early initiation of plasma exchange can be expected to improve the survival rate of patients with this disease.