

## 症 例

## 亜急性に進行し、胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した間質性肺炎の一例

田坂 定智<sup>1)</sup> 金沢 実<sup>1)</sup> 小宗 陽子<sup>1)</sup> 副島 研造<sup>1)</sup>  
 平形 道人<sup>1)</sup> 山口佳寿博<sup>1)</sup> 成毛 聖夫<sup>2)</sup> 向井万起男<sup>3)</sup>  
 河端 美則<sup>4)</sup> 小林 紘一<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は55歳、女性。進行性の呼吸困難のため入院し、胸腔鏡下肺生検で非定型的な間質性肺炎像を認めた。臨床経過、病理組織所見から河端らの提唱する亜急性間質性肺炎に近い病態と考えた。肺生検後4日目から急性増悪し、ステロイドパルス療法にも反応せず術後10日目に死亡した。亜急性間質性肺炎はステロイドへの反応性が良い、予後良好な病態と考えられているため報告した。

**キーワード：**亜急性間質性肺炎、胸腔鏡下肺生検、ステロイドパルス療法、glycyl-transfer RNA synthetase subacute interstitial pneumonia, thoracoscopic lung biopsy, steroid pulse therapy, glycyl-transfer RNA synthetase

## 緒 言

間質性肺疾患については臨床経過、病理組織所見、治療への反応性などに基づいてさまざまな疾患概念が提唱されている。河端ら<sup>1)</sup>は亜急性（発症から診断が1カ月以上6カ月未満）に経過し、ステロイドに対して良好な反応を示す一群を亜急性間質性肺炎として報告した。今回我々はこの亜急性間質性肺炎に合致する病像を呈しながら胸腔鏡下肺生検後に急性増悪してステロイドにも反応せず死亡した一例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

## 症 例

患者：K.K. 55歳、女性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：1996年10月中旬からゴルフのラウンド中に呼吸困難を感じ、その後徐々に増悪した。また同じ頃受けた健康診断で肺活量の低下を指摘されたため、11月1日入院した。入院時までに特に治療は受けていなかった。また以前の胸部X線は本人に撮影を受けた記憶がなく入手できなかった。

既往歴：1986年に子宮筋腫を手術。

職業歴：なし。粉塵暴露歴：なし。

家族歴：父、肺癌。

喫煙歴：なし。ペット飼育：なし。

常用薬：なし。

入院時現症：身長 162 cm。体重 66 kg。体温 35.8。血圧 104/68 mmHg。脈拍 88/分。呼吸数 12/分。貧血、黄疸なし。口唇チアノーゼなし。ばち状指なし。頸部リンパ節触知せず。頸静脈怒張なし。心音 純。肺野 両側下肺野で fine crackle を聴取。腹部平坦、軟。圧痛、抵抗なし。肝脾触知せず。下腿浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査成績（Table 1）：LDHが正常上限である他、特記すべき異常を認めなかった。また自己抗体の検索の結果、抗 glycyl tRNA synthetase 抗体が陽性であった。

胸部X線（Fig. 1）：両側肺底部優位に透過性の低下および肺容量の減少を認めた。

胸部CT（Fig. 2）：下肺野を中心にスリガラス状の肺野濃度上昇。胸膜直下で一部に線状～網状影を認めた。スライスによって陰影に左右差を認めたが肺全体では大差なく、陰影の質的な差はなかった。

ガリウムシンチ：両肺で高度のRI集積像。

臨床経過（Fig. 3）：入院後諸検査を施行し、その結果から河端らの提唱する亜急性間質性肺炎が疑われた。確定診断のため、11月18日に胸腔鏡下肺生検を施行し、右下葉の一部を切除した。術後3日目までは胸部X線所見も著変なく、LDHも低値であった。しかし11月22日から血液ガス、胸部X線所見の悪化（Fig. 4）およびLDHの上昇を認めた。急性増悪と判断し、11月24日からステロイドパルス療法を3日間行なった。しかし呼

〒160 8582 東京都新宿区信濃町 35

1) 慶應義塾大学医学部内科学教室

2) 同 外科学教室

3) 慶應義塾大学病院病理診断部

4) 埼玉県立小原循環器病センター検査部

（受付日平成9年4月3日）

**Table 1** Laboratory data on admission (96.11.1)

<b>ESR</b>	87 mm/hr	<b>Serological study</b>	
<b>Hematological study</b>		CRP	0.15 mg/dl
WBC	8,000 /mm <sup>3</sup>	RF	< 80 IU/ml
Neutro	80.0 %	ANA	-
Lymph	39.8 %	LE test	-
Mono	4.8 %	Anti-DNA Ab	-
Eosino	5.1 %	Anti Jo-1 Ab	-
Base	0.9 %	<b>Arterial blood gases</b>	
RBC	4.57 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	(proomix supine)	
Hb	14.8 g/dl	pH	7.45
Hct	48.4 %	PaO <sub>2</sub>	71 Torr
Ht	39.5 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PaCO <sub>2</sub>	34.5 Torr
<b>Coagulation</b>		[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	24.4 mEq/l
aPTT	33.5 sec	Anti Jo-1 Ab	
PT	19.0 %	<b>Ventilatory function test</b>	
FDP	11.7 ng/ml	VC	80.5 %
<b>Biochemical study</b>		%VC	69 %
TP	7.8 g/dl	FVC <sub>0</sub>	1.55 l
ALB	1.45	FVC <sub>0</sub> %	87 %
BUN	11.0 K/D	DLo	1.80 ml/min Torr
Cre	0.9 mg/dl	%DLo	47.5 %
Pa	139.7 mEq/l	<b>Bronchoalveolar lavage [BAL]</b>	
K	4.8 mEq/l	recovery	50/100 ml
Cl	10.20 mEq/l	total cell count	4.87 × 10 <sup>6</sup> /ml
LDH	800 IU/l	MP	84.0 %
AST	1.7 IU/l	Ly	54.5 %
ALT	1.0 IU/l	M	4.7 %
TC	244 mg/dl	CD4/CD8	0.51
FBS	100 mg/dl		
CPK	0 IU/l		
IgG	1,530 mg/dl		
IgA	50.4 mg/dl		
IgM	7.87 mg/dl		



Fig. 1 Posteroanterior chest X-ray on admission reveals hypolucency and decreased lung volume in the bilateral lower lung fields.

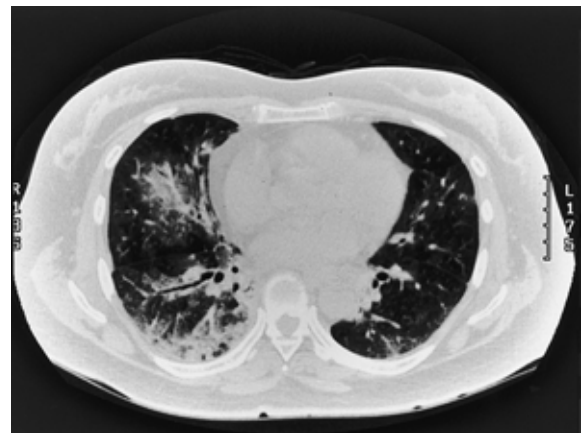


Fig. 2 Computerized tomographic scans shows groundglass opacity in the bilateral lower lung fields. Some linear and reticular shadows are also observed along the visceral pleura.

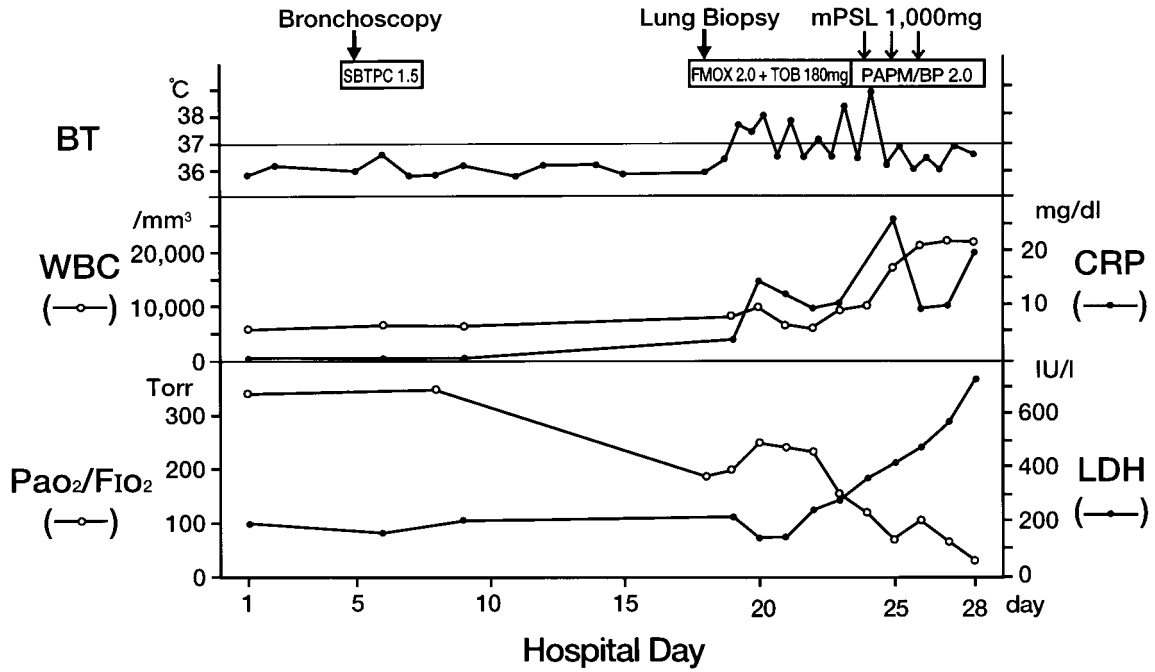


Fig . 3 Clinical course. After thoracoscopic lung biopsy, inflammation parameters ( body temperature : BT, WBC, CRP, and LDH ) and gas exchange ( PaO<sub>2</sub>/ F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> ) worsened, the patient expired on the 28 th hospital day.



Fig . 4 Anteroposterior chest X-ray obtained seven days after thoracoscopic lung biopsy, revealing diffuse dense, infiltrative shadows bilaterally.

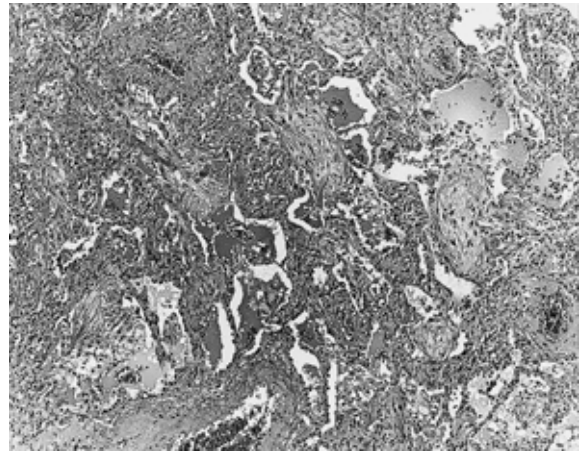


Fig . 5 Thoracoscopic lung biopsy( H-E stain , x75 ) , showing accumulation of histiocytes and lymphocytes, exudate in the airspaces, and thick, fibro-edematous interstitium.

吸状態は急激に悪化，DIC を合併し，11 月 28 日永眠した .

胸腔鏡下肺生検組織所見：肺胞腔内に滲出液，ならびに組織球やリンパ球の集積を認めた . 肺胞壁の線維性，浮腫性肥厚および，リンパ球主体の細胞浸潤性肥厚を認めた . また部分的に Masson 体の形成も認めた . 硝子膜形成はなかった ( Fig. 5 ) . さらに一部の肺動脈に器質化血栓と外膜の線維化を認めた ( Fig. 6 ) . 胸膜は炎症性

細胞浸潤を伴って線維性肥厚を呈していた ( Fig. 7 ) .

### 考 察

本症例では肺胞腔内に滲出液を認め，組織球やリンパ球を主体とする細胞浸潤，肺胞壁の線維性，浮腫性肥厚，Masson 体形成を認め，河端ら<sup>1)</sup>の提唱した亜急性間質性肺炎 ( SIP ) の病理像に合致する所見であった . 病理組織所見の他に，発症から診断までの経過が 38 日と亜



Fig. 6 Thoracoscopic lung biopsy ( elastic van Gieson stain , × 30 ), showing organized thrombus and fibrosis in vascular adventitia.

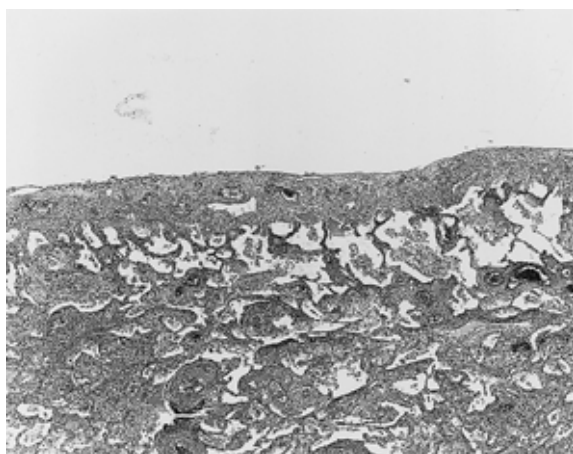


Fig. 7 Thoracoscopic lung biopsy( H-E stain , × 40 ), revealing fibrous thickening of pleura with slight infiltration of inflammatory cells.

急性である点、気管支肺胞洗浄でリンパ球優位の細胞数の増加を認める点、血清LDHの上昇が見られない点、拘束性換気障害を認めるもののCTで蜂窩肺を疑わせる輪状影を認めない点などの臨床像もSIPに合致するものであった。本症例では発症から診断までが38日と河端らが報告した13例の内、最も短い部類に入る。しかし胸腔鏡下肺生検で得られた肺の病理組織所見はKatzensteinら<sup>2)</sup>の提唱した急性間質性肺炎の病理組織所見とは明らかに異なるものであった。またBOOPとも明らかに異なっていた。SIPと類似の病型とされる非特異的間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia; NIP)も亜急性の経過をとると報告されている<sup>3)</sup>。NIPとSIPとを比較すると、NIPのGroup IIとSIPとはほぼ類似の病型と考えられている<sup>1)</sup>。肺胞腔内に器質化した滲出物を認めた点などから、本症例はSIPあるいは

NIP Group IIに類似した病態であったと考えた。

本症例では急性増悪後ステロイドパルス療法を行なったが、呼吸不全の進行は止められなかった。また薬剤により臨床経過が修飾された可能性もないものと考えた。河端ら<sup>1)</sup>が報告した13例では死亡例は1例であり、その1例もステロイドパルス療法で一旦はLDHの低下を認めている。特異性間質性肺炎の急性増悪の場合、肺内への好中球の集積を伴った急性肺損傷様の病理像を呈することが知られている<sup>4)</sup>。本症例では剖検を施行し得なかったため急性増悪時の病理像は不明であるが、治療抵抗性であった点などから特異性間質性肺炎の急性増悪と同様の病態に移行した可能性も否定できない。

間質性肺疾患の発症に自己免疫が関与することが以前から指摘されている。本症例でも自己抗体の検索を行い、抗glycyl-transfer RNA synthetase抗体が陽性であった。この抗体は筋炎や特異性間質性肺炎の症例で検出されることが報告されている<sup>5)</sup>。本症例では筋力低下などの自覚症状もなく、筋原性酵素も正常範囲内であったため筋炎の合併はなかったものと考えられる。また本症例では抗Jo-1抗体が陰性であったが、抗Jo-1抗体陰性の多発性筋炎/皮膚筋炎で進行性の肺病変を伴い、予後不良の一群があることが報告されている<sup>6)</sup>。SIPも肺病変先行の膠原病である可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。本症例では、血管炎によって引き起こされた可能性もある器質化血栓や血管外膜の線維化を認めたこと、さらに漿膜炎によると思われる胸膜肥厚を認めたことなどから、何らかの自己免疫的機序が背景に存在したことは否定できないと考えた。

特異性間質性肺炎の急性増悪の契機としては感染症、ステロイド剤の減量、気胸、開胸術、経気管支肺生検、肺癌化学療法、気管支肺胞洗浄などが知られている<sup>7)</sup>。開胸術を契機に増悪した症例の多くは術後数時間から数日で呼吸困難や胸部X線の変化が見られている<sup>8)-10)</sup>。本症例は肺生検を契機に急性増悪したものと考えられるが、他に術後の排痰不良に伴う感染が契機となった可能性や、SIP自体の経過をとった可能性もあると考えた。

## 文 献

- 1) 河端美則, 海野 剛, 谷口博之, 他: 亜急性に経過する間質性肺炎の臨床病理像. 日胸疾会誌 1995; 33: 705-714.
- 2) Katzenstein AA, Myers JL, Mazur MT: Acute interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol 1986; 10: 256-267.
- 3) Katzenstein AA, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Am J Surg Pathol 1994; 18: 136-147.

- 4) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 5) Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, et al: Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 821-830.
- 6) 滝沢 始, 鈴木直仁, 柳川 崇, 他: 多発性筋炎, 皮膚筋炎に伴う間質性肺病変の予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1996; 10: 1093-1097.
- 7) Kondo A, Saiki S: Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). In: Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H, eds, *Interstitial pneumonia of unknown etiology*. Tokyo: University of Tokyo Press 1989: 33-42.
- 8) 堀尾裕俊, 野守裕明, 森永正二郎, 他: 肺癌術後急性増悪を来した特発性間質性肺炎の1救命例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 439-443.
- 9) 野本幸子: 間質性肺炎患者の術後急性増悪例. *臨床麻酔* 1991; 11: 1427-1430.
- 10) 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏, 他: 特発性間質性肺炎を伴った肺癌手術症例の検討. *日胸外会誌* 1994; 42: 1933-1939.

### Abstract

#### Acute Exacerbation of Subacute Interstitial Pneumonia after Thoracoscopic Lung Biopsy

Sadatomo Tasaka<sup>1)</sup>, Minoru Kanazawa<sup>1)</sup>, Yoko Komune<sup>1)</sup>, Kenzo Soejima<sup>1)</sup>,  
 Michito Hirakata<sup>1)</sup>, Kazuhiro Yamaguchi<sup>1)</sup>, Masao Naruke<sup>2)</sup>, Makio Mukai<sup>3)</sup>,  
 Yoshinori Kawabata<sup>4)</sup> and Koichi Kobayashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine, <sup>2)</sup>Department of Surgery, and <sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology,  
 School of Medicine, Keio University, Tokyo, 160-8582, Japan

<sup>4)</sup>Department of Laboratory Medicine, Saitama Ohara Cardiovascular Center, Saitama 360-01, Japan

A 55-year-old woman was admitted to our hospital with progressive dyspnea that had begun one month before. Chest roentgenogram revealed groundglass appearance and reticular shadows bilaterally. Pulmonary function tests showed both decreased vital capacity and diffusing capacity. Bronchoalveolar lavage fluid had a high lymphocyte fraction with a low CD 4+/CD 8+ ratio. Thoracoscopic lung biopsy revealed thick, fibro-edematous interstitium and diffuse infiltration of lymphocytes. We also observed an intra-alveolar exudate with infiltration of histiocytes and lymphocytes. The clinical features and pathological findings were consistent with subacute interstitial pneumonia, which was the entity proposed by Kawabata and colleagues. The patient developed acute respiratory failure four days after lung biopsy and died despite steroid pulse therapy. Although subacute interstitial pneumonia has been reported to respond to steroid therapy, and to have a good prognosis, we believe that subacute interstitial pneumonia could fatally worsen when associated with lung biopsy, infection, or some other stimulus.