

●症 例

胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した剝離性間質性肺炎の1例

余語由里香¹⁾ 小山田吉孝¹⁾ 石井 誠¹⁾ 伯野 春彦¹⁾
 藤田 愛子¹⁾ 山内 徳子²⁾ 澤藤 誠²⁾ 小林 紘一²⁾
 向井万起男³⁾ 山口佳寿博¹⁾

要旨：症例は70歳，男性．主訴は咳嗽・労作時呼吸困難．1992年より胸部X線上両中下肺野の粒状網状影を指摘されていたが，自覚症状がなく放置していた．1999年頃より咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，2000年8月当科を受診した．経気管支肺生検(TBLB)では確定診断に至らず，再入院の上，胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracoscopic surgery; VATS)で，剝離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia; DIP)と診断された．VATS施行翌日より呼吸状態及び画像所見の悪化を認めた．これに対してステロイドパルス療法ならびにそれに次ぐステロイド維持療法を行ったところ臨床所見の改善を認めた．現在までDIPの急性増悪の報告はないが，外科的肺生検などにより急性増悪する可能性もあり，注意が必要である．

キーワード：剝離性間質性肺炎，胸腔鏡下肺生検，急性増悪，ステロイド

Desquamative interstitial pneumonia, Video-assisted thoracoscopic surgery, Acute exacerbation, steroid

はじめに

間質性肺炎は，臨床経過，組織学的所見，治療への反応性等から種々の分類がなされてきた^{1)~4)}．剝離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia; DIP)は1965年にLiebowが提唱した特発性間質性肺炎の一亜型であり，亜急性から慢性に経過し，ステロイドに対して良好な反応を示す⁵⁾⁶⁾．今回我々はVATS後に急性増悪し，ステロイドの全身投与によって呼吸状態及び画像上の改善を認めたDIPの一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：70歳，男性．

主訴：咳嗽・労作時呼吸困難．

現病歴：1992年より胸部X線上両中下肺野の粒状網状影を指摘されていたが，自覚症状がなく放置していた．1999年頃よりHugh-Jones II度の労作時呼吸困難が出現した．2000年8月经気管支肺生検を施行されたが，確定診断に至らなかった．この時点で低酸素血症に対し安静時1 L/分，労作時5 L/分で在宅酸素療法が導入され，

外来で経過観察されていた．12月19日胸腔鏡下肺生検による確定診断のため，当院呼吸器外科に入院となった．

既往歴：61歳 大腸ポリープ，69歳 十二指腸潰瘍，高脂血症．

家族歴：父，糖尿病 妹，腎細胞癌 祖父，胃癌．

生活歴：喫煙；1日20本45年間，1996年より禁煙．

職業歴：1999年まで写真現像（週1回シアン使用），以後はボランティアで駅前自転車駐輪誘導．

粉塵曝露歴：なし．

入院時現症：身長157 cm，体重54 kg，血圧102/62 mmHg，脈拍74/分整，呼吸数18/分，体温35.8℃，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，口腔内異常なし，表在リンパ節触知せず，心音；肺性II音の亢進あり，III音，IV音は聴取せず，両下肺野で吸気終末にfine crackleを聴取する，腹部に異常なし，ばち指なし，下腿浮腫なし，四肢関節の腫脹・変形・発赤なし，皮膚に発赤，色素沈着などの異常を認めず，神経学的に異常所見を認めない．

入院時検査成績（Table 1）：血沈亢進，末梢血では軽度の白血球数増加，生化学ではLDH（正常値：120~200 IU/L）の上昇を，またCRP，CEAの軽度上昇とKL-6の上昇を認めた．

動脈血液ガス分析では室内気吸入下でPaO₂ 59 Torrと低酸素血症を認めた．肺機能検査上拘束性換気障害と拡散障害を呈したが， $\dot{V}_{50}$ ， $\dot{V}_{25}$ の低下は認めなかった．8月に施行した気管支肺胞洗浄では総細胞数，好中球，

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

¹⁾慶應義塾大学医学部内科

²⁾同 呼吸器外科

³⁾同 中央臨床検査部病理

（受付日平成14年6月17日）

Table 1 Laboratory data

ESR	41 mm/hr	Arterial blood gases (room air supine)	
Hematological study		pH	7.43
WBC	9,500 / μ l	Paco ₂	41 torr
Neutro	55%	PaO ₂	59 torr
Lymph	37%	HCO ₃ ⁻	6.9 mmol/l
Mono	4%	BE	2.6 mmol/l
Eosino	3%	SaO ₂	91.1%
Baso	1%	Pulmonary function test	
RBC	4.39×10^6 /mm ³	VC	2.06 L
Hb	13.3 g/dl	%VC	58%
Plt	416×10^3 /mm ³	FEV _{1.0}	1.82 L
Coagulation		FEV _{1.0} %	89%
APTT	28.2 sec	Peak Flow	10.0 L/sec
PT	78%	$\dot{V}_{50}$	5.13 L/sec
FDP	116 ng/ml	$\dot{V}_{25}$	1.32 L/sec
Biochemical study		TLC	2.99 l
TP	7.8 g/dl	DL _{CO}	7.9 ml/min • torr
BUN	15.4 mg/dl	DL _{CO} /V _A	3.3 ml/min • torr • l
Cre	0.88 mg/dl	Bronchoalveolar lavage (Aug 2000)	
AST	28 IU/l	Recovery	75/150 ml
ALT	16 IU/l	Total cell count	34.3×10^5 /ml
LDH	454 IU/l	Macrophages	9.2%
Na	137.6 mEq/l	Lymph	8.5%
K	4.1 mEq/l	Neut	62.5%
Cl	100 mEq/l	Eosino	21.6%
TC	260 mg/dl	Baso	0%
Serological study		Culture	negative
CRP	0.7 mg/dl		
RF	< 10 IU/ml		
ANA	±		
CEA	5.8 ng/ml		
SCC	0.8 ng/ml		
KL-6	2,540 U/ml		



Fig. 1 a : Posteroanterior chest radiograph taken on July, 28, 2000, and revealing reticular-nodular shadows bilaterally in the middle and lower lung fields. b, c : Computerized tomographic scan showing ground-glass opacities in the middle and lower lung fields. Linear and reticular shadows were also seen along the pleural surface, but no significant honeycomb was found.

好酸球の増加を認めた。

心臓超音波検査では軽度の肺高血圧症を認めた。

画像所見 (Fig. 1, 2) : 初診時の胸部 X 線上両側中下

肺野を中心とし、上肺野末梢にも粒状網状陰影を認めた (Fig. 1a)。同時期に施行された胸部 CT では、中下肺野に非区域性のスリガラス陰影 (ground glass opacity ;

GGO) を認めたが, 明らかな蜂巢肺 (honey comb) は認めなかった (Fig. 1b, c). ガリウムシンチグラフィーでは左肺, 右下肺に強い集積を認めた (Fig. 2).

入院後経過 (Fig. 3): 12月19日の呼吸器外科入院時の胸部X線上, 両中下肺野の粒状網状陰影の濃度はやや増強していた (Fig. 4). 27日胸腔鏡下左上葉舌区部分切除を施行した. 組織所見 (Fig. 5a, b, c) では線維増生, 単核細胞浸潤による軽度の肺胞隔壁の肥厚を呈し, 肺胞腔内には細胞質が豊富で核異型のない大型マクロファージの集簇を高度に伴っており, DIP と診断した. 胸腔鏡施行翌日より呼吸状態が悪化し, 画像上スリガラス陰影が増強し, 一部浸潤影を呈するようになった (Fig.

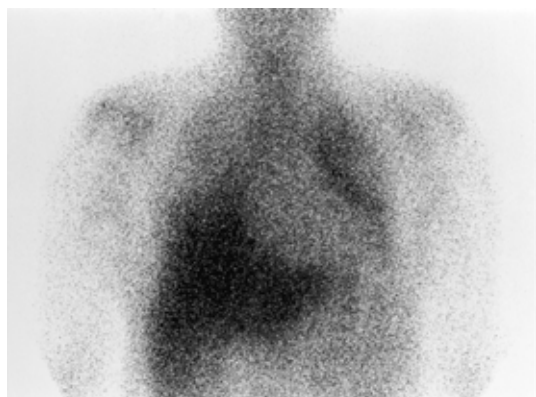


Fig. 2 A substantial accumulation of gallium can be seen in both lower lung fields.

6a, b). 呼吸不全は進行し, 酸素 5 L/分下で PaO₂ 50.9 Torr となり, LDH の急激な上昇を認めたことなどから術後の間質性肺炎の急性増悪の可能性が高いと判断し, 抗生剤 (meropenem trihydrate; MEPM 1 g/日) を併用しつつ 29日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g/日×3日間) を施行した. ステロイド後療法として prednisolone 60 mg/日を経口投与したが, ス

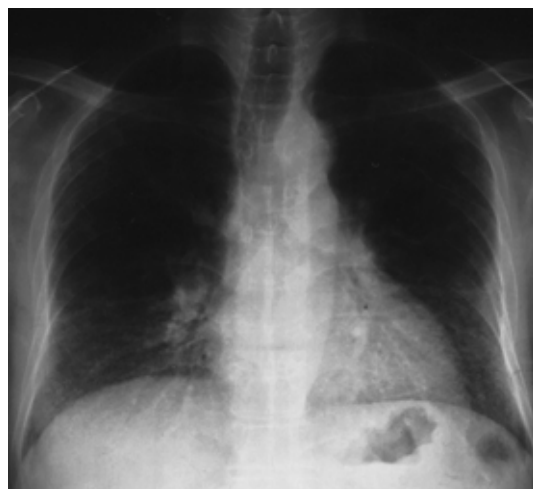


Fig. 4 Posteroanterior chest radiograph taken a week before VATS revealed a mild increase of the reticular-nodular shadows in both middle and lower lung fields (in comparison with those at first admission).

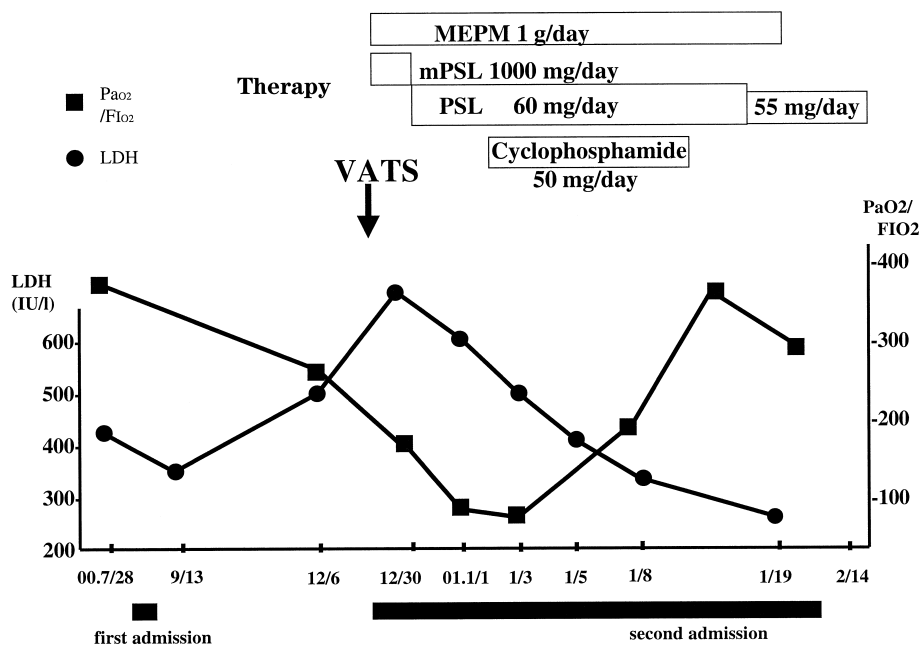


Fig. 3 Clinical course of treatment before and after VATS. (mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone)

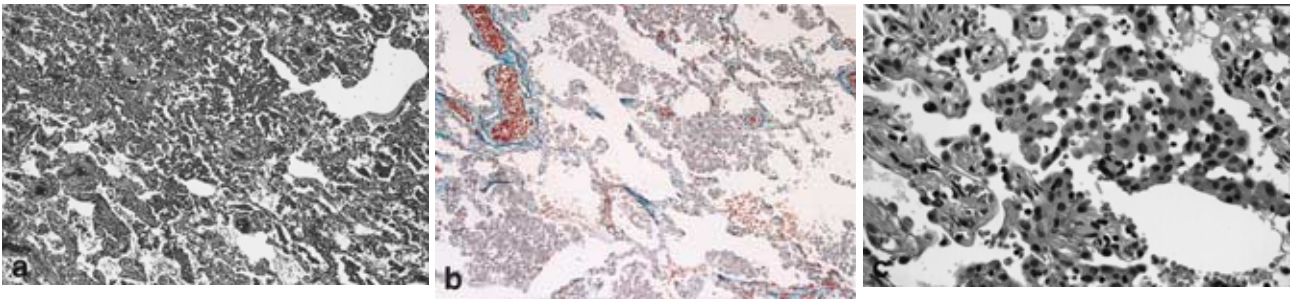


Fig. 5 a, b, c : Histological findings of lung tissue specimen harvested by VATS.

a : Stained with hematoxylin and eosin. b : Stained with Elastica and Masson stain—Low magnification view revealing an accumulation of large macrophages in the alveolar spaces, with a mild increase in the thickness of the alveolar walls, but the architecture of the lung is well preserved. c : Stained with hematoxylin and eosin. A higher magnification view, showing numerous alveolar macrophages within an alveolar space, accompanied by mild thickening of the alveolar septa.

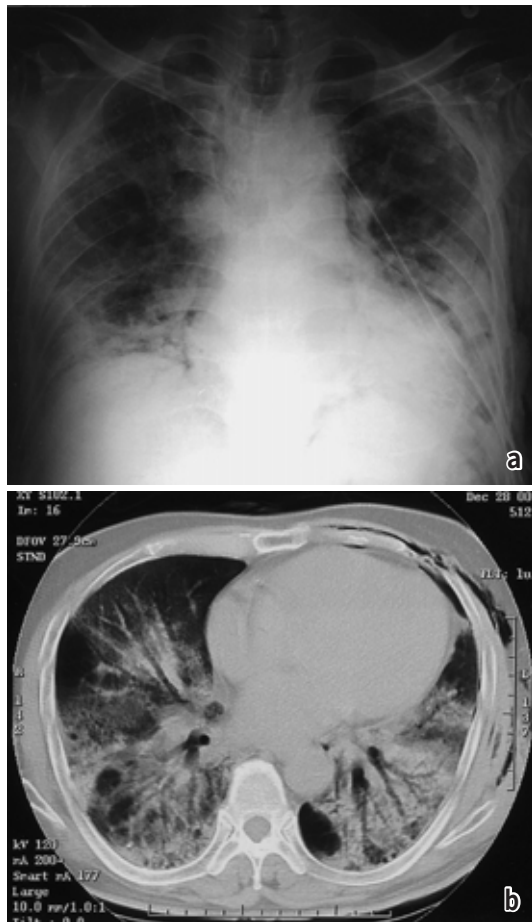


Fig. 6 a : Anteroposterior chest radiograph obtained on the day after VATS, and revealing diffuse dense, infiltrative shadows bilaterally.
b : Computerized tomographic scan on the day after VATS, showing infiltrative shadows bilaterally.

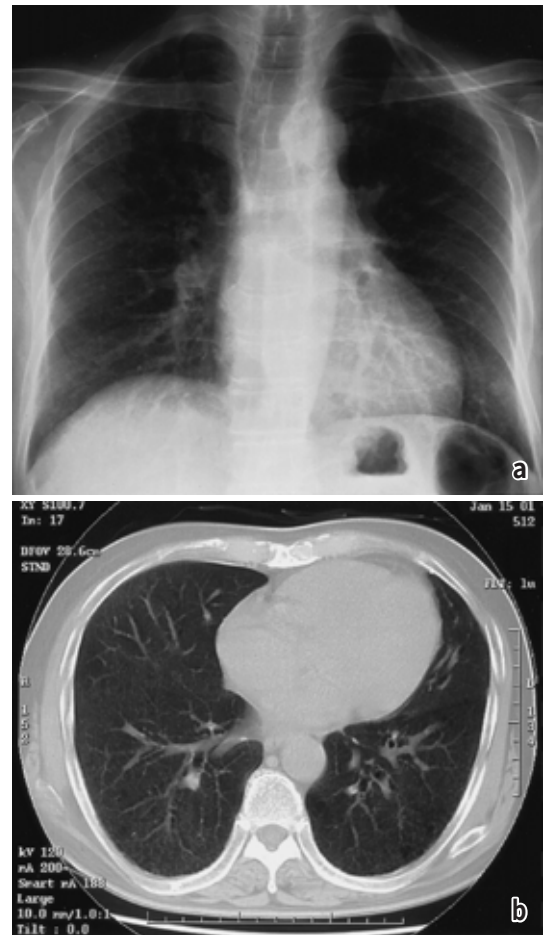


Fig. 7 a : Chest radiograph 20 days after treatment with a steroid. Infiltrative shadows and ground-glass opacities were distinctly attenuated.
b : Computerized tomographic scan 18 days after treatment steroid. Infiltrative shadows and ground-glass opacities were distinctly attenuated.

テロイドだけでは不十分と考え、組織所見が確認されるまでの間、一時的に cyclophosphamide 50 mg/日を併用した。30日には98%酸素投与にて PaO₂ 59.3 Torr と低酸素血症は進行したが、31日より徐々に呼吸状態、画像上の改善を認めた。臨床所見が安定したので、prednisolone を55 mg/日まで減量した時点(2001年1月26日)で退院とし、在宅酸素療法(安静時1 L/分、労作時3 L/分)を施行しながら外来で治療を継続することとした。VATS 後622 IU/L まで上昇した LDH は退院前には251 IU/L まで低下し、画像上も両肺野にスリガラス陰影は残存するものの著明な改善を認めた(Fig. 7a, b)。その後外来で prednisolone を徐々に減量し、在宅酸素療法は労作時のみ3 L/分まで減量した。8月には prednisolone を10 mg/日まで減量し、その後この量を維持しているが、再燃を認めていない。2002年3月の肺機能検査では VC 2.65 L, DLCO/V_A 3.7 ml/min/Torr/L と改善した。なお VATS 施行時の麻酔時間は1時間50分、手術時間は1時間12分、うち片肺換気は36分、術中吸入気酸素濃度(FIO₂)は47~100%(覚醒時にも100%)、SpO₂は96~100%であった。

考 察

本例は VATS によって DIP と確定診断された症例であるが、VATS 後に急性増悪を認めた。

DIP は Liebow が1965年に報告した間質性肺炎の一亜型である⁵⁾。組織学的にはびまん性の肺胞腔内マクロファージの集簇を認め、肺胞隔壁の肥厚、線維化は軽度で、肺の基本構築が比較的保たれる点が特徴的である⁶⁾。全間質性肺炎の中で DIP の占める割合は3%未満といわれ、40~50歳の喫煙者に多く発症する。亜急性から慢性の経過で進行し、咳嗽、息切れで発症する。

胸部 X 線では下肺野中心に網状陰影を認めるが、UIP より軽微で、DIP と確定診断された症例のうち約20%では胸部 X 線上異常を認めない⁶⁾。胸部 CT では中~下肺野に不規則なスリガラス陰影、網状・線状陰影を認める。Hartman らは開胸肺生検で確定診断された22人の DIP 症例(女性7人、男性15人、平均年齢43歳)において、高分解能 CT 画像上の陰影分布を検討した。その結果 GGO の分布は下肺野優位73%、中肺野優位14%、上肺野優位14%以下であった⁷⁾。本症例では頻度的に多い下肺野を中心に、上中肺野にも非区域性の GGO を認めたが、明らかな蜂巣肺を認めなかった(Fig. 1b, c)。

気管支肺泡洗浄液(BALF)における細胞分画では好酸球増加を認める症例が多いが、組織所見では慢性好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia; CEP)で見られる様な肺泡領域への好酸球の浸潤を認めないという報告もある⁸⁾⁹⁾。本例では BALF 中での好酸球増多を認

め、経過、ステロイド反応性等から鑑別疾患として CEP、薬剤性間質性肺炎が考えられたが、組織への好酸球浸潤はごく軽度で、内服薬もなく、いずれも否定的であった。また本例では BALF で好中球も著増していたが、発熱、CRP の上昇を含めた感染徴候はなく、BALF の細菌培養でも有意な菌は検出されなかった(Table 1)。以上より、BALF 中の好中球増加は感染によるものでなく、理由は明らかではなかった。DIP の BALF 中細胞分画は好酸球比率が高い傾向にある他、好中球比率が若干高いものの、一定の傾向はみられていないとされている¹⁰⁾。

本例では確定診断のために施行した VATS が急性増悪の誘因となった可能性があるが、間質性肺炎の急性増悪を誘発する他の因子としては、気道感染、ステロイド剤の不適切な投与、開胸術、経気管支肺生検、気管支肺泡洗浄等などの肺への直接刺激が挙げられる。術後急性増悪の予防としては、間質性肺炎の活動性が安定している時期に手術を行うこと¹¹⁾、術中の人工呼吸器管理の際に、換気量を小さく保つこと、吸入気酸素濃度を極力低く維持し、高濃度酸素曝露による肺組織障害(酸素中毒)を避けることなどが提唱されている¹²⁾。全身麻酔では重篤な低酸素血症を避けるため、覚醒時に100%酸素吸入が施されるのが一般的であり、本例でも一時的に100%酸素を吸入している。酸化的ストレスは肺内の炎症細胞の活性化、種々のサイトカインの産生を促し、ARDS 発症の因子となる。覚醒時に高濃度酸素を吸入しなくても著明な低酸素血症に陥らなかったとの報告もあることなどから¹³⁾、酸素中毒を避けるべき症例では覚醒時の100%酸素吸入の是非について再検討の必要があるものと考えられた。本例における急性増悪については、覚醒時の100%酸素吸入、ならびに緩徐ではあるが肺機能上進行していた時期に VATS を施行したことなどが原因として考えられた。間質性肺炎の急性増悪については、UIP では高率にみられ¹⁴⁾、BOOP、NSIP、膠原病による間質性肺炎では肺生検後の急性増悪例¹⁵⁾¹⁶⁾も散見される。しかしながら DIP については、著者らが検索し得た範囲内において急性増悪の報告は存在しない。

ま と め

VATS 後に急性増悪を来した DIP の一例を報告した。DIP は治療反応性、予後の点で IPF/UIP との鑑別が重要であり、外科的生検による病理学的確定診断が必要となる。しかしながら本例のように急性増悪を来す症例もあり、外科的生検に際しては注意を要するものと考えられた。

本論文の要旨は第145回日本呼吸器学会関東地方会(2001年7月、東京)において発表した。

謝辞：本症例の病理所見につき御教授頂きました埼玉県立循環器・呼吸器病センター検査部河端美則先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Liebow AA: Definition and classification of interstitial pneumonia in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1—33.
- 2) Katzenstein ALA: Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. In Chung A, Katzenstein ALA (eds): *The lung current concept*. William & Wilkins, Baltimore, 1993; 1—31.
- 3) Katzenstein ALA: Idiopathic interstitial pneumonia. In Katzenstein ALA (ed): *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. WB Saunders, New York, 1997; 48—80.
- 4) Katzenstein ALA, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301—1315.
- 5) Liebow AA, Steer A, Billingsly JG: Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 365—404.
- 6) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment—International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 7) Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ: Desquamative interstitial pneumonia: Thin section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787—790.
- 8) 久保雅子, 堀野 健, 清水久裕: 気管支肺胞洗浄液所見で好酸球増加を示した剥離性間質性肺炎の1例. *日胸疾会誌* 1997; 35 (10): 1084—1091.
- 9) 高橋 篤, 倉島篤行, 赤川志のぶ, 他: BALで好酸球増多を示し, DIP所見を呈した慢性間質性肺炎の1例. *日胸* 1995; 54 (1): 53—58.
- 10) 石井 寛, 迎 寛, 松永優子, 他: 剥離性間質性肺炎の1例—本邦報告例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2002; 40 (2): 160—165.
- 11) 野本幸子: 間質性肺炎患者の術後急性増悪例. *臨床麻酔* 1991; 15: 1427—1430.
- 12) 喜納五月, 霜多 広: 肺癌合併特発性間質性肺炎の術後急性増悪の1例. *山梨肺癌研究会会誌* 1999; 12 (1): 1—13.
- 13) 和田洋巳, 磯和理貴: IPF患者の開胸術後の高濃度酸素吸入と急性増悪の関係. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成9年度研究報告書 1997; 70—73.
- 14) 河端美則, 福島一雄, 内山隆司, 杉田博宣, 木村文平, 他: 限局性 usual interstitial pneumonia の存在は diffuse alveolar damage の重要な危険因子—限局性 UIP 例の急性増悪—. *日呼吸会誌* 2001; 39 (5): 316—321.
- 15) 大瀬寛高, 斎藤武文, 上遠野賢之助: 進行性全身性硬化症 (PSS) に合併し, 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪を来した BOOP の1例. *日胸疾患臨床* 1997; 56 (2): 157—162.
- 16) 金沢 実, 河端美則, 高柳 昇, 他: びまん性肺疾患の外科的肺生検アンケート. *日呼吸会誌* 2000; 38 (10): 770—777.

Abstract

A Case of Acute Exacerbation of Desquamative Interstitial Pneumonia After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)

Yurika Yogo¹⁾, Yoshitaka Oyamada¹⁾, Makoto Ishii¹⁾, Haruhiko Hakuno¹⁾, Aiko Fujita¹⁾,
Tokuko Yamauchi²⁾, Makoto Sawafuji²⁾, Kouichi Kobayashi²⁾,
Makio Mukai³⁾ and Kazuhiro Yamaguchi¹⁾

Departments of ¹⁾Medicine, ²⁾Thoracic Surgery, and ³⁾Pathology, School of Medicine Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

A 70-year-old man in whom nodular and reticular shadows had been noted on chest radiography since 1992 was admitted to our hospital with complaints of persistent cough and dyspnea on exertion in August, 2000. The definitive diagnosis of lung abnormalities was not confirmed by TBLB. He was re-admitted to our hospital to undergo a lung biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery. Although desquamative interstitial pneumonia was diagnosed, respiratory failure developed rapidly after surgery. He responded well to high-dose steroid administration followed by maintenance therapy with a moderate dose of steroid, resulting in a considerable importance of the clinical condition associated with a significant decrease in the ground-glass opacities and infiltrative shadows. Although we could find no literature reporting acute exacerbation of DIP, our case demonstrates that DIP may also be acutely exacerbated when a severe insult is superimposed.