

## ●症 例

## 経過 14 年の多発性筋炎関連非特異性間質性肺炎に 巨大肺血栓塞栓症を併発した 1 剖検例

高木 雄亮<sup>1)</sup> 萩原 清文<sup>2)</sup> 佐藤 健夫<sup>2)</sup> 秋山 修<sup>2)</sup>  
小倉 高志<sup>3)</sup> 津堅美貴子<sup>4)</sup> 武村 民子<sup>4)</sup>

要旨：症例は 64 歳女性。14 年前に cellular and fibrotic nonspecific interstitial pneumonia pattern の間質性肺炎を発症し、発症から 3 年後に多発性筋炎が診断された。非特異性間質性肺炎は複数回の副腎皮質ステロイドパルス療法と各種免疫抑制剤投与にもかかわらず徐々に進行した。来院 1 週間前から急速に呼吸困難が増悪したため緊急入院した。胸部単純写真上両肺野の間質陰影増強と右心房の拡大を認め、心臓超音波断層検査上推定肺動脈収縮期圧は 84mmHg であり、進行性の呼吸不全により第 4 病日に死亡した。剖検では微小蜂巣肺形成を伴った fibrotic nonspecific interstitial pneumonia pattern の組織像に加えて、両側肺動脈下幹に内腔をほぼ閉塞する形で巨大な器質化血栓を認めた。14 年来の非特異性間質性肺炎の推移を病理学的に観察できた多発性筋炎の症例であり、膠原病関連肺病変の経過を考える上で貴重と考え報告する。

キーワード：非特異性間質性肺炎，多発性筋炎，巨大肺血栓塞栓症

Nonspecific interstitial pneumonia, Polymyositis, Massive pulmonary thromboembolism

### 緒 言

多発性筋炎の呼吸器合併症は、主として間質性肺炎・肺感染症・呼吸筋力低下が知られるが、肺病変の推移を長期間にわたって病理学的に観察された症例は稀である。今回我々は、14 年間の経過で徐々に非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, 以下 NSIP) の増悪を認め、最終的に巨大肺血栓塞栓症を併発して死亡した剖検例を経験した。本症例の臨床所見、経過、病理組織像は貴重と考え報告する。

### 症 例

患者：64 歳，女性。

主訴：呼吸困難の急性増悪。

生活歴：主婦，喫煙歴なし，飲酒歴なし，粉塵吸入歴なし。

家族歴：父が 50 歳台に脳卒中で死亡，母が 50 歳台に原因不明の疾患で死亡。

既往歴：53 歳時に橋本病（甲状腺ホルモン補充療法で安定していた）。

現病歴：1991 年 8 月より呼吸困難を自覚し同年 9 月に某病院を受診した。胸部単純 X 線写真と CT では両下肺領域を主体とした間質性陰影の増強が認められた。入院後に開胸肺生検が行われ、右 S2 と右 S9 の肺病理組織像において同様に胞隔の軽度肥厚とポリープ状の腔内線維化を呼吸細気管支から肺胞道内にかけて認めた (Fig. 1)。この時点では NSIP の概念がなく、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) と診断されたが、ポリープ状の腔内線維化の他に、背景として胞隔の肥厚があり、線維成分と炎症細胞浸潤の両者を伴っていることから、cellular and fibrotic NSIP pattern (group II) と現在は診断される<sup>1)</sup>。プレドニゾロン (prednisolone, PSL) 初期投与量 40mg/day による治療を受けて NSIP は一旦軽快したが、PSL の漸減中止に伴い再燃した。1994 年 5 月、患者の希望にて日本赤十字社医療センターを紹介受診し同年 7 月に入院した。この時点で肺野の間質性陰影は中肺野まで広がっていた (Fig. 2)。また、血清中 CPK の高値を認め、大腿筋 MRI 上の異常信号と筋生検上のリンパ球浸潤所見から多発性筋炎と診断された。抗核抗体、抗 Jo-1 抗体を含めた自己抗体は陰性であり、全身性エリテマトーデスなど他の膠原病は否定された。初回のステロイドパルス療法によって筋炎の活動性は安定したが、NSIP は複数回のステロイドパ

〒183-8524 東京都府中市武蔵台 2-9-2

<sup>1)</sup>東京都立府中病院呼吸器科

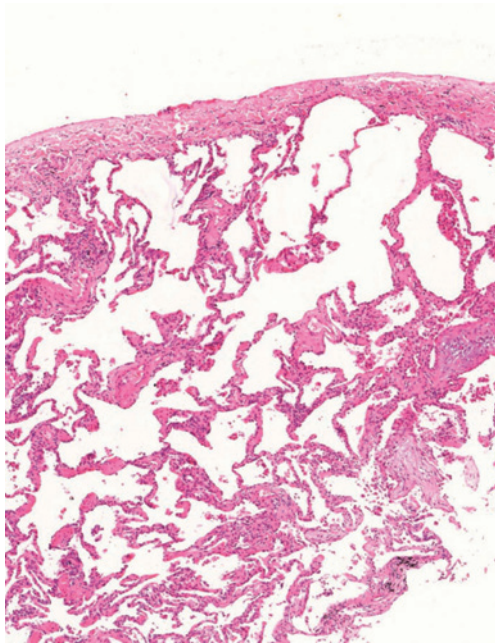
〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

<sup>2)</sup>日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科

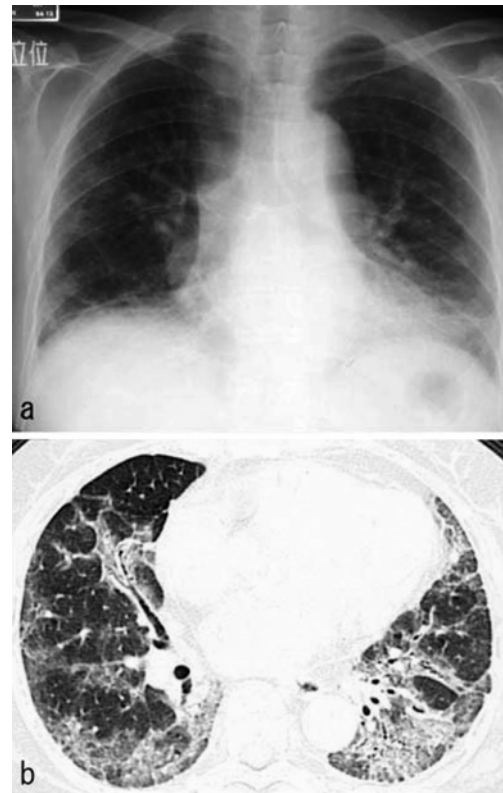
<sup>3)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

<sup>4)</sup>日本赤十字社医療センター病理部

(受付日平成 19 年 11 月 29 日)



**Fig. 1** Histology of a lung specimen obtained by open lung biopsy that was performed at the onset of interstitial lung disease, 14 years prior to the last admission. The alveolar walls are uniformly thickened by infiltration of mononuclear cells, slight interstitial fibrosis, and patchy polypoid intraluminal fibrosis. These observations are compatible with cellular and fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 20$ )



**Fig. 2** Chest X-ray film and computed tomography scan performed three years after the onset of interstitial lung disease. (a) Chest X-ray film reveals reticular shadows in the bilateral middle and lower lung fields. (b) Computed tomography scan shows reticular shadows with ground glass opacity in the bilateral lung fields.

ルス療法と各種免疫抑制剤投与にもかかわらず徐々に増悪し、気道感染を契機とした呼吸不全の悪化を繰り返した（ステロイドパルス療法は1994年7月から11月にかけて2コース、1995年11月から1996年6月にかけて4コース、そして2003年1月に1コース施行された。免疫抑制剤としては1995年12月にcyclophosphamideパルス療法を1コース施行された後に1996年1月からcyclophosphamide 100mg/dayを使用されたが、骨髄抑制を認めたため1996年3月から50mg/dayに減量された。また1996年3月から在宅酸素療法が導入された。2001年のNSIP増悪時にはcyclophosphamideがcyclosporine 150mg/dayに変更されたが、腎機能障害を認めたため2002年4月に中止された。2003年のNSIP増悪時からazathioprine 50mg/dayを使用され、以後継続された）。また2004年2月に56pg/mLであったBNPが10月に146pg/mL、12月に476pg/mLと上昇した。2005年1月初めより下痢・嘔吐の出現とともに呼吸困難が急に増悪したため2005年1月10日に緊急入院した。

入院時現症：意識は清明。苦悶様で起坐呼吸を呈して

いた。身長と体重は測定不可能であった。体温36.5℃、心拍数120回/分、血圧102/80mmHg、呼吸数30/分、血液酸素飽和度は2L/分の酸素吸入下で78%。心音正常、両肺野にshort wheezeを聴取し、四肢にチアノーゼを認めた。顔面に浮腫を認めたが、四肢に浮腫を認めなかった。腹部に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：血液検査で貧血、血小板減少、肝障害、炎症所見、および凝固・線溶系の亢進を認め、BNPが1,750pg/mLと著明に増加していた（Table 1）。入院時胸部単純写真では両肺野に間質性陰影の増強を認め、右心房と肺動脈の拡大を認めた（Fig. 3）。心臓超音波断層検査では左室拡張期径22mmに対して右室拡張期径が42mmと拡大し、推定肺動脈圧84mmHgと右心負荷所見を認めた。

臨床経過：心負荷・呼吸困難を軽減するべく酸素およびテオフィリンの投与が開始された。右心負荷所見と肺高血圧症は、間質性肺炎の終末期における肺血管床減少による不可逆的なものと考えられたこと、ならびに入院

Table 1 Laboratory findings

Blood Count		Biochemistry and Serology	
WBC	7,900/ $\mu$ L	AST	743 IU/L
RBC	$400 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	222 IU/L
Hb	9.9 g/dL	LDH	668 IU/L
Ht	34.7%	CK	34 U/L
Plt	$11.5 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	45 mg/dL
Blood gas analysis (O <sub>2</sub> 5L/min)		Cre	1.14 mg/dL
pH	7.318	T-Chol	225 mg/dL
PaO <sub>2</sub>	113 Torr	CRP	3.40 mg/dL
PaCO <sub>2</sub>	73 Torr	ESR	15 mm/hr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	36.6 mmol/L	Endotoxin	< 0.8 pg/mL
Coagulation		$\beta$ -D-glucan	10 pg/mL
PT-INR	1.49	ANA	negative
APTT	36.3 sec	MPO-ANCA	negative
Fibrinogen	194 mg/dL	PR3-ANCA	negative
AT III	55%	BNP	1,750 pg/mL
FDP	55.5 $\mu$ g/L	KL-6	745 U/mL
D-dimer	17.4 ng/dl	SP-D	58.7 ng/mL
TAT	12.6 ng/mL		
PIC	5.0 $\mu$ g/mL		

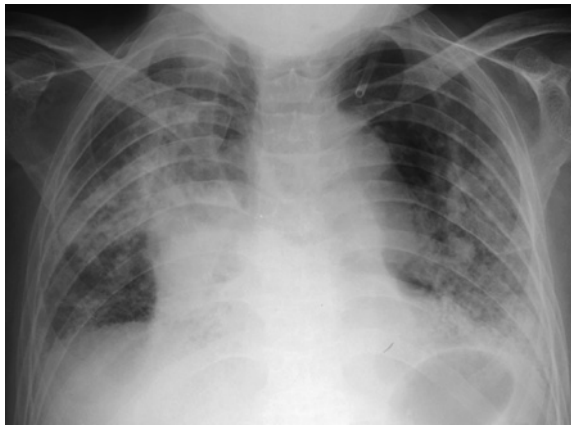


Fig. 3 Chest X-ray film on the current admission demonstrating diffuse interstitial shadows and marked enlargement of the right atrium and bilateral pulmonary arteries.

後収縮期血圧が100mmHg未満で推移したことから、右心負荷治療としてシルデナフィルやボセンタンなどの血管拡張薬や利尿薬の投薬は慎重に避けられた。また、これまで肺感染症を繰り返してきた経緯から、アンチトロンビンIII低下を伴う凝固・線溶系の亢進は重症肺感染症併発に伴う播種性血管内凝固症候群の併発によるものとして疑われ、アンチトロンビンIIIとヘパリンが投与された。以上の治療に反応せず呼吸困難と呼吸不全が進行し、第4病日に死亡した。本症例における呼吸不全の急性増悪の原因としてびまん性肺胞傷害の併発、肺血

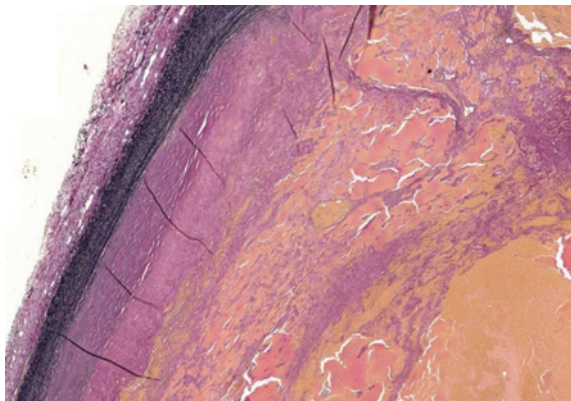


Fig. 4 Gross appearance of the lungs on autopsy. The bilateral lower lobes are markedly contracted and fibrotic with small sized honeycomb change. Large, organized thrombi completely obstructed the bilateral dilated pulmonary trunks.

管床破綻による進行性の肺高血圧症、悪性腫瘍や重篤な感染症の併発に伴う播種性血管内凝固症候群などが臨床鑑別診断として挙げられ、剖検が施行された。

剖検所見：肺は左330g、右385gで、両下肺は白色調で硬化し、容積減少を認めた (Fig. 4)。両側肺動脈下幹には、最大径約3cmの血栓が存在し、内腔をほぼ完全に閉塞していた。両肺動脈主幹を閉塞する巨大血栓は器

質化と一部石灰化を伴っており、組織学的には肺動脈内膜から伸展する線維成分に取り囲まれていた。筋性肺動脈においては、血管壁の内膜肥厚と中膜平滑筋の肥大を認め Heath-Edward II~III 度相当の肺高血圧がみられた (Fig. 5)。両下葉は著明に萎縮し、微小蜂巢肺を形成しており、組織学的には微細嚢胞を伴って均質な胞隔の線維性肥厚からなる fibrotic NSIP pattern であった (Fig. 6)。びまん性肺胞傷害の所見は認められなかった。下肢静脈、骨盤静脈に血栓は認められず、他臓器にも血栓症は確認されなかった。各臓器に膿瘍、悪性腫瘍の所

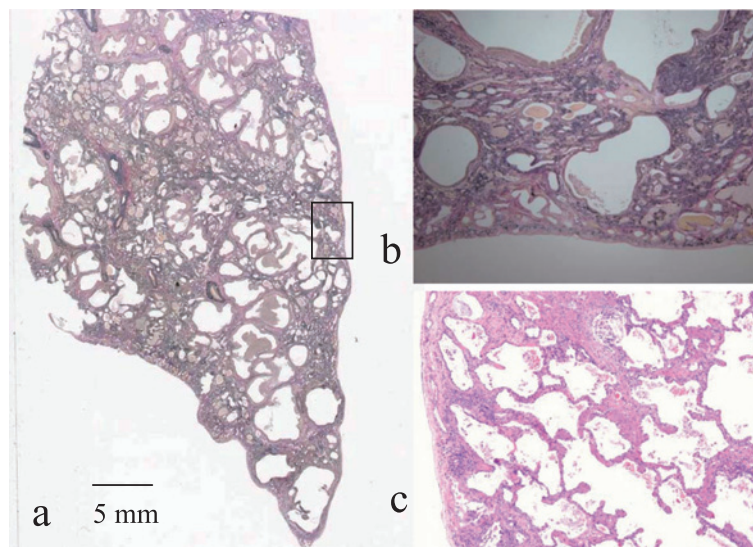


**Fig. 5** Histology of the right pulmonary artery on autopsy. Histology of the right pulmonary artery reveals thick intimal fibrous tissue extending to the thrombus. (Elastica van Gieson stain,  $\times 4$ )

見を認めなかった。検索された骨格筋（前頸部筋、大胸筋、横隔膜、大腿四頭筋）へのリンパ球浸潤の程度は軽度であった。甲状腺には慢性甲状腺炎が認められた。直接死因は両側の巨大肺血栓症による呼吸不全・循環不全が主体と考えられた。

## 考 察

多発性筋炎に伴う間質性肺炎では NSIP が多いと報告されているが<sup>1)~4)</sup>、NSIP の予後に関しては collagen vascular disease (CVD) に関連した NSIP と idiopathic NSIP との間で生存率に有意差を認めないと報告されている<sup>5)6)</sup>。本症例の場合は初発時の開胸肺生検において ATS/ERS 2002<sup>7)</sup> の基準による cellular and fibrotic NSIP pattern であった肺病変が、剖検においては fibrotic NSIP pattern に加えて微小蜂巢肺を呈していた。すなわち、間質の線維化は 14 年の経過で極めて緩徐に進行し、Fig. 6a, b で示すように、下葉に拡がる微小蜂巢肺は肺胞の虚脱による traction bronchiolectasis を主体として完成したものであることがわかる。かかる長期間にわたって NSIP の進行経過を病理学的に確認できた報告は稀であり、他に経過 6 年の idiopathic NSIP の 1 剖検例がある<sup>8)</sup>。この報告において剖検時点での肺の組織学的所見は、6 年前の発症時点での胸腔鏡下肺生検における組織学的所見と比べて線維成分の増加と慢性炎症性細胞浸潤の程度の軽減を認めたものの、fibrotic NSIP としての基本骨格に変化を認めなかった。この報告や本症例、



**Fig. 6** Histology of the lungs on autopsy. (a) Histology of the left lower lung (S<sup>10</sup>) showing microcystic remodeling of the lung structure. (Elastica van Gieson stain) (b) Magnified view of the boxed area in Fig. 6 (a) showing collapsed alveoli and traction bronchiolectasis. (Elastica van Gieson stain,  $\times 4$ ) (c) Histology of the left upper lung. The alveolar walls are uniformly thickened by dense fibrosis, showing findings of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 20$ )

および NSIP の生命予後に関する従来の報告<sup>5,6)</sup>から考えられるように、NSIP の進行は idiopathic NSIP においても collagen vascular disease (CVD) に関連した NSIP においても非常に緩徐であることが示唆される。

NSIP 患者の直接死因に関しては、終末期の病態把握が生前には困難であることもあって不明な点が多いが、「NSIP による呼吸不全」や「肺性心」という記載のほか、Amyopathic dermatomyositis に関連した NSIP の症例で、びまん性肺胞傷害を伴って死亡した例が近年報告されている<sup>9)</sup>。本症例においてもびまん性肺胞傷害や重症肺感染症の併発が呼吸不全急性増悪の要因として念頭におかれたが、実際には剖検によって巨大肺血栓塞栓症が確認され、びまん性肺胞傷害や重症肺感染症は否定された。従来多発性筋炎の呼吸器合併症としては主に間質性肺炎・肺感染症・呼吸筋力低下が知られるが、本症例のように肺動脈血栓塞栓症を併発した症例は本邦の学会報告が散見されるのみである<sup>10)~12)</sup>。しかし、特発性間質性肺炎においては肺動脈血栓塞栓症が死因の3~7%を占めると報告されており<sup>13)</sup>、膠原病に関連した間質性肺炎においても肺動脈血栓塞栓症が死因となりうる可能性が十分に考えられる。中でも注目されるのは肺動脈血栓塞栓症で急死した特発性間質性肺炎の一剖検報告であり、その症例においては肺動脈幹に起始部をもち両側肺動脈にのびる血栓形成をみとめ、本症例と酷似する病理所見であった<sup>14)</sup>。以上の報告では血栓形成の発症機序として呼吸不全・心不全・ステロイド投与などに伴う凝固能亢進・線溶能低下が想定されており<sup>13,14)</sup>、本症例においても長期間におよぶステロイド投与歴や臥床状態、嘔吐と下痢に伴う脱水、そして萎縮した肺における血流のうつ滞<sup>15)</sup>などが複合的に関与して血栓が形成されたものと考えられる。多発性筋炎と血栓形成との直接の因果関係を証明することは困難であるが、全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群の重複は否定的であった。本症例においては激しい胸痛のエピソードがなかったこと、両肺動脈主幹を閉塞する巨大血栓は器質性と一部石灰化を伴い肺動脈内膜から伸展する線維成分に取り囲まれていたこと、ならびに筋性肺動脈には内膜肥厚と中膜平滑筋の肥大を認めたことより、両側肺動脈巨大血栓は急速に形成されたものではなく、比較的長い時間をかけて形成されたものと考えられた。このように時間をかけて血栓が形成される場合には肺動脈血栓塞栓症を臨床的に診断することは必ずしも容易ではないが、特発性間質性肺炎や膠原病関連間質性肺炎に限らず、慢性呼吸器疾患における呼吸不全の急性増悪の要因のひとつとして肺血栓塞栓症を念頭におく必要がある。

以上、多発性筋炎に伴った NSIP として 14 年の経過をとり、発症時点から死亡時点にいたる肺病変の推移を

病理学的に確認できた症例を報告した。NSIP の臨床病理学的推移から呼吸不全の急性増悪の誘因にいたるまで、本例は膠原病関連肺病変の経過を考える上で示唆に富む貴重な症例と考えられた。

謝辞：本論文執筆にあたり、剖検標本の作製、ならびに写真の撮影と現像において島田英二氏（日本赤十字社医療センター病理部）の協力を得た。ここに感謝申し上げる。

## 文 献

- 1) Katzenstein A-L A, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136—147.
- 2) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182—1185.
- 3) Akaraka H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis. Serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003;123:1096—1103.
- 4) Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245—250.
- 5) Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585—596.
- 6) Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705—711.
- 7) Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002;19:794—796.
- 8) 原田泰志, 赤木隆紀, 松本武格, 他. 非特異性間質性肺炎 (NSIP) の 1 剖検例. *日胸疾会誌* 2005;43:389—395.
- 9) Sakamoto N, Mukae H, Fujii T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with poor prognosis associated with amyopathic dermatomyositis. *Intern Med* 2004;43:838—842.
- 10) 森 如, 山中恵一, 西村啓介, 他. 種々の合併症をきたした皮膚筋炎の 1 例. *日皮会誌* 2003;113:306.
- 11) 伊藤高史, 古賀 純, 宮崎秀和, 他. 多発性筋炎の

- 治療中に肺塞栓を合併した一例. *Circulation Journal* 2002; 66 (Suppl. II) : 905.
- 12) 竹腰知紀, 久保正英, 矢澤徳仁, 他. 多発性肺梗塞を合併した皮膚筋炎の1例. *日皮会誌* 2002; 112 : 53.
- 13) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : causes and assessment. *Am J Med* 1990 ; 88 : 396—404.
- 14) 宍戸道弘, 大膳祐治, 市木 拓, 他. 両側肺動脈血栓症を合併した Idiopathic pulmonary fibrosis の1剖検例. *日胸疾会誌* 1994 ; 32 : 1026—1031.
- 15) Rubin LJ. Current Concepts : Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 111—117.

### Abstract

#### Massive pulmonary thromboembolism found at autopsy in a patient with a 14-year history of polymyositis-associated nonspecific interstitial pneumonia

Yusuke Takagi<sup>1)</sup>, Kiyofumi Hagiwara<sup>2)</sup>, Takeo Sato<sup>2)</sup>, Osamu Akiyama<sup>2)</sup>, Takashi Ogura<sup>3)</sup>, Mikiko Tsugata<sup>4)</sup> and Tamiko Takemura<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pneumology, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

<sup>2)</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Japan Red Cross Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Pneumology, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Japan Red Cross Medical Center

A 64-year-old woman with a 14-year history of refractory nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with polymyositis was admitted urgently to our hospital due to acute exacerbation of dyspnea. The first episode of dyspnea had occurred 14 years earlier and the diagnosis of cellular and fibrotic NSIP had been made by radiographic examinations and open lung biopsy. Her NSIP initially responded well to high-dose prednisolone therapy (40mg/day), but flared when the dose of prednisolone was tapered. Three years after the diagnosis of NSIP, a diagnosis of polymyositis was made based on her elevated serum level of creatinine phosphokinase and muscle biopsy findings. Her polymyositis was controlled well by prednisolone therapy, but her NSIP gradually worsened, despite treatment with several courses of methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressive agents. She was brought to our hospital by ambulance due to acute progression of dyspnea and was admitted. Chest X-ray film revealed diffuse interstitial shadows and marked enlargement of the right atrium and bilateral pulmonary arteries. Transthoracic echocardiogram revealed severe dilatation of the right atrium and right ventricle with an estimated pulmonary artery systolic pressure of 84mmHg. She died of progressive respiratory failure on day 4 of hospitalization. Autopsy revealed massive thrombi that completely obstructed the bilateral pulmonary trunks. Histological examination revealed that these thrombi were organized, and her interstitial lung disease (ILD) was specified as fibrotic NSIP with microscopic honeycomb. Massive pulmonary thromboembolism is extremely rare in patients with polymyositis-associated NSIP, but it should be considered as a possible cause of acute exacerbation of respiratory failure. This case provides valuable information on the clinical and pathological course of polymyositis-associated NSIP.